

1 Richtlijn Mastocytose

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

Initiatiefnemer

Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NvAKI)

Betrokken verenigingen/instanties

- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVvH)

Met ondersteuning van

Qualicura

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

1
2 **Colofon**
3 Nederlandse Vereniging voor Allergologie, 2022
4

5 **Disclaimer**

6
7 **Geautoriseerd door:**
8 NVvAKI, NVvH, NVKC, NVVP, Mastocytose Vereniging Nederland, NVT, NVOG, NVDV, NVA, NIV, NVMDL, NVK, NVC en
9 NVvA

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

1 Samenstelling werkgroep

3 Werkgroep:

- 4 • Dr. J. (Hanneke) Oude Elberink, Internist-allergoloog, UMCG, Groningen, Nederlandse Vereniging voor
- 5 Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI)
- 6 • Dr. M. (Maud) Hermans, internist-allergoloog/immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging
- 7 voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI)
- 8 • Dr. P. (Paul) van Daele, internist-allergoloog/immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging
- 9 voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI)
- 10 • Dr. G. (Gerben) Ferwerda, internist-allergoloog/immunoloog, DC Klinieken & Radboud UMC, Nijmegen,
- 11 Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI)
- 12 • Dr. F. (Floor) Heubels-Moenen, internist-hematoloog, MUMC, Maastricht, Nederlandse Vereniging voor
- 13 Haematologie (NVvH)
- 14 • Dr. B. (Bart) Span, internist-hematoloog, UMCG, Groningen, Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVvH)
- 15 • Dr. P. (Peter) te Boekhorst, internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor
- 16 Haematologie (NVvH)
- 17 • Dr. R. (Rob) Fijnheer, internist-hematoloog, Meander ziekenhuis, Amersfoort, Nederlandse Vereniging voor
- 18 Haematologie (NVvH)
- 19 • Dr. A. (Aline) Sprikkelman, kinderarts-allergoloog, UMCG, Groningen, Nederlandse Vereniging voor
- 20 Kindergeneeskunde (NVK), sectie Kinderallergologie (SKA)
- 21 • Dr. I (Inge) Bocca, kinderarts, UMCG, Groningen, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- 22 • Dr. N. (Nicolette) Arends, kinderarts-allergoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor
- 23 Kindergeneeskunde (NVK), sectie Kinderallergologie (SKA)
- 24 • Dr. E. (Elise) Huisman, Kinderarts-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor
- 25 Kindergeneeskunde (NVK)
- 26 • Dr. A. (André) Mulder, Arts Klinische Chemie/Laboratoriumspecialist Klinische Chemie, UMCG, Groningen,
- 27 Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- 28 • Dr. V. (Vincent) van der Velden, Medisch Immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor
- 29 Immunologie (NVVI) en Nederlandse vereniging voor cytologie (NVC)
- 30 • Prof. Dr. S. (Suzanne) Pasmans, Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor
- 31 Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- 32 • Dr. M. (Marja) Oldhoff, Dermatoloog, UMCG, Groningen, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en
- 33 Venereologie (NVDV)
- 34 • Dr. J. (Jeffrey) Damman, Dermato-Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- 35 (NVVP)
- 36 • Dr. A. (Arjan) Diepstra, Hemato-Patholoog, UMCG, Groningen, Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- 37 • Dr. G. (Gilles) Diercks, Patholoog, UMCG, Groningen, Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- 38 • Dr. J. (Joop) Lefrandt, Internist-Endocrinoloog, UMCG, Groningen, Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

1 Leesgroep:

- 2 • Drs. B. (Brigit) Fokkinga, Patiëntvertegenwoordiger, Mastocytose Vereniging Nederland
- 3 • Mw. G. (Ghislaine) van de Zande, Patiëntvertegenwoordiger, Mastocytose Vereniging Nederland

4

5

6 Met ondersteuning van:

7

- 8 • W.F.E.J (Willemijn) Irvine, MSc, adviseur, Qualicura, Breda
- 9 • Dr. L.F.J. (Lydia) Welling – van Overveld, adviseur, Qualicura, Breda

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

1	Inhoud	
2	Richtlijn Mastocytose.....	1
3	Samenstelling werkgroep.....	3
4	Overzicht van de aanbevelingen.....	9
5	Module 2: Verdenking mastocytose.....	9
6	Module 3: Prognose en follow up.....	10
7	Module 4: Mastocytose gerelateerde botafwijkingen.....	11
8	Module 5: Allergie en anafylaxie.....	12
9	Module 6: Behandeling.....	13
10	Module 7: Organisatie van zorg.....	14
11	Verantwoording.....	15
12	a. Aanleiding voor het maken van de richtlijn.....	15
13	b. Definitie en doelstelling van de richtlijn.....	15
14	c. Probleemomschrijving en afbakening.....	15
15	d. Methode en proces.....	16
16	Knelpuntenanalyse.....	16
17	Proces samenstelling werkgroep, belangen.....	16
18	Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur.....	17
19	Samenvatten van de literatuur.....	20
20	Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs.....	20
21	Formuleren van de conclusies.....	21
22	Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling).....	21
23	Formuleren van aanbevelingen.....	21
24	Randvoorwaarden (Organisatie van zorg).....	21
25	Kennislacunes.....	21
26	Commentaar- en autorisatiefase.....	21
27	Patiëntenparticipatie.....	22
28	e. Herziening en geldigheid van de richtlijn.....	22
29	Module 1 Inleiding Mastocytose.....	23
30	1.1 Mastocytose criteria.....	23
31	1.2 Begrippenkader.....	28
32	Module 2 Verdenking Mastocytose.....	30
33	2.1: Laboratorium bepalingen.....	32
34	2.2 Huidbiopt.....	38

1	2.3	Gastro-intestinaal biopt	46
2	2.4	Beenmergonderzoek.....	49
3		Bijlagen Module 2	55
4	2.1.	Summary tabel	55
5	2.1.	Risk of Bias beoordelingen	57
6	2.1.	Evidence profielen	59
7	2.2	Summary tabel	60
8	2.2	Risk of Bias beoordelingen	61
9	2.2	Evidence profielen	63
10	2.3	Summary tabel	64
11	2.3	Risk of Bias Beoordelingen	65
12	2.3	Evidence profielen	Error! Bookmark not defined.
13	2.4	Summary tabel	66
14	2.4	Risk of Bias beoordelingen	66
15	2.4	Evidence profielen	67
16		Module 3 Prognose en follow-up.....	68
17	3.1	Prognose en follow-up bij kinderen.....	68
18	3.2	Prognose en follow-up bij indolente systemische mastocytose.....	73
19		Bijlagen Module 3	76
20	3.1	Summary Tabel	76
21	3.1	Risk of bias beoordelingen	78
22	3.1	Evidence Profielen.....	79
23	3.2	Summary Tabel	79
24	3.2	Risk of Bias beoordelingen	81
25	3.2	Evidence Profielen.....	82
26		Module 4 Mastocytose gerelateerde botproblemen	83
27	4.1	Risicofactoren Mastocytose gerelateerde osteoporose.....	83
28	4.2	Indicatie osteoporose behandeling	87
29	4.3	Medicamenteuze behandeling	89
30		Bijlagen Module 4	92
31	4.1	Summary Tabel	92
32	4.1	Risk of Bias beoordelingen	95
33	4.1	Evidence profielen	96
34	4.2	Summary tabel	96

1	4.2 Risk of Bias beoordelingen	96
2	4.2 Evidence Profielen.....	96
3	4.3 Summary tabel	97
4	4.3 Risk of Bias beoordelingen	98
5	4.3 Evidence profielen	98
6	Module 5 Allergie en Anafylaxie	100
7	5.1 Indicatiestelling adrenaline auto-injector.....	100
8	5.2 Diagnostiek hymenoptera gif allergie	105
9	5.3 Insectengif Immunotherapie.....	109
10	5.4 Medicatie, anesthesie en vaccinaties	113
11	5.5 Anafylaxie bij zwangerschap en bevalling.....	118
12	Bijlagen Module 5	121
13	5.1 Summary Tabel	121
14	5.1 Risk of Bias beoordelingen	123
15	5.1 Evidence profielen	123
16	5.2 Summary tabel	124
17	5.2 Risk of Bias beoordelingen	125
18	5.2 Evidence Profielen	126
19	5.3 Summary tabel	126
20	5.3 Risk of Bias beoordelingen	129
21	5.3 Evidence profielen	130
22	5.4 Summary Tabel	130
23	5.4 Risk of Bias beoordelingen	132
24	5.4 Evidence Profielen.....	133
25	5.5 Summary Tabel	134
26	5.5 Risk of Bias beoordelingen	136
27	5.5 Evidence Profielen.....	136
28	Module 6 Behandeling van mastocytose	137
29	6.1 Behandeling van Mestcel mediator klachten	137
30	6.2 Behandeling van mastocytose in de huid	142
31	6.3 Cytoreductieve behandeling	145
32	Bijlagen module 6	151
33	6.1 Summary Tabel	151
34	6.1 Risk of Bias beoordelingen	152

1	6.1 Evidence profielen	153
2	6.2 Summary tabel	Error! Bookmark not defined.
3	6.2 Risk of Bias beoordelingen	155
4	6.2 Evidence profielen	156
5	6.3 Summary tabel	156
6	6.3 Risk of Bias beoordelingen	157
7	6.3 Evidence profielen	157
8	Module 7 Organisatie van Zorg.....	158
9	7.1 Expertisecentrum Mastocytose en uitgangspunten voor zorgorganisatie.....	158
10	7.2 Rol van de Patiëntenvereniging	160
11	Aanverwante producten	161
12	A. Appendix: Pathologisch onderzoek	162
13	Beenmergbiopt	162
14	Gastro-intestinale biopten	162
15	Huidbiopt	163
16	B. Appendix ander laboratoriumonderzoek	165
17	Cytologie van bloed en beenmerg	165
18	KIT (D816V) mutatie analyse.....	165
19	Flowcytometrische analyse CD2 en/of CD25 expressie mestcellen	166
20	Serum Tryptase	166
21	MH/MIMA in urine	167
22	C. Appendix Perioperatieve medicatie en adviezen bij patiënten met mastocytose.....	170
23	1. Profylaxe en adviezen voor volwassenen bij hoger risico ingrepen	170
24	Pre-medicatie.....	170
25	Perioperatieve adviezen	170
26	Postoperatieve adviezen.....	170
27	2. Profylaxe en adviezen voor kinderen bij hoger risico ingrepen.....	171
28	Conform volwassenen, met eventueel dosis aanpassingen aan de hand van het gewicht.....	Error! Bookmark not
29	defined.	
30	D. Appendix Teratogeniciteit.....	172
31	E. Appendix: Behandeling van mestcel mediator klachten	173
32	F. Appendix: Mastocytosis Symptom Assesment Form (MSAF)	177
33	G. Volledige zoekstrategie	178
34		

Overzicht van de aanbevelingen

Module 2: Verdenking mastocytose

2.1 Laboratoriumbepalingen

Sluit systemische mastocytose bij volwassenen niet uit op basis van normale waarden van het basaal tryptase in bloed en/of MH/MIMA in urine en/of het ontbreken van een KIT D816V mutatie in bloed.

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

Beschouw een KIT D816V mutatie in bloed als een indicator voor systemische mastocytose bij volwassenen en kinderen.

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

2.2 Huidbiopt

Neem een huidbiopt af uit zowel leasionale als niet leasionale huid 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'.

2.3 Gastro-intestinaal biopt

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'.

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

4 2.4 Beenmergonderzoek

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

- 6 - Het serum tryptase gehalte hoger is dan 11,4 µg/L, of:
- 7 - Er een aantoonbare D816V KIT mutatie is in perifeer bloed, ongeacht hoogte allelic burden, of:
- 8 - Er een zeer sterke verdenking bestaat op systemische mastocytose op basis van een combinatie van typische
- 9 symptomen, zoals anafylaxie met osteoporose of chronische diarree
- 10 - Er sprake is van anafylaxie in combinatie met een verhoogde REMA-score

11
12 Beslis in samenspraak met de patiënt over diagnostiek naar systemische mastocytose door middel van beenmergonderzoek
13 wanneer de volwassene zich enkel presenteert met mastocytose in de huid.

14
15
16 Consulteer of verwijst naar een expertisecentrum voorafgaand aan het uitvoeren van een beenmergpunctie met de
17 vraagstelling mastocytose, voor waarborgen van complete en hoog-sensitieve analyse.

18
19 Voer beenmergonderzoek uit bij kinderen met een verdenking op systemische mastocytose als:

- 20 - Tryptase >100 µg/L of sterk stijgend in korte tijd gedurende de follow up.
- 21 - Er cytopenieën worden geconstateerd.
- 22 - Er tekenen zijn van organomegalie of lymfadenopathie.
- 23 - Huidlaesies blijven bestaan bij bereiken van volwassen leeftijd

24
25 Op basis van klinische ervaring valt beenmergonderzoek ook te overwegen bij kinderen in geval van:

- 26 - Het tryptase >20 µg/L of snel stijgend ;
- 27 En
- 28 - Er sprake is van toenemende klachten in ernst en/of een zeer uitgebreid huidbeeld.
- 29 - Er sprake is van onverklaarde anafylaxie.

30
31 Consulteer of verwijst kinderen altijd naar een expertisecentrum, zeker wanneer een beenmergbipt bij een kind nodig is.

32
33 Volg bij afname en registratie van beenmergonderzoek de adviezen uit de appendices 'Pathologisch onderzoek' en 'ander
34 laboratoriumonderzoek'.

35
36 Beslis in samenspraak met de patiënt of profylaxe voor angst en stress voorafgaand aan een beenmergpunctie wenselijk
37 is. Pas hierbij de principes van *shared decision making* toe.

39 Module 3: Prognose en follow up

40 3.1 Prognose en follow up bij kinderen met cutane mastocytose

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

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

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

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

10 *3.2 Prognose bij volwassenen*

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

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

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

19 *zie module 1 classificatie van mastocytose (1.1.2c)

21 Module 4: Mastocytose gerelateerde botafwijkingen

22 *4.1 Risicofactoren botafwijkingen*

23 Screen volwassenen en kinderen met aangetoonde systemische mastocytose na diagnose minimaal één keer op
24 osteoporose door middel van een DXA-scan en controleer of er fragiliteitsfracturen aanwezig zijn. Volg voorinterpretatie
25 en herhaalinterval van de screening de Richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' (Nederlandse Vereniging voor
26 Reumatologie via Richtlijndatabase.nl)

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

31 *4.2 Indicatie voor medicamenteuze behandeling*

32 Overweeg al anti-osteoporose medicatie te starten bij patiënten met verhoogde serumwaarden van botresorptiemarker
33 B-CTX.

35 Volg voor indicatiestelling bij patiënten zonder afwijkende B-CTX de aanbevelingen voor behandelindicaties zoals
36 genoemd in de Richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' (Nederlandse Vereniging voor Reumatologie via
37 Richtlijndatabase.nl).

39 *4.3 Voorkeur medicamenteuze behandeling*

40 Behandel met bisfosfonaten als eerste keus bij patiënten met osteoporose en systemische mastocytose en volg daarbij
41 het behandeladvies zoals genoemd in de Richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' (Nederlandse Vereniging voor
42 Reumatologie via Richtlijndatabase.nl).

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

1
2 Module 5: Allergie en anafylaxie

3 5.1 Indicatie adrenaline auto-injector

4 *Volwassenen:*

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

7
8 Schrijf altijd twee adrenaline auto-injectoren voor bij mastocytose patiënten met een vastgestelde insecten gif anafylaxie
9 die (nog) geen immunotherapie krijgen. Na afronden van de instelfase van immunotherapie volstaat één auto-injector.

10
11 Overweeg een adrenaline auto-injector voor te schrijven aan elke volwassene met ISM maar beslis in samenspraak met de
12 patiënt of voorschrijven van een adrenaline auto-injector gewenst is. Schrijf altijd twee adrenaline auto-injectoren voor bij
13 deze patiënten.

14
15
16 *Kinderen:*

17 Informeer de ouders en het kind over het risico op anafylaxie maar benadruk daarbij dat kinderen een gering verhoogd
18 risico lopen ten opzichte van de gezonde populatie. Beslis in samenspraak met ouders (en het kind) of voorschrijven van
19 een adrenaline auto-injector gewenst is. Gebruik hierbij de principes van samen beslissen.

20
21 Schrijf altijd een adrenaline auto-injector voor bij kinderen met een eerdere anafylactische reactie en/of systemische
22 mastocytose.

23
24
25 *Alle patiënten:*

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

28
29 5.2 Diagnostiek Hymenoptera allergie

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

32
33 Vraag bij elke controle of de patiënt sinds de vorige controle nog gestoken is door een insect uit de Hymenoptera familie
34 en of hij/zij hierop een systemische reactie heeft gehad. Herhaal IgE meting wanneer de patiënt is gestoken.

35
36 5.3 Insectengif Immunotherapie bij mastocytose patiënten

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

39
40 Blijf levenslang behandelen met immunotherapie in verband met het risico op recidief bij stoppen van de therapie.

41
42 Verhoog de onderhoudsdosering VIT naar 150mg - 200mg per behandeling bij patiënten die na doorlopen van de eerste
43 fase een recidief anafylaxie krijgen na een steek.

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

3 4 *5.4 Medicatie, anesthesie en vaccinatie*

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

7
8 Overweeg de eerste inname van NSAIDs bij mastocytose patiënten plaats te laten vinden in een gecontroleerde setting
9 indien zij het sinds ontstaan van de aandoening niet (meer) hebben gebruikt.

10
11 Standaard toepassing van profylaxe voor anafylaxie is niet nodig voor toediening van lokale verdoving (inclusief epidurale
12 anesthesie) of röntgen contrast media aangezien het risico op een reactie over de gehele patiëntengroep genomen laag
13 is.

14
15 Profylaxe wordt wel aanbevolen voor toediening van algemene anesthesie. Ook kan het worden overwogen bij patiënten
16 met een eerdere reactie op medicatie. Gebruik hierbij de appendix Profylaxe bij operatieve ingrepen.

17
18 Voor iedere patiënt met mastocytose dient na diagnosestelling een persoonlijk plan te worden opgemaakt ten aanzien
19 van (de noodzaak van) premedicatie voor ingrepen en gebruik van NSAIDs en dergelijke.

20
21 Vaccineer kinderen met mastocytose zoals gebruikelijk tenzij er mogelijk een verhoogd risico is, bijvoorbeeld omdat het
22 kind een eerdere reactie op een vaccin heeft gehad. Verwijs het kind in dat geval naar een expertisecentrum voor
23 consultatie en een vaccinatie advies.

24 25 *5.5 Risico op anafylaxie tijdens zwangerschap en bevalling*

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

28
29 Beslis in samenspraak met de patiënt of het wenselijk is om in de tweede lijn te bevallen. Stel vooraf een
30 geïndividualiseerd noodplan op.

31
32 Overweeg behandeling met premedicatie in de vorm van corticosteroïden en niet-sederende antihistaminica voor een
33 operatie met algehele anesthesie of in een acute setting met veel stress (bijvoorbeeld spoedkeizersnede) (zie appendix)

34 35 **Module 6: Behandeling**

36 *6.1 Behandeling van mestcelactivatiesymptomen*

37 *Volwassenen:*

38 Behandel mestcelactivatiesymptomen bij volwassenen in eerste instantie met een combinatie van H1- en H2-
39 antagonisten en overweeg stapsgewijze toevoeging van middelen aan de hand van individuele symptomen, zoals
40 weergegeven in de appendix 'behandeling mestcel mediator klachten' wanneer het gewenste effect uitblijft.

41
42 Overweeg behandeling in studieverband indien onvoldoende symptoom reductie bereikt wordt.

43
44 Evalueer het behandelresultaat met behulp van een symptoomscore instrument bijvoorbeeld het *Mastocytosis symptom*
45 *assessment form* (zie appendix MSAF).

1
2 *Kinderen:*

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

6
7 *6.2 Behandeling cutane mastocytose*

8 *Volwassenen:*

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

11
12 Behandel pruritus in eerste instantie met H1- en/of H2-antagonisten en overweeg stapsgewijze behandeling volgens de
13 appendix 'behandeling van mestcelactivatiesymptomen'.

14
15 *Kinderen*

16 Pas geen fotherapie toe bij kinderen met cutane mastocytose.

17
18 Behandel pruritus in eerste instantie met H1- en/of H2-antagonisten en overweeg stapsgewijze behandeling volgens de
19 appendix 'behandeling van mestcelactivatiesymptomen'.

20
21 *6.3 Cyto-reductieve behandeling*

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

24
25 Start bij agressieve mastocytose met midostaurin, cladribine of interferon - α , afhankelijk van de ernst/uitgebreidheid van
26 de ziekte en gewenste respons snelheid. Indien mogelijk dient inclusie in een medicijnstudie overwogen te worden.

27
28 Schrijf imatinib alleen voor bij patiënten zónder KIT D816V mutatie.

29
30 Bepaal bij Systemische Mastocytose met geassocieerd hematologisch neoplasma (SM-AHN) behandelindicatie en
31 modaliteit voor de mastocytose en de geassocieerde hematologische aandoening apart van elkaar. Overleg met een
32 hematoloog met expertise op gebied van mastocytose is aangewezen.

33
34 Evalueer het behandel-effect aan de hand van de '*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research
35 and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria*'.

36
37 *Module 7: Organisatie van zorg*

38 *7.1 Expertisecentra Mastocytose en uitgangspunten voor zorgorganisatie*

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

42
43 Stem de zorg af op individuele behoeften van de patiënt en betrek waar nodig ondersteunende disciplines zoals
44 paramedici en psychosociale hulpverleners

7.2. Rol van de patiëntenvereniging

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

Verantwoording

a. Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Mastocytose is een ziektebeeld dat niet zo eenvoudig is te herkennen en daardoor in de praktijk nogal eens wordt gemist. Dit komt mede doordat het een relatief zeldzaam ziektebeeld is. Het missen van de diagnose kan leiden tot onnodig langdurende zorgtrajecten. Bovendien komen patiënten met mastocytose door het brede scala aan symptomen, na diagnosestelling vaak terecht bij veel verschillende specialisten. Afhankelijk van het type specialisme wordt dan in de behandeling nadruk gelegd op bepaalde aspecten, echter mist er vaak een integrale benadering van zowel symptomen als risico-evaluatie en het voorkomen van complicaties. Vermoedelijk raakt bovendien een aanzienlijk deel van de patiënten uit follow-up vanwege onbekendheid met de behandelopties en de mogelijke complicaties. Een juiste indicatiestelling en tijdig stellen van de diagnose draagt bij aan de kwaliteit van de zorgverlening. Daarnaast zal betere afstemming van zorg leiden tot meer integrale zorg waarin alle aspecten van de ziekte aan bod komen.

b. Definitie en doelstelling van de richtlijn

Het uiteindelijke doel is het geven van hoog kwalitatieve en gepersonaliseerde zorg voor patiënten met mastocytose. Hiervoor wordt in dit project een richtlijn ontwikkeld waarin indicatiestelling, diagnostiek, behandeling, symptoombestrijding, follow-up, werkverdeling en adviezen aan de patiënt bij mastocytose uniform belicht worden.

c. Probleemomschrijving en afbakening

Definitie Mastocytose:

Mastocytose is een zeldzame ziekte, waarbij ophopingen van abnormale mestcellen ontstaan in de huid, het beenmerg en organen. Mestcellen spelen een belangrijke rol in het immuunsysteem. Zij zijn betrokken bij allergische reacties en het bestrijden van bepaalde infecties. Bij patiënten met mastocytose kunnen de abnormale mestcellen ook mediators vrijgeven, zonder dat er sprake is van een allergeen. Deze mediators kunnen leiden tot een scala aan reacties, waaronder huidreacties, lage bloeddruk, shock, botontkalking en/of wervelinzakkingen. Een uitgebreide inleiding op het ziektebeeld en de classificatie wordt gegeven in Module 1.

Patiëntenpopulatie, etiologie en incidentie Nederland:

Systemische mastocytose komt naar schatting voor bij 1 op de 10.000 mensen. Er is echter waarschijnlijk sprake van onderdiagnostiek, waardoor de feitelijke prevalentie van mastocytose moeilijk in te schatten is. Zowel volwassenen als kinderen kunnen mastocytose ontwikkelen. Bij de diagnose mastocytose op de kinderleeftijd, waarbij in de meeste gevallen alleen sprake is van huid mastocytose, kan de ziekte rondom de puberteit verdwijnen. Het natuurlijke beloop van mastocytose is wisselend en hangt af van de leeftijd, de betrokken organen, het subtype van de ziekte, eventuele bijkomende aandoeningen zoals allergieën of andere bloedziekten, en de reactie op behandeling. De overgrote meerderheid van de patiënten heeft een normale levensverwachting. Mastocytose is niet besmettelijk en ook niet erfelijk. Mastocytose kan in een aantal gevallen wel familiair voorkomen. Naar schatting heeft zo'n 1 op de 100 patiënten met mastocytose een familiale vorm.

Afbakening

De richtlijn heeft betrekking op alle patiënten met mastocytose. De richtlijn zal zich richten op de volgende onderwerpen: indicatiestelling, diagnostiek, behandeling en symptoombestrijding, follow-up, werkverdeling en adviezen aan de patiënt.

d. Methode en proces

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld in overeenstemming met de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een *evidence-based* richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Met de voorzitter (Dr. J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog), vice-voorzitter (Dr. M.A.W. Hermans, internist-allergoloog/immunoloog) en een werkgroep van verschillende specialisten is een eerste inventarisatie van bestaande knelpunten gedaan. Vervolgens is in een schriftelijke invitation conference het conceptraamwerk met knelpunten voorgelegd aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen. Reacties en aanvullingen op de knelpunten uit deze inventarisatie zijn meegenomen in de definitieve knelpunten die uitgangspunt vormen voor deze richtlijn.

Proces samenstelling werkgroep, belangen

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel.

De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij Qualicura.

Tabel 1: Werkgroep en belangen

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Oude-Elberink, J.N.G	Internist-allergoloog	Adviseur Mastocytose Vereniging NL Adviesraad Anaphylaxis patiëntenvereniging Advisory Board Blueprint tbv avapritinib studie	Deelname in avapritinib studie	Geen actie noodzakelijk. Gezien avapritinib voor mastocytose nog niet voor gebruik buiten onderzoeksverband beschikbaar is wordt het middel buiten de aanbevelingen gehouden.
Boekhorst te, P.A.W.	Internist-Hematoloog/Transfusiespecialist	Voorzitter CML-MPN werkgroep HOVON Medische adviesraad TRIP	Geen	
Damman, J.	Dermato-patholoog		Geen	
Fijnheer, R.	Internist-Hematoloog		Geen	
Diepstra, A.	Hemato-patholoog		Geen	
Mulder, A.	Arts Klinische Chemie/Laboratoriumspecialist Klinische Chemie		Geen	
Oldhoff, J.	Dermatoloog	Lid SOA-domeingroep NVDV, onbetaald Lid Concilium NVDV, onbetaald	Geen	

		Lid richtlijn commissie lichen sclerosus/Lichen planus		
Ferwerda, G.	Internist-klinisch immunoloog & allergoloog	Universitair docent/principal investigator Bestuurslid Stichting Vaccinology Masterclass Lid Wetenschappelijke adviescommissie Longfonds	Geen	
Hermans, M.A.W	Internist-allergoloog/immunoloog	Adviseur Mastocytose Vereniging NL	Onderzoek sponsoring van Novarits gekregen voor onderzoek over mestcellen. Promotieonderzoek naar mastocytose	
Velden van der, V.	Laboratorium specialist medische immunologie		Geen	
Daele van, P.	Internist allergoloog /immunoloog,	Editor Netherlands Journal of Medicine	Advisory board Novartis over Mastocytose. Het advies had betrekking op de prevalentie van het gebruik van midostuarin bij agressieve mastocytose.	Werkgroeplid is niet betrokken geweest bij het formuleren van de aanbevelingen over medicamenteuze behandeling bij agressieve mastocytose.
Arends, N.	Kinderarts-allergoloog	Voorzitter sectie kinderallergologie Voorzitter CSO Adviesraad Nutricia	Neem deel aan extern gefinancierd onderzoek in de kinderallergologie.	Geen actie omdat geen van de sponsors van dit onderzoek belangen hebben of gerelateerd zijn aan de ontwikkeling van de richtlijn mastocytose
Sprikkelman, A.B.	Kinderarts-allergoloog	Bestuurslid Sectie Kinderallergologie, NVK Lid PCSO	Geen	
Huisman, E	Kinderarts – Hematoloog en transfusiespecialist	Bestuurslid NVB Medische adviesraad TRIP	Geen	
Heubel-Moenen, F.	Internist-Hematoloog		Geen	

1

2

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

3

Een methodologisch adviseur heeft de werkgroep begeleid in het formuleren van uitgangsvragen en uitkomstmaten. De vastgestelde knelpunten zijn hiervoor als startpunt gebruikt zodanig dat de aanbeveling die volgt uit de uitgangsvraag, handvatten biedt voor de specialist om met het knelpunt om te gaan. De uitgangsvragen zijn vervolgens vertaald in zoekvragen voor literatuuronderzoek. Bij de zoekvragen zijn relevante uitkomstmaten gezocht om zo tot vragen in een PICO - format te komen.

6

7

8

9

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

10

Er is een systematische literatuurzoekopdracht uitgevoerd door een informatiespecialist. In eerste instantie is hierbij voor meerdere specifieke literatuur zoekvragen een zoekopdracht opgezet. Na het uitvoeren van enkele zoekopdrachten bleek herhaaldelijk dat het gewenste resultaat waarmee de uitgangsvraag beantwoord kon worden niet werd gevonden. Bovendien was er veel overlap te zien tussen de resultaten van verschillende zoekopdrachten en bleek er veel vervuiling van de zoekresultaten te zijn met artikelen op de term 'mast cells'.

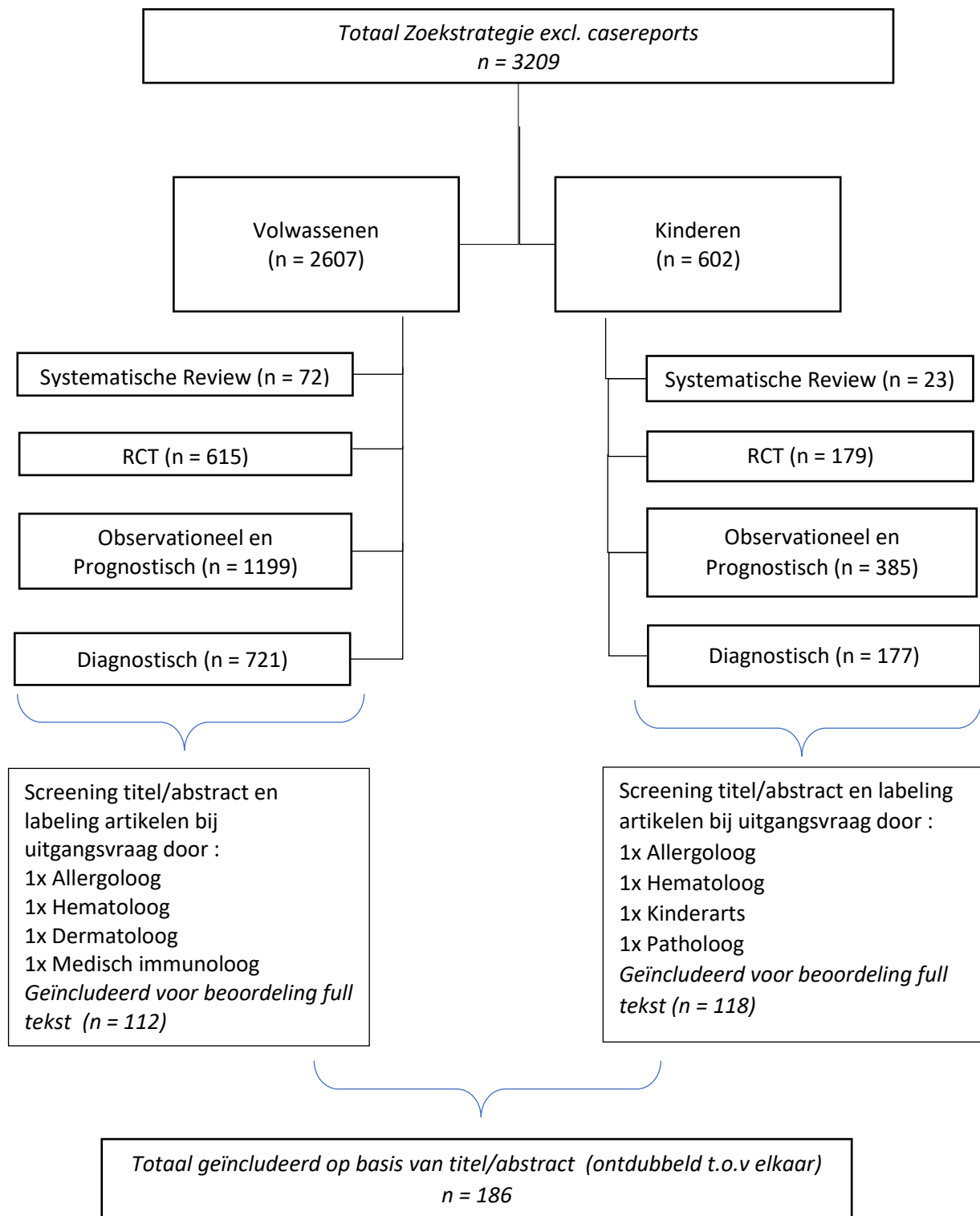
13

14

15

1 Mastocytose blijkt ook in de literatuur een zeldzaam ziektebeeld. Met een totaal aantal referenties met de term
2 'mastocytosis' van minder dan 10.000, is daarom na enkele onbevredigende specifieke zoekopdrachten voor een andere
3 benadering gekozen. Er is één brede zoekopdracht uitgevoerd met 'mastocytosis' en aanverwante termen onder mensen.
4 De resultaten van deze zoekopdracht zijn gefilterd met termen aangaande kinderen en gespecificeerd door te
5 combineren met zoektermen over het gewenst studiedesign: Systematische reviews (1), gerandomiseerd en
6 gecontroleerd onderzoek (2), observationeel en prognostisch onderzoek (3) en diagnostisch onderzoek (4). Alle *case*
7 *reports* zijn uit de resultaten gefilterd en in een aparte set geplaatst.

8
9 Dit leverde in totaal (n = 6307) referenties in negen sets literatuur op. Omdat mastocytose een zeldzaam ziektebeeld is,
10 zijn *case reports* soms toch relevant. Daarom zijn de eerste 100 resultaten uit de set *case reports* (n = 2936) door twee
11 specialisten gescreend. Nadat bleek dat hier geen bruikbare resultaten tussen zaten, is deze set geëxcludeerd. De overige
12 acht sets (n = 3371) zijn in twee delen gesplitst. Elk deel is door vier specialisten met verschillende expertise beoordeeld
13 op titel en abstract, waarna vervolgens de geïncludeerde artikelen middels labels zijn gekoppeld aan uitgangsvragen.
14 Figuur 2 toont de verdeling van de zoekresultaten over de verschillende sets en het verloop van het inclusieproces.



Figuur 2: Resultaten en proces literatuurselectie.

1 Samenvatten van de literatuur

2 De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in
3 samenvattingstabellen (*summary of findings*). De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de
4 samenvatting van de literatuur die per hoofdstuk is uitgewerkt.
5

6 Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

7 A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

8 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor ‘Grading
9 Recommendations Assessment, Development and Evaluation’ (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

10 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag.

11 Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).
12
13

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> • Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • Het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	<ul style="list-style-type: none"> • Er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • Het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> • Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • Er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> • Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • De literatuurconclusie is zeer onzeker.

14 *in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering ‘redelijk’ is in plaats van ‘matig’
15

16 B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

17 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek
18 voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of
19 bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de
20 GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een
21 systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria
22 (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirect bewijs, imprecisie, en publicatiebias).
23

24 C) Voor bewijs uit niet-vergelijkend onderzoek.

25 Mastocytose is een zeldzaam ziektebeeld. Hierdoor was er voor sommige onderwerpen in de richtlijn een gebrek aan
26 kwalitatief bewijs uit vergelijkende studies. In dit geval is de *evidence-based* approach toegepast door op zoek te gaan
27 naar het best beschikbare bewijs. Voor een aantal onderwerpen zijn er daarom niet-vergelijkende studies geïncludeerd.
28 Deze studies kunnen niet met GRADE beoordeeld worden, conclusies zijn in dit geval aangeduid met ‘kwaliteit van bewijs:
29 -’. Bij de beoordeling van deze studies is wel vanuit een soortgelijk gedachtegoed gehandeld. Zo is er gekeken naar de
30 methodologische kwaliteit (risk of bias), de heterogeniteit (inconsistentie) en de effectgrootte (imprecisie). Ook is er
31 gescreend op tekenen van publicatiebias en is gekeken in hoeverre de data overeenkomstig is met de opgestelde vraag
32 (indirect bewijs).
33
34

1 Formuleren van de conclusies

2 Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies
3 waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroep leden maakten de balans op van
4 elke uitgangsvraag (overall conclusie). De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij
5 een van de cruciale uitkomstmaten.
6

7 Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

8 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten
9 belangrijk om mee te wegen, zoals de expertise van de werkgroep leden, de waarden en voorkeuren van de patiënt
10 (*patient values and preferences*), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten
11 worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje
12 'Overwegingen'.
13

14 Hierbij zijn ook per uitgangsvraag gedefinieerd welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar
15 gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve
16 belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet
17 cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen
18 zij klinisch (patiënt) relevant vonden.
19

20 Formuleren van aanbevelingen

21 De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs
22 en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies.
23 De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen,
24 bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in
25 de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke
26 aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten
27 tezamen.
28

29 Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

30 In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg:
31 alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële)
32 middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke
33 uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende,
34 of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 7: Organisatie van zorg.
35

36 Kennislacunes

37 Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan
38 een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend)
39 wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de
40 onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage
41 Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).
42

43 Commentaar- en autorisatiefase

44 De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter
45 commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de
46 commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn

1 werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en
2 door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.
3

4 Patiëntenparticipatie

5 De Mastocytose Vereniging Nederland participeert in de werkgroep om de conceptrichtlijn te schrijven. Daarnaast is een
6 vertegenwoordiger bij iedere vergadering aanwezig, net als de andere werkgroepleden. Ook wordt de conceptrichtlijn
7 geaccordeerd door de Mastocytose Vereniging Nederland. Tevens wordt een patiënten samenvatting van de richtlijn via
8 de website van de vereniging aangeboden aan patiënten.
9

10 e. Herziening en geldigheid van de richtlijn

11 De richtlijn is zo opgesteld dat deze modulair kan worden onderhouden. Wanneer nieuwe ontwikkelingen in het vakgebied
12 daar aanleiding toe geven, doch uiterlijk in 2026, bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en
13 Klinische Immunologie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. De modules in deze richtlijn zijn geldig tot uiterlijk
14 2026 maar vervallen eerder wanneer een herzieningstraject is gestart.
15

16 De Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie is regiehouder van deze richtlijn en
17 eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn
18 deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren
19 de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Module 1 Inleiding Mastocytose

Module 1 Inleiding in Mastocytose

1.1 Mastocytose criteria

1.1.1 Inleiding

Mastocytose is een zeldzame ziekte waarbij er een toename is van abnormale mestcellen in één of meerdere orgaansystemen. 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. Mestcelgezwellen 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 dit hoofdstuk 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.

1.1.2 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 geclassificeerd als myeloproliferatieve ziekte. De aandoening heeft nu een eigen hoofdstuk in de ICD waarin alle subtypen worden beschreven¹. De tweede verandering is de benaming van een van de subtypering 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 1.1a. De subtypen en classificatie van systemische mastocytose zijn uitgewerkt in Tabel 1.1b. De subtypen en classificatie van mestcel leukemie zijn uitgewerkt in Tabel 1.1c.

Type	Subtype	Criteria	Classificatie voor diagnose
Cutane mastocytose	Maculopapulaire cutane mastocytose (MPCM) (voorheen Urticaria Pigmentosa/UP)	Major Criterium: - Presentatie met typische huidafwijkingen met positief teken van Darier	Aanwezigheid van major criterium en minimaal 1 van de minor criteria.
	a. Monomorf: kleine ronde diffuse laesies van eenzelfde grootte en kleur. Veelal bij volwassenen.	Minor Criteria - Verhoogd aantal mestcellen in biopt(en) van aangedane huid	
	b. Polymorf: grotere laesies die verschillen van vorm en kleur, veelal bij kinderen.		
	Lokaal huid mastocytoom	- KIT D816V mutatie in cellen van aangedane huid	
	Rood/bruine verdikte laesie met of zonder blaarvorming.		
	Diffuse cutane mastocytose (DCM)		
	Diffuus erytheem, verdikte huid, papels, dermografisme. Bij kinderen <2 jaar mogelijk grote blaren		

Tabel 1.1a: Cutane mastocytose

Referentie: Hartman et al. 2016

¹ ICD – 11 2A21

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 1.1c		≥1 C-findings** met of zonder B-findings* en ≥ 20% mestcellen in beenmerg.

Major criterium:

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

Minor criteria:

- a. >25% van alle mestcellen in beenmergaspiraats is atypisch (vergroot, spoelvormig en ontkorrelt) of met onrijp aspect, of >25% van de mestcellen in beenmergbipt 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 µg/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 µg/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 cm vergroot. Er zijn geen tekenen beperkingen van de orgaanfuncties.

C-Findings:** Indicatoren van orgaanschade door mestcelinfiltratie

1. Beenmergdisfunctie gekarakteriseerd door 1 of meer cytopeniën: absoluut aantal neutrofiële granulocyten <1,0 *10⁹/L of Hb <6 mmol/L of aantal trombocyten <100*10⁹/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 1.1b: 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 B-findings en ≥ 20% mestcellen in beenmerg.	≥10% van de circulerende leukocyten zijn mestcellen.
Aleukemische Mestcel Leukemie		< 10% van de circulerende leukocyten zijn mestcellen
Acute Mestcel Leukemie		Voornamelijk 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 1.1c: Mestcel leukemie		
Referentie: Valent et al. (2014)		

1.1.3 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 karakteristieke 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 patiënten 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 patiënten

1 met (een vermoeden van) iMCAS. Voor verdere informatie over diagnostiek en behandeling verwijzen wij naar deze
2 recente publicatie over het onderwerp namelijk:

- 3 - Valent et al. (2020) : Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome
4

5 1.1.3 Literatuur

- 6 Hartmann, K., Escribano, L., Grattan, C., Brockow, K., Carter, M. C., Alvarez-Twose, I., ... & Valent, P.
7 (2016). Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the
8 European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma &
9 Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Journal of*
10 *Allergy and Clinical Immunology*, 137(1), 35-45.
- 11 Horny, H. P., Sotlar, K., Sperr, W. R., & Valent, P. (2004). Systemic mastocytosis with associated clonal
12 haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *Journal of clinical*
13 *pathology*, 57(6), 604-608.
- 14 Monnier, J., Georjin-Lavialle, S., Canioni, D., Lhermitte, L., Soussan, M., Arock, M., ... & Damaj, G.
15 (2016). Mast cell sarcoma: new cases and literature review. *Oncotarget*, 7(40), 66299.
- 16 Pardanani, A. (2016). Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and
17 management. *American journal of hematology*, 91(11), 1146-1159.
- 18 Valent, P., Sotlar, K., Sperr, W. R., Escribano, L., Yavuz, S., Reiter, A., ... & Horny, H. P. (2014). Refined
19 diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic
20 leukemia (MML): a consensus proposal. *Annals of oncology*, 25(9), 1691-1700.
- 21 Valent, P., Akin, C., Hartmann, K., Nilsson, G., Reiter, A., Hermine, O., ... & Metcalfe, D. D. (2017).
22 Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook
23 toward the future. *Cancer research*, 77(6), 1261-1270.
- 24 Valent, P., Akin, C., Bonadonna, P., Hartmann, K., Brockow, K., Niedoszytko, M., ... & Metcalfe, D. D. (2019). Proposed
25 diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical*
26 *Immunology: In Practice*, 7(4), 1125-1133.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

1.2 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).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

Module 2 Verdenking Mastocytose

Module 2: Verdenking Mastocytose

Klinische presentatie

De symptomen van mastocytose kunnen ontstaan door vrijkomen van mestcel mediators of door massale infiltratie van organen en weefsels door mestcellen (Pardanani, 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, multipole 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 bijdragen 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.

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.

1 Matito A, Morgado JM, Alvarez-Twose I, et al. Serum tryptase monitoring in indolent systemic mastocytosis: association
2 with disease features and patient outcome. PLoS One 2013;8:e76116.
3 Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. Am J
4 Hematol 2021;96:508-25.
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

2 2.1: Laboratorium bepalingen

3
4 2.1.1 Inleiding

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

10
11 Tryptase is een eiwit dat door mestcellen wordt vrijgegeven in het bloed door middel van degranulatie. Een verhoogd
12 basaal tryptase kan een indicatie geven voor SM. De vraag is wat de specificiteit en sensitiviteit van de serum tryptase
13 bepaling is als indicator voor SM is en welke afkapwaarde hierbij kan worden gehanteerd.

14
15 Een tweede bepaling die een indicatie kan geven van de aanwezigheid van SM, betreffen de histaminemetabolieten N-
16 Methylhistamine (NMH) en methylimidazolazijnzuur (MIMA). Deze zijn meetbaar in de urine van de patiënt maar ook
17 hierbij zijn de sensitiviteit en specificiteit als indicator voor SM onduidelijk.

18
19 Naast deze lab bepalingen is ook bekend dat er een verband is tussen de aanwezigheid van een D816V mutatie in KIT in
20 mestcellen, en SM. Door middel van PCR testen kan de aanwezigheid van D816V mutatie in het DNA van cellen in het
21 perifere bloed worden onderzocht. Het is echter onduidelijk of een niet detecteerbare D816V mutatie in bloed SM
22 voldoende zeker kan uitsluiten en of een positieve screening op deze mutatie ook SM kan bevestigen.

23
24 Bij dit hoofdstuk is één uitgangsvraag geformuleerd:

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

27
28 Om de resultaten te structureren zijn drie deelvragen geformuleerd:

29 **2.1a:** Wat is de sensitiviteit, specificiteit en afkapwaarde van serum tryptase als indicator van systemische mastocytose?

30 **2.1b:** Wat is de sensitiviteit en specificiteit van histamine metabolieten als indicator van systemische mastocytose?

31 **2.1c:** Wat is de sensitiviteit en specificiteit van een positieve KIT D816V mutatie gemeten in perifere bloed als indicator van
32 systemische mastocytose?

33
34 De gezochte uitkomstmaten zijn sensitiviteit, specificiteit bij verschillende afkapwaarden maar er werd ook gekeken naar
35 diagnostische accuratesse. Deze waarde kan kwantitatief worden uitgedrukt als 'Area under the curve' (AUC) en geeft de
36 capaciteit van de test weer om te differentiëren tussen wel SM en niet SM.

37
38 2.1.2 Literatuurstudie

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

41

Inclusie en exclusiecriteria		
Type studies	-	Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	-	Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	-	Laboratoriumonderzoek Tryptase, MH/MIMA/D816V mutatie

Exclusiecriteria	- 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.

2.1.3 Samenvatting literatuur

2.1a. 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]).

2.1b. Mestcel mediator metabolieten

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.

2.1c. D816V mutatie in KIT in perifere bloed

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

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 *allele-specific quantitative* PCR (ASO-qPCR) in perifere 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 perifere 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 perifere 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 perifere bloed een sensitiviteit van 1 en een specificiteit van 0.991 te kennen.

Kristensen et al. (2017) testte het perifere 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.

2.1.4 Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Laag	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. <i>Referentie: Donker et al. (2008), Doormaal et al. (2012) en Alvarez-Twose et al. (2012)</i>	30
		31
		32
		33
		34
35		

Kwaliteit van bewijs: -	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 <i>Referentie: Donker et al. (2008) en Doormaal et al. (2012)</i>	
-------------------------	---	--

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat de diagnostische accuratesse van mestcel metabooliet NH ₄ lager ligt dan die van MIMA of tryptase. <i>Referentie: Donker et al. (2008), Doormaal et al. (2012) en Oranje et al. (2002)</i>	37
		38
		39
40		

Kwaliteit van bewijs: -	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	1 2 3
	<i>Referentie: Carter et al. (2018), Czarny et al. (2020), Kristensen et al. (2012)</i>	4
		5

2.1.5 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De conclusies zijn gebaseerd op lage kwaliteit van bewijs maar geen van de geïncludeerde 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 µg/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 µg/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.

1
2 De geanalyseerde literatuur is niet conclusief over een afkapwaarde voor met name tryptase en MH/MIMA. Dit heeft
3 mede te maken met het gegeven dat de optimale afkapwaarde afhankelijk is van welke diagnostische assay er gebruikt
4 wordt en welke methode voor testafname er gebruikt is. Omdat juiste uitvoer en interpretatie van de testen belangrijk is,
5 is er aan deze richtlijn een appendix 'Diagnostiek Mastocytose voor Laboratoriumspecialisten' toegevoegd. Deze bevat
6 een sectie over de gewenste methode voor meting van tryptase, MH/MIMA en D816V. Het is volgens experts in de
7 werkgroep duidelijk dat een sterk verhoogd tryptase of MH/MIMA klinisch gezien een indicatie geeft voor verdenking op
8 SM, maar dat SM op basis van normale waarden van deze bepalingen niet kan worden uitgesloten. De werkgroep
9 adviseert daarom een combinatie van meerdere factoren, waaronder de tryptase en MH/MIMA waarden en de klinische
10 presentatie (anafylaxie, vertebrale fracturen icm jonge leeftijd bij een man) in overweging te nemen bij het bepalen of
11 verdere diagnostiek (beenmerg) voor systemische mastocytose noodzakelijk is.

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

15 *Kinderen*

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

22 **2.1.6 Rationale van de aanbeveling**

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

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

27 **2.1.7 Aanbevelingen**

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

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

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

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

41 **2.1.8 Referenties**

42 Alvarez-Twose, I., González-de-Olano, D., Sánchez-Muñoz, L., Matito, A., Jara-Acevedo, M., Teodosio, C., García-Montero,
43 A., Morgado, J. M., Orfao, A., & Escribano, L. (2012). Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell

1 Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *International*
2 *Archives of Allergy and Immunology*, 157(3), 275–280. <https://doi.org/10.1159/000329856>

3 Bonadonna, P., Pagani, M., Aberer, W., Bilò, M. B., Brockow, K., Oude Elberink, H., Garvey, L., Mosbech, H., Romano, A.,
4 Zanolli, R., & Torres, M. J. (2015). Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper.
5 *Allergy*, 70(7), 755–763. <https://doi.org/10.1111/all.12617>

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

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

14 Divekar, R., & Butterfield, J. (2015). Urinary 11β-PGF2α and N-methyl histamine correlate with bone marrow biopsy
15 findings in mast cell disorders. *Allergy*, 70(10), 1230–1238. <https://doi.org/10.1111/all.12668>

16 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., &
17 Kluin-Nelemans, H. C. (2008). Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic
18 mastocytosis. *Haematologica*, 93(1), 120–123. <https://doi.org/10.3324/haematol.11558>

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

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

26 Kristensen, T., Vestergaard, H., Bindslev-Jensen, C., Mortz, C. G., Kjaer, H. F., Ollert, M., Møller, M. B., & Broesby-Olsen, S.
27 (2017). Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults
28 with suspected systemic mastocytosis. *Allergy*, 72(11), 1737–1743. <https://doi.org/10.1111/all.13187>

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

2 **2.2 Huidbiopt**

3
4 **2.2.1 Inleiding**

5 Wanneer een patiënt huidafwijkingen heeft die vermoedelijk het gevolg zijn van een vorm van mastocytose in de huid,
6 zijn er meerdere diagnostische testen mogelijk. De meest praktische diagnostische test kan direct bij lichamelijk
7 onderzoek uitgevoerd worden door een aantal keer stevig over een voor mastocytose verdachte huidafwijking te wrijven,
8 bijvoorbeeld met de achterkant van een kweekstokje, en vervolgens de huid na enkele minuten nogmaals te beoordelen.
9 Als de huidafwijking nu gezwollen is, is de test positief. Dit wordt het teken van Darier genoemd. Gezien de zeldzaamheid
10 van de diagnose bestaat er ondanks een duidelijk positief teken van Darier toch vaak de behoefte om de diagnose
11 histologisch te bevestigen. Bij een negatief teken van Darier is histologisch onderzoek de enige manier om mastocytose te
12 bevestigen.

13
14 Microscopisch kan de diagnose vervolgens vastgesteld worden door het tellen van het aantal mestcellen per mm².
15 Screening voor reactiviteit op tryptase antilichamen en de immuunhistochemische marker CD117 kunnen worden
16 gebruikt om mestcellen in een huidbiopt op te sporen. Hierbij duidt een verhoogd aantal mestcellen op een vorm van
17 mastocytose in de huid. De exacte afkapwaarde voor een verhoogd aantal mestcellen in de huid is hierbij in de literatuur
18 niet eenduidig. Soms is het nodig om een biopt van gezonde huid af te nemen om te vergelijken met lesionale huid.

19
20 Hoewel de aberrante mestceleexpressie van CD2 en/of CD25 op het beenmergbiopt als een minor criterium geldt bij de
21 diagnose van systemische mastocytose, is er weinig bekend over deze markers op mestcellen in het huidbiopt in cutane
22 versus systemische mastocytose. Slechts enkele studies hebben deze markers tezamen met expressie voor CD30
23 onderzocht in cutane mastocytose versus systemische mastocytose met cutane betrokkenheid.

24
25 Bij dit hoofdstuk is één uitgangsvraag opgesteld:

26 **2.2** Wat is de waarde van het huidbiopt bij het diagnosticeren van cutane vormen van mastocytose?

27
28 Om de resultaten te structureren zijn twee deelvragen geformuleerd:

29 **2.2a** Welke afkapwaarde voor het aantal mestcellen per mm² in de huid dient gehanteerd te worden bij patiënten met
30 een verdenking op een cutane vorm van mastocytose om de diagnose te bevestigen?

31
32 **2.2b** Wat is de sensitiviteit en specificiteit van immuunhistochemische markers CD2, CD25 en CD30 voor de diagnose
33 systemische mastocytose met cutane betrokkenheid versus cutane mastocytose?

34
35 De gezochte uitkomstmaten zijn sensitiviteit en specificiteit bij verschillende afkapwaarden, maar er werd ook gekeken naar
36 diagnostische accuratesse. Deze waarde kan kwantitatief worden uitgedrukt als 'Area under the curve' (AUC) en geeft de
37 capaciteit van de test weer om te differentiëren tussen wel mastocytose en niet mastocytose.

38
39 **2.2.2 Literatuurstudie**

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

Inclusie en exclusiecriteria		
Type studies	-	Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	-	Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	-	Huidbiopt: mestcellen per mm ² en CD2, CD25, CD30 expressie

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
------------------	---

7

8 Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 12) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het
9 full tekst beoordelen van deze artikelen zijn er (n = 7) alsnog geëxcludeerd wegens design (n = 1), of ontbreken van gewenste
10 uitkomstmaten (n = 6). Met het nalopen van de referentielijsten werden nog (n = 10) artikelen aan de inclusie worden
11 toegevoegd. De artikelen die werden geïncludeerd (n= 15) voor de analyse worden beschreven per onderwerp.

13 2.1.3 Samenvatting literatuur

14 2.2 a Afkapwaarde voor mestceldichtheid

15 Verschillende auteurs onderzochten het aantal mestcellen in de huid per mm² bij gezonde of overleden personen en/of
16 cutane mastocytose patiënten. Een overzicht van de beschikbare data uit deze studies wordt weergegeven in tabel 2.1.a.
17 Er werden alleen publicaties opgenomen in de tabel waarin het aantal mestcellen per mm² werd uitgedrukt om op die
18 manier de studies onderling te kunnen vergelijken. De studies verschillen onderling wel in methodiek, onder andere door
19 het type (immuun)histochemische kleuring, de methode van tellen en het te tellen oppervlak.

Referentie	Populatie	Afnameplaats	Detectie techniek	Telling dermis	Mestceldichtheid (gemiddeld)
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
Bretterkieber, 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 (melanocytaire 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)

Tabel 2.1a: mestceldichtheid

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

7 Er is geen bewijs dat het aantal mestcellen significant verschilt tussen de verschillende typen mastocytose. In tabel 2.1a zijn
8 bijvoorbeeld voor urticaria pigmentosa waarden beschreven met gemiddelden van 89-596 MC mm² en voor systemische
9 mastocytose 124 tot 721 MC mm².

11 3.2b Sensitiviteit en specificiteit van immuunhistochemische markers bij diagnosestelling

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

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

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

27 Greenberger et al. (2019) onderzochten de sensitiviteit van CD2, CD25 en CD30 als diagnostische marker in huidbiopten
28 van kinderen met cutane mastocytose waaronder MPCM (n=19) en mastocytoom (n=5) versus gezonde huid ter controle.
29 CD30 bleek in deze analyse hoog sensitief als diagnostische marker (84%) gevolgd door CD2 (44%) en CD25 (60%). Alle
30 gezonde huidbiopten toonden geen expressie. Geen van de markers was verschillend tussen de verschillende vormen van
31 cutane mastocytose en er was geen associatie met het ziektebeloop. Een nadeel van de studie is de korte follow-up van
32 gemiddeld 40 maanden (veel patiënten waren nog niet volwassen) en dat er geen serum tryptase levels beschikbaar waren
33 voor associatie met de onderzochte markers.

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

42 2.2.3. Conclusies

43 2.2a

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat >75 MC/mm ² kan worden aangenomen als afwijkend en suggestief voor een vorm van mastocytose in de huid.
-------------------------	--

Referentie: Janssens et al., 2005; Weber et al., 2003; Cowen et al., 1979; Rosen, 1987; Garriga, 1987; Wilkinson, 1992; Grimbaldeston, 2003; Janssens, 2005; Bretterklieber, 2015; Kim, 2008; Sweet, 1996

2.2b

Kwaliteit van bewijs: -

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.

Referentie: Holman et al., 2008; Lange et al., 2014;

2.1.5 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

2.2a

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 mm² onduidelijk. Bovendien wordt er in meerdere studies overlap gezien tussen de waarden van mastocytose patiënten en van controlebiopten (Janssens et al., 2005; Bretterklieber et al., 2015).

2.2b

De conclusie is gebaseerd op observationeel, vergelijkend onderzoek onder een kleine studiepopulatie. 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

2.2a

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).

2.2b

Hoewel eerder is gesuggereerd is dat CD30 expressie in huidbiopten geassocieerd is met een slechtere prognose of

1 agressiever verloop van de ziekte is deze conclusie niet te trekken uit de geanalyseerde data van twee studies (Russano et
2 al., 2018; Greenberger et al., 2019). Daar de studie van Holman et al., (2008) liet zien dat CD25 een specifieke marker is
3 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
4 studie van Lange et al., (2014) wel significant te verschillen in SM vergeleken met CM.

6 2.2.6 Rationale van de aanbeveling

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

10 2.2.7 Aanbevelingen

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

14 Aanwezigheid van >75 mestcellen/mm² in de huid kan worden aangenomen als afwijkend en suggestief voor
15 mastocytose. Een lager aantal mestcellen sluit mastocytose echter niet uit en behoeft zorgvuldige clinicopathologische
16 correlatie.

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

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

25 2.2.8 Referenties

26 Bretterklieber, A., Beham-Schmid, C., Sturm, G. J., Berghold, A., Brezinschek, R., Aberer, W., & Aberer, E. (2015).
27 Anaphylaxis with clonal mast cells in normal looking skin - a new entity? *Allergy*, 70(7), 864–872.
28 <https://doi.org/10.1111/all.12634>

29 Chan, I. J., & Tharp, M. D. (2018). Comparison of lesional skin c-KIT mutations with clinical phenotype in patients with
30 mastocytosis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 43(4), 416–422. <https://doi.org/10.1111/ced.13362>

31 Cowen, T., Trigg, P., & Eady, R. A. J. (1979). Distribution of mast cells in human dermis: development of a mapping
32 technique. *British Journal of Dermatology*, 100(6), 635–640. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1979.tb08066.x>

33 Garriga, M. M., Friedman, M. M., & Metcalfe, D. D. (1988). A survey of the number and distribution of mast cells in the
34 skin of patients with mast cell disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 82(3), 425–432.
35 [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(88\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90015-2)

36 Greenberger, S., Landov, H., Confino, Y., Vaknine, H., Avivi, C., Baum, S., & Barzilai, A. (2019). Immunophenotype of
37 pediatric-onset mastocytosis does not correlate with clinical course. *Pediatric Dermatology*, 477–481.
38 <https://doi.org/10.1111/pde.13850>

39 Grimbaldeston, M. A., Simpson, A., Finlay-Jones, J. J., & Hart, P. H. (2003). The effect of ultraviolet radiation exposure on
40 the prevalence of mast cells in human skin. *British Journal of Dermatology*, 148(2), 300–306.
41 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05113.x>

- 1 Hartmann, K., Escribano, L., Grattan, C., Brockow, K., Carter, M. C., Alvarez-Twose, I., Matito, A., Broesby-Olsen, S.,
2 Siebenhaar, F., Lange, M., Nidoszytko, M., Castells, M., Oude Elberink, J. N. G., Bonadonna, P., Zanotti, R.,
3 Hornick, J. L., Torreló, A., Grabbe, J., Rabenhorst, A., ... Valent, P. (2016). Cutaneous manifestations in patients
4 with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American
5 Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.
6 *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(1), 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>
- 7 Hollmann, T. J., Brenn, T., & Hornick, J. L. (2008). CD25 Expression on Cutaneous Mast Cells From Adult Patients
8 Presenting With Urticaria Pigmentosa is Predictive of Systemic Mastocytosis. *American Journal of Surgical*
9 *Pathology*, 32(1), 139–145. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3180ca9a02>
- 10 Janssens, A. S. (2005). Mast cell distribution in normal adult skin. *Journal of Clinical Pathology*, 58(3), 285–289.
11 <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.017210>
- 12 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
13 ultraviolet or infrared radiation or heat stimuli increases mast cell numbers and tryptase expression in human
14 skin in vivo. *British Journal of Dermatology*, 160(2), 393–402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08838.x>
- 15 Kirsten, N., Tournier, E., Lepage, B., Lamant, L., Hermine, O., Paul, C., & Bulai Livideanu, C. (2016). Immunohistochemical
16 staining for diagnosis of cutaneous mastocytosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and*
17 *Venereology*, 31(3), e160–e162. <https://doi.org/10.1111/jdv.13946>
- 18 Lange, M., yawrocki, A., Nidoszytko, B. ", Wasag, B., Nidoszytko, M., Jassem, E., Nowicki, R., ymijewski, M. ". A., &
19 Biernat, W. (2014). Does the Aberrant Expression of CD2 and CD25 by Skin Mast Cells Truly Correlate with
20 Systemic Involvement in Patients Presenting with Mastocytosis in the Skin? *International Archives of Allergy and*
21 *Immunology*, 165(2), 104–110. <https://doi.org/10.1159/000368799>
- 22 Rosen, L. B., & Frank, B. (1987). Mast Cells in Sun-Exposed and Non—Sun-Exposed Skin. *The American Journal of*
23 *Dermatopathology*, 9(3), 208–211. <https://doi.org/10.1097/00000372-198706000-00005>
- 24 Russano de Paiva Silva, G., Tournier, E., Sarian, L. O., Bulai-Livideanu, C., Delsol, G., Lamant, L., Vassallo, J., Brousset, P., &
25 Laurent, C. (2018). Prevalence of CD30 immunostaining in neoplastic mast cells. *Medicine*, 97(21), e10642.
26 <https://doi.org/10.1097/md.0000000000010642>
- 27 Sweet, W. L., & Smoller, B. R. (1996). Perivascular mast cells in urticaria pigmentosa. *Journal of Cutaneous Pathology*,
28 23(3), 247–253. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1996.tb01474.x>
- 29 Valent, P., Akin, C., Escribano, L., Födinger, M., Hartmann, K., Brockow, K., Castells, M., Sperr, W. R., Kluin-Nelemans, H. C.,
30 Hamdy, N. A. T., Lortholary, O., Robyn, J., van Doormaal, J., Sotlar, K., Hauswirth, A. W., Arock, M., Hermine, O.,
31 Hellmann, A., Triggiani, M., ... Metcalfe, D. D. (2007). Standards and standardization in mastocytosis: Consensus
32 Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *European Journal of Clinical*
33 *Investigation*, 37(6), 435–453. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x>
- 34 Walls, A. F., Jones, D. B., Williams, J. H., Church, M. K., & Holgate, S. T. (1990). Immunohistochemical identification of mast
35 cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase. *The Journal of Pathology*,
36 162(2), 119–126. <https://doi.org/10.1002/path.1711620204>

1 Weber, A., Knop, J., & Maurer, M. (2003). Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body
2 surface mapping. *British Journal of Dermatology*, 148(2), 224–228. <https://doi.org/10.1046/j.1365->
3 2133.2003.05090.x

4 Wilkinson, B., Jones, A., & Kossard, S. (1992). Mast cell quantitation by image analysis in adult mastocytosis and
5 inflammatory skin disorders. *Journal of Cutaneous Pathology*, 19(5), 366–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600->
6 0560.1992.tb00607.x

7
8

Module 2 Verdenking Mastocytose

2.3 Gastro-intestinaal biopt

2.3.1 Inleiding

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 dit hoofdstuk 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.

Hierbij is één uitgangsvraag opgesteld:

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

2.3.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met een verdenking op systemische mastocytose
Onderwerp	- GI-biopt
Exclusiecriteria	- 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.

2.3.3 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

1 in bipten van de GI-mucosa varieerde sterk en er was veel overlap tussen de groepen, hierdoor was het onmogelijk een
2 afkapwaarde vast te stellen.

3 4 **2.3.4 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	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. <i>Ref: Doyle et al. (2014)</i>
----------------------------	--

6 7 **2.3.5 Overwegingen**

8 Kwaliteit van bewijs

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

12 13 Professioneel perspectief

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

17
18 De werkgroep is van mening dat een darmbipt slechts zelden van nut is bij het stellen van de diagnose systemische
19 mastocytose en zeker geen vervanging is voor het beenmerg onderzoek, met name omdat het geen informatie geeft over
20 de aanwezigheid van geassocieerde hematologische ziekten. Hierbij moet ook worden opgemerkt dat de afkapwaarde voor
21 het aantal mestcellen in één GI-biopt tot op heden onduidelijk blijft waardoor het tellen van cellen geen meerwaarde heeft.
22 De werkgroep onderkent wel het diagnostisch nut van een darmbipt wanneer er aggregaten van atypische CD 25 positieve
23 mestcellen worden gezien in de darm, daar dit geldt als een major criterium voor de diagnose SM zoals omschreven in
24 Module 1 van deze richtlijn.

25 Bij kinderen wordt het nemen van GI bipten met vraagstelling mastocytose in het algemeen afgeraden, omdat een
26 endoscopie een invasief onderzoek is, en er meestal andere opties zijn om histopathologisch bewijs van mastocytose te
27 verkrijgen zoals in de huid. Daarnaast is ernstige maag-darm betrokkenheid bij kinderen zeer uitzonderlijk.

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

32 33 Waarden en voorkeuren van de patiënt

34 Een GI-biopt wordt afgenomen middels een coloscopie of gastroscopie. Deze ingreep wordt over het algemeen als
35 belastend ervaren door patiënten. Stress en angst bij een dergelijke ingreep kan bij sommige patiënten een trigger-factor
36 zijn voor mestcelactivatie symptomen zoals flushing. Mastocytose patiënten die ervaring hebben met dit soort ingrepen

1 geven aan dat het prettig is wanneer een arts profylactische medicatie tegen angst en stress als optie aanbiedt voorafgaand
2 aan een biopt.

3 4 **2.3.6 Rationale van de aanbeveling**

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

10 11 **2.3.7 Aanbevelingen**

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

14
15 Wees terughoudend met het afnemen van een GI-biopt bij kinderen

16
17 Beoordeel het GI-biopt niet op het aantal mestcellen maar op aanwezigheid van mestcel aggregaten én de expressie van
18 de immunohistochemische marker CD25

19
20 Vermeld een duidelijke differentiaal diagnose bij aanvraag van analyse van een GI-biopt en volg bij afname en registratie
21 de adviezen in de appendix 'Pathologisch onderzoek'.

22
23 Beslis in samenspraak met de patiënt of profylaxe voor angst en stress bij afname van een GI-biopt wenselijk is. Pas hierbij
24 de principes van *shared decision making* toe.

25 26 **1.2.8 Referenties**

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

31 Nanagas, V. C., & Kovalszki, A. (2019). Gastrointestinal manifestations of hypereosinophilic syndromes
32 and mast cell disorders: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 57(2), 194-212.

2 Verdenking Mastocytose

2.4 Beenmergonderzoek

2.4.1 Inleiding

De beoordeling van beenmerg is een essentieel onderdeel in de diagnostiek van systemische mastocytose. In het kader van mastocytose diagnostiek bestaat beenmergonderzoek uit een botbiopt en een beenmergaspiraats. 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 te komen is één uitgangsvraag opgesteld:

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

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

2.4.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met een verdenking op systemische mastocytose
Onderwerp	- Risicofactoren en onafhankelijke voorspellers voor SM
Exclusiecriteria	- 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).

2.4.3 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 2.4a laat de opbouw van de REMA-score per voorspeller zien.

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

Tabel 2.4a: REMA-score

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 ($p = 0.001$).

2.4.4 Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	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. <i>Referentie: Doormaal et al., 2012</i>
-------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat een tryptase waarde van $<15 \mu\text{g/L}$, vrouwelijk geslacht en de aanwezigheid van urticaria en/of angio-oedeem tijdens een anafylactische reactie negatieve onafhankelijke voorspellers voor SM zijn. <i>Referentie: Alvarez-Twose et al., 2010</i>
-------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: -	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. <i>Referentie: Alvarez-Twose et al., 2010</i>
-------------------------	--

1

Kwaliteit van bewijs: -	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. <i>Ref: Alvarez-Twose et al., 2012</i>
-------------------------	--

2

3

2.4.5 Overwegingen

4

Kwaliteit van bewijs:

5

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.

7

8

Professioneel perspectief

9

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'.

12

13

14

Volwassenen

15

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:

17

18

- 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

19

20

21

22

23

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.

27

28

29

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

30

31

32

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

33

34

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

35

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

1
2 De werkgroep kan zich vinden in de indicaties zoals gepresenteerd door Lange et al. (2016) maar is van mening dat de
3 indicatie voor een beenmergbiopsie moet berusten op een combinatie van factoren die een patiënt suspect maakt voor
4 systemische mastocytose. Omdat een aantal patiënten met systemische mastocytose een normaal of slechts licht verhoogd
5 basaal tryptase hebben, adviseert de werkgroep anders dan Lange et al., (2016) niet een referentiewaarde van 20 µg/L te
6 hanteren, maar te refereren aan de normaalwaarde van 11.4 µg/L. Bij volwassenen met cutane mastocytose zonder
7 systemische klachten is vrijwel altijd een indolente systemische mastocytose aantoonbaar middels beenmergonderzoek.
8 De werkgroep adviseert bij deze groep voornamelijk in samenspraak met de patient te beslissen of diagnostiek naar deze
9 indolente systemische mastocytose middels een beenmergonderzoek, gewenst is.

10
11 Tenslotte zijn er specifieke aandachtspunten bij de afname en technische analyse van het beenmerg materiaal. Om deze
12 reden wordt geadviseerd om voorafgaand aan het uitvoeren van een beenmergpunctie met vraagstelling mastocytose, te
13 overleggen met een expertisecentrum of de patiënt hiervoor naar het expertisecentrum te verwijzen. Hierdoor wordt de
14 diagnostiek vollediger, worden onnodige herhaaldelijke beenmergpuncties voorkomen en worden eventuele bijkomende
15 hematologische aandoeningen vaker herkend (Sanchez-Munoz et al., 2015; Schwaab et al., 2020).

16 *Kinderen*

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

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

22
23
24 De werkgroep experts kunnen zich vinden in deze aanbevelingen van Lange et al. Bij kinderen met uitgebreide
25 huidmastocytose, veel mestcel mediator symptomen en een hoge ziektelast, zou een beenmergonderzoek ook bij een
26 tryptase veel lager dan 100 µg/L op zijn plaats kunnen zijn. De werkgroep is van mening dat de indicatie voor een
27 beenmergonderzoek bij kinderen een combinatie van factoren betreft, waardoor je een vermoeden kunt hebben van
28 systemische mastocytose en wat per kind dient te worden gewogen. Vanuit klinische ervaring kan daarom ook een
29 beenmerg onderzoek worden overwogen in geval van:

- 30 - Verhoogd tryptase (>20 µg/L) of een forse stijging van tryptase
- 31 - Toename van ernst van klachten en toename van huidlaesies
- 32 - Symptomen die kunnen passen bij systemische mastocytose zoals anafylaxie
- 33 - Organomegalie
- 34 - KIT D816V mutatie aantoonbaar in het bloed

35
36
37 Bij kinderen kan het uitsluiten of bevestigen van systemische betrokkenheid van belang zijn voor het bepalen van een
38 passend follow-up beleid en om meer inzicht te krijgen in het ziekteverloop. Beenmergonderzoek dient plaats te vinden in
39 een expertisecentrum, om complete analyse en technisch de meest sensitieve onderzoeken te waarborgen. Daarnaast is
40 systemische mastocytose bij kinderen dermate zeldzaam, dat de zorg voor deze kinderen volgens de werkgroep ook in
41 expertisecentra plaats dient te vinden, eventueel in een *shared care* constructie.

42 Waarden en voorkeuren van patiënten

43 Alhoewel het stellen van een diagnose of vinden van een verklaring voor de klachten vaak zwaar weegt voor patiënten,
44 wordt een beenmerg biopt over het algemeen als belastend ervaren. Stress en angst bij een dergelijke ingreep kan bij
45 sommige patiënten een trigger-factor zijn voor mestcelactivatie symptomen zoals flushing. Mastocytose patiënten die
46 ervaring hebben met dit soort biopten geven aan dat het prettig is wanneer een arts profylactische medicatie tegen angst
47 en stress als optie aanbied voorafgaand aan een biopt. Daarnaast hebben ook patiënten een sterke voorkeur uitgesproken

1 diagnostisch onderzoek voor mastocytose standaard in een expertisecentrum te laten uitvoeren. Patiënten benoemen
2 hierbij dat zij vooral direct de volledige diagnostiek en juiste interpretatie van de resultaten willen omdat het herhalen van
3 een onderzoek als zeer belastend wordt ervaren.

4 **2.4.6 Rationale van de aanbeveling**

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

10 **2.4.7 Aanbevelingen**

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

- 12 - Het serum tryptase gehalte hoger is dan 11,4 µg/L, of:
- 13 - Er een aantoonbare D816V KIT mutatie is in perifere bloed, ongeacht hoogte allelic burden, of:
- 14 - Er een zeer sterke verdenking bestaat op systemische mastocytose op basis van een combinatie van typische
- 15 symptomen, zoals anafylaxie met osteoporose of chronische diarree
- 16 - Er sprake is van anafylaxie in combinatie met een verhoogde REMA-score
- 17
- 18

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

21
22 Consulteer of verwijst naar een expertisecentrum voorafgaand aan het uitvoeren van een beenmergonderzoek met de
23 vraagstelling mastocytose, voor waarborgen van complete en hoog-sensitieve analyse.

24
25 Voer beenmergonderzoek uit bij kinderen met een verdenking op systemische mastocytose als:

- 26 - Tryptase >100 µg/L of stijgt sterk gedurende de follow up.
- 27 - Er cytopenieën worden geconstateerd.
- 28 - Er tekenen zijn van organomegalie of lymfadenopathie.
- 29 - Huidlaesies blijven bestaan bij bereiken van volwassen leeftijd
- 30

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

- 32 - Het tryptase >20 µg/L of steeds stijgend ;
- 33 En/of
- 34 - Er sprake is van toenemende klachten in ernst en/of aantal.
- 35 - Er sprake is van onverklaarde anafylaxie.
- 36

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

38
39 Volg bij afname en registratie van beenmergonderzoek de adviezen uit de appendices 'Pathologisch onderzoek' en 'ander
40 laboratoriumonderzoek'. Stuur biopten voor analyse altijd naar de laboratoria van één van de expertisecentra.

41
42 Beslis in samenspraak met de patiënt of profylaxe voor angst en stress voorafgaand aan een beenmergpunctie wenselijk
43 is. Pas hierbij de principes van *shared decision making* toe.

44 **2.4.8 Referenties**

45 Álvarez-Twose, I., González de Olano, D., Sánchez-Muñoz, L., Matito, A., Esteban-López, M. I., Vega, A., Mateo, M. B.,
46 Alonso Díaz de Durana, M. D., de la Hoz, B., del Pozo Gil, M. D., Caballero, T., Rosado, A., Sánchez Matas, I.,

1 Teodósio, C., Jara-Acevedo, M., Mollejo, M., García-Montero, A., Orfao, A., & Escribano, L. (2010). Clinical,
2 biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation
3 symptoms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(6), 1269–1278.e2.
4 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.019>

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

9 Doormaal, J. J., Veer, E., Voorst Vader, P. C., Kluin, P. M., Mulder, A. B., Heide, S., Arends, S., Kluin-Nelemans, J. C., Oude
10 Elberink, J. N. G., & Monchy, J. G. R. (2012). Tryptase and histamine metabolites as diagnostic indicators of
11 indolent systemic mastocytosis without skin lesions. *Allergy*, 67(5), 683–690. [https://doi.org/10.1111/j.1398-](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02809.x)
12 [9995.2012.02809.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02809.x)

13 Valent, P., Escribano, L., Broesby-Olsen, S., Hartmann, K., Grattan, C., Brockow, K., Niedoszytko, M., Nedoszytko, B., Oude
14 Elberink, J. N. G., Kristensen, T., Butterfield, J. H., Triggiani, M., Alvarez-Twose, I., Reiter, A., Sperr, W. R., Sotlar, K.,
15 Yavuz, S., Kluin-Nelemans, H. C., Hermine, O., ... Arock, M. (2014). Proposed diagnostic algorithm for patients with
16 suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*, 69(10),
17 1267–1274. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12436>

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

1

2 Bijlagen Module 2

3

4 2.1. Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstma- ten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Donker et al., (2008)	Patient control e onderz oek	Diagnostische accuratesse van basaal tryptase en MH-MIMA als indicator SM onderzoeken	Volwassen patiënten met MPCM en gediagnosticeerde systemische mastocytose (n = 115) + controlegroep (n = 15) Excl. patiënten met diagnose SM obv alleen bloedonderzoek tryptase.	Bloedonder zoek naar basaal serum tryptase. Urine onderzoek metaboliet en.: MH en MIMA	Sensitiviteit /specificitei t van tryptase/M H-MIMA als voorspeller voor SM	Basaal tryptase (AUC: 0.960; 95% CI: [0.930 - 0.991]) En urine MIMA (AUC: 0.948; 95% CI: [0.911 - 0.985]) bleken significant beter als voorspeller dan urine MH (Tryptase vs. MH p=0.0096, MIMA vs. MH p=0.0057) than urinary MH (AUC: 0.881; 95% CI: [0.823- 0.940]). Pre-test probability van beenmergmasto cytose bij patiënt met basaal tryptase >21.9 µg/L was 98%, bij >30.1 µg/L zelfs 100%.	-	-
Doorm aal, 2012	Retros pectiev e data- analyse	Diagnostische accuratesse van basaal tryptase en MH-MIMA als indicator SM onderzoeken	Volwassen patiënten met MPCM en verdenking systemische mastocytose (n = 142)	Analyse data bloedonder zoek naar basaal serum tryptase en Urine onderzoek metaboliet en.: MH en MIMA	Sensitiviteit /specificitei t van tryptase/M H-MIMA als voorspeller voor SM	Serum Tryptase AUC 0.84 (95% CI: [0.78–0.91]). Sterke positief voorspellende waarde SM werd gezien bij >10 µg/L MH en MIMA hebben beide hoge specificiteit en sensitiviteit als indicator van systemische mastocytose. NMH was 83% (AUC: 0.83; 95% CI: [0.76–0.90]) en MIMA 87% (AUC: 0.87; 95% CI: [0.81–0.93])	-	-

<i>Alvarez-Twose et al. (2012)</i>	Patient controle onderzoek	Sensitiviteit en specificiteit van tryptase vergeleken met sensitiviteit en specificiteit van de REMA-score.	(n = 158) patiënten met klachten die verdacht zijn voor mestcel gerelateerde aandoeningen	Bloedonderzoek naar basaal serum tryptase.	Sensitiviteit specificiteit basaal tryptase	Afkapwaarde van 23.1 µg/L de sensitiviteit en specificiteit van tryptase als indicator voor SM 62% respectievelijk 71% (AUC: 0.69; 95% CI: [onbekend]).	-	-
<i>Oranje et al. (2002)</i>	Retrospectieve data analyse	Onderzoek naar MH als indicator voor SM	Patiënten bij wie beenmergonderzoek en urine onderzoek is gedaan op verdenking van mastocytose (n=66)	Analyse data urine onderzoek metabooliet MH	Sensitiviteit Specificiteit MH als voorspeller SM	Bij afkapwaarde 297 mmol/L sensitivity 67% Specificity 84% N-Methylhistamine >300 als threshold wordt aangewezen bio-indicator voor mestcel accumulatie in beenmerg	-	-
<i>Czarny et al (2020)</i>	Observationeel onderzoek	onderzoeken of D816V mutatie in PB een bruikbare parameter is bij de diagnostiek mastocytose bij kinderen	kinderen (n = 32) met een vorm van mastocytose	Screening PB voor D816V mutatie in KIT	Sensitiviteit Specificiteit D816V mutatie in PB als voorspeller SM	Tsensitiviteit van PB <i>KIT</i> D816V assay was 100% (95% confidence interval (95% CI) 39.58–100), specificiteit was 75% (95% CI 54.78–88.57) voor de gehele groep.	-	Diagnostiek volgens mastocytosecriteria was ook onderdeel van het onderzoek, de D816V mutatie in KIT werd bij alle kinderen met SM volgens mastocytosecriteria aangetoond.
<i>Carter et al., 2008</i>	Observationeel onderzoek	onderzoeken of D816V mutatie in PB een bruikbare parameter is bij de diagnostiek mastocytose bij kinderen	Kinderen gediagnosticeerd met enige vorm van mastocytose (n=65)	ASqPCR voor KIT D816V mutatie in PB	Sensitiviteit Specificiteit	PB ASqPCR voor KIT D816V mutatie was consistent negatief bij patiënten die alleen bekend zijn met cutane mastocytose. (n = 37) De sensitivity en specificity, van de totale populatie, inclusief patiënten met ISM, was wanneer gediagnosticeerd via beenmerg 75% respectievelijk 100%.		Auteurs zijn van mening dat detectie van KIT D816V mutatie in PB bij kinderen suggereert systemische mastocytose.

Kristensen et al., 2017	Observationele studie	onderzoeken of D816V mutatie in PB een bruikbare parameter is bij de diagnostiek mastocytose	Volwassen patiënten met vermoeden van systemische mastocytose (n = 58)	Verschillen de varianten van D81V in PB sequencing	Frequentie van aanwezigheid D816V bij SM patiënten	Sensitiviteit 0.90 voor systemische mastocytose maar opvallend hoog aantal vals negatieven (18%) bij patiënten met beenmergbetrokkenheid.		
Kristensen et al., 2012	Case control studie	Aantonen D816V mutatie buiten beenmerg	(n = 25 volwassen patiënten met systemische mastocytose vergeleken met controle samples van patiënten met hematologische neoplasma die niet mastocytose gerelateerd waren (n = 107)	Screening voor D816V mutatie in pb.	Frequentie van aanwezigheid D816V bij SM patiënten	Alle SM patiënten waren positief, slechts 1 van de 107 controle samples testte positief. Dit was een case met diagnose polycythaemie vera.		Op basis van deze data concluderen auteurs dan D816V mutatie in PB karakteristiek is voor patiënten met systemische mastocytose.
Erben et al., 2014	Observationele studie	Onderzoeken van de relatie tussen D816V allelic burden en ziekteverloop.	Volwassenen met systemische mastocytose (ISM, SSM, SM-SHN, MCL) (n = 147)	D816V opsporen met verschillende assays in PB	Frequentie van aanwezigheid D816V bij SM patiënten	Mutatie werd uiteindelijk gezien bij 99% van de patiënten met systemische mastocytose in het sample.	-	PCR derived amplications in PB lage sensitiviteit (10-20%) bij lage ziektelast wat kan leiden tot vals negatieven bij ISM Zeer hoge sens bij gebruik van allel specifiek RQ-PCR uitgevoerd op beenmerg. Wel suspect voor selectiebias

1
2
3
4
5
6

2.1. Risk of Bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Donker et al, 2008	1. Case definition (★)	1. Controls for most important factor (★)	1. Ascertainment of exposure (★)
	2. Representativeness (★)	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls (★)
	3. Control selection		3. Non-response rate or drop outs
	4. Control definition (★)		
Doormaal et al, 2012	1. Case definition (★)	1. Controls for most important factor (★)	1. Ascertainment of exposure (★)
	2. Representativeness (★)	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls (n.v.t)

	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Alvarez-Twose et al, 2012	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Oranje et al., 2002	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Kristensen, 2012	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls ⊕
	3.Control selection ⊕		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Kristensen, 2017	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors (test sensitivity) ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Erben et al., 2014	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness	2.Controls for additional factors (test sensitivity) ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Czarny et al., 2020	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Carter et al., 2018	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)

2.1. Evidence profielen

Om dat er naast vergelijkende studies ook veel niet vergelijkende observationele studies zijn geïnccludeerd kon de body of evidence niet met GRADE worden beoordeeld. 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

<i>Aantal studies (Patiënten)</i>	<i>Methodologische kwaliteit</i>	<i>Heterogeniteit</i>	<i>Imprecisie</i>	<i>Indirect bewijs</i>	<i>Publicatie bias</i>
Uitkomstmaat: Diagnostische accuratesse Tryptase als voorspeller voor sytemische mastocytose				Belang: 7	
3 (430)	Risico op bias door missen controle groep in twee studies	Verschillende afkappunten gebruikt tussen studies	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Niet gevonden
Uitkomstmaat: Diagnostische accuratesse MH en/of MIMA als voorspeller voor sytemische mastocytose				Belang: 7	
3 (338)	Risico op bias door missen controle groep in twee studies	Verschillende afkappunten gebruikt tussen studies	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Niet gevonden
Uitkomstmaat: Diagnostische accuratesse D816V mutatie in PB als voorspeller voor sytemische mastocytose				Belang: 7	
5 (414)	Risico op bias door missen controle groep in twee studies	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Sensitiviteit en specificiteit is bij drie studies niet berekend. Enkel het aantal positief geteste patiënten in de studiegroep. Doel van deze studies lag meer op onderzoeken van test sensitivity en niet zo zeer op sensitiviteit van de D816Vmutatie als kenmerk van systemische mastocytose	

(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 vraag (indirect bewijs).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11 2.2 Summary tabel

12 Gezien de uitgebreide overzichtstabel van alle geïncludeerde studies voor vraag 2.2a die gepresenteerd is in de
13 literatuursamenvatting, zijn deze studies niet meer meegenomen in de summary tabel.
14
15
16

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstma- ten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
<i>Russano et al, 2018</i>	Retro- spectieve analyse	Evaluatie van expressie CD30 in cutane en systemisc he mastocyt ose	Biopten van Volwassenen en kinderen met SM of CM (n=42) en controle groep van normale huid (n=5) en urticaria (n=16)	Huidbiopt analyse	Frequentie CD30 bij mestcellen in de huid bij diagnose CM of SM	CD30 expressie kwam voor bij géén van de samples van normale huid en urticaria en bij 92.8% van de mastocytose patiënten.	-	
<i>Greenber ger et al., 2019</i>	Cohort	Evaluatie van immunof enotype in cutane en systemisc he mastocyt ose	Kinderen met mastocytose (n=25) en onbekend aantal samples van gezonde huid als controle	Huidanalys e biopt + follow up	Sensitiviteit en specificiteit van expressie CD30 CD2en CD25 bij mestcellen in de huid voor diagnose CM of SM	CD25 blijkt hoog specifiek (100%) , middelmatige sensitiviteit (60%) CD2 blijkt hoog specifiek (100%) maar laag sensitief (44%) CD30 blijkt hoog sensitief (84%) als diagnostische marker, CD30 is niet getest bij		Er werd geen correlatie gevonden tussen het immunofenotyp e en de klinische vorm of het beloop van de ziekte.
<i>Lange et al., 2014</i>	Observati onele studie	Frequentie van CD2 en CD25 expressie onderzoe ken	Volwassenen met diagnose mastocytose (n = 52). Presentatie met MPCM, (n=31) voldeden aan criteria voor systemische mastocytose	Analyse huidbiopt	Expressie CD2 en CD25	CD2-positieve sMCs warden gevonden bij 47.6% of CM cases en bij 80.6% of SM cases. Vergeleken met 23.8% CD25 positieve sMCs bij CM and 41.9% bij SM. Expressie		

					van CD2 on sMCs kwam significant vaker voor bij SM dan CM (p =0.02)		
Holmann et al, 2008	Observati onele studie		Volwassen patiënten met mastocytose (n = 30)	Huidbiopt analyse	Sensitiviteit en specificiteit van expressie CD25 bij mestcellen in de huid voor SM	CD25 expressie is gezien bij 100% van de SM patiënten en 25% van de UP patiënten.	

1
2
3
4

2.2 Risk of Bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Cowen, 1979	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Rosen, 1987	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors (sun exposure) ⊕	2.Same ascertainment for controls
	3.Control selection (crossover)		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Garriga, 1987	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls ⊕
	3.Control selection ⊕		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition ⊕		
Wilkinson, 1992	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors (non-mastocytosis skin condition) ⊕	2.Same ascertainment for controls ⊕
	3.Control selection ⊕		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition ⊕		
Sweet, 1996	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors (non-mastocytosis skin condition) ⊕	2.Same ascertainment for controls ⊕
	3.Control selection ⊕		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)

	4.Control definition ⊕		
Kim, 2008	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors (skin sun exposure) ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection (crossover)		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Weber, 2003	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors (test sensitivity) ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Grimbaldeston, 2003	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Bretterkieber, 2015	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection ⊕		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition ⊕		
Janssens, 2005	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition ⊕		
Russano, 2018	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors (inter observer differences) ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition ⊕		
Greenberger, 2019	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls ⊕
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		

Lange et al, 2014	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		
Hollman, 2008	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor	1.Ascertainment of exposure ⊕
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4.Control definition		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

2.2 Evidence profielen

Om dat er naast vergelijkende studies ook veel niet vergelijkende observationele studies zijn geïncludeerd kon de body of evidence niet met GRADE worden beoordeeld. 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 vraag (indirect bewijs).

1
2
3
4

Aantal studies (Patiënten)	Methodologische kwaliteit	Heterogeniteit	Imprecisie	Indirect bewijs	Publicatie bias
Uitkomstmaat: afkapwaarde afwijkend aantal mestcellen per mm2 in huidbiopt					Belang: 7
10 (666)	Mogelijke bias door ontbreken van een controlegroep in sommige studies.	Zeer heterogene data door : meetmethoden, staining, onderzochte populatie, afname locatie huidbiopt, lesionaal/ niet lesionale huid	Niet belangrijk	Meerdere studies in deze <i>body of evidence</i> hebben geen mastocytosepatiënten onderzocht of kijken zelfs primair naar gezonde huid of andere huidaandoeningen dan mastocytose	Niet gevonden
Uitkomstmaat: sensitiviteit / specificiteit CD2, 25 en 30 expressie					Belang: 5
4(201)	Laag risico op bias	Zeer heterogene data door : meetmethoden, staining, onderzochte populatie, afname locatie huidbiopt, lesionaal/ niet lesionale huid	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Niet gevonden

22

23
24

2.3 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten
Doyle, 2014	Patiënt controle studie	Onderzoeken afkapwaarde voor afwijkend aantal mestcellen en variant mestcellen bij mastocytose patiënten vergeleken met controlegroep, IBS en MCAS patiënten	(n=24) SM patiënten, (n=100) asymptomatische controlepersonen (n=100) IBS patiënten (n=10) patiënten met MCAS Patiënten met mastocytose hadden allemaal GI symptomen zoals diarree, buikpijn, braken. Alle geïncludeerde mastocytose patiënten hadden 1 of meer biopsieën die mastocytose bevestigde	GI-biopt via Colonoscopie of GI-biopt via gastroscopie Of biopt van de lever	Aantal mestcellen per high power field (400x) field size 0.25 mm2) Mestcel morfologie,	Van alle biopsieën bij de patiënten (n=24) werd mastocytose betrokkenheid gezien bij 42/52 (81%) colonic, 6/7 (86%) ileal, 12/18 (67%) duodenal, en 7/20 (35%) gastric biopsies. Bij alle 5 esophageal biopsieën was er geen mastocytosebetrokkenheid GI-biopsie van de mucosa die aangedaan was door mastocytose werd gekarakteriseerd door spoelvormige of eivormige mestcellen in aggregaten of bladvormige infiltraten in de lamia propria. Mestceldichtheid was zeer variabel van 20 tot 278/HPF (gemiddeld 116; median 109) Diffuse expressie van KIT en CD25 werd gezien bij alle mastocytose patiënten en niet bij andere proefpersonen Van alle biopsieën bij proefpersonen zonder mastocytose werden ook zeer wisselende aantallen mestcellen per HPF gezien. Mestceldichtheid lijkt dus weinig specifiek te zijn. Geen significant verschil tussen controle groep, IBS en MCAS patiënten.

					Morphologie was wel degelijk anders bij mastocytose, de aggregaten en spoelvormige mestcellen bleken kenmerkend voor mastocytose en zou door vastleggen van reactiviteit op CD25 de diagnose kunnen bevestigen
--	--	--	--	--	--

1
2
3
4
5
6
7

2.3 Risk of Bias Beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Doyle, 2014	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls ⊕
	3. Control selection ⊕		3. Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4. Control definition ⊕		

8
9
10
11
12

2.3 Evidence profielen

Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE

Quality assessment							Summary of findings			Quality	Importance
No. of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		
							Case	Control			
<i>Uitkomstmaat: Mestceldichtheid in GI-biopsie per HPF bij mastocytose patiënten met maagdarmklachten</i>											
1	Observationele studie	Laag	Belangrijk, van waarden overlap tussen groepen	n.b.	Belangrijk, Grote spreiding	n.b.	n = 24	n = 210 (MCAS, IBS en asymptomatisch)	116 [20-278] MC/HPF bij mastocytose 19 [7-39] bij Asymp 23[9-45] bij IBS 20[12-31] bij MCAS	Laag	5

13
14
15
16
17

1 2.4 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Doormaal, 2012	Retrospectieve data analyse	Diagnostische accuratesse van basaal tryptase en MH-MIMA als voorspeller SM onderzoeken	Patiënten met verdenking op SM (n = 142) incl: Afwezigheid huidverschijnselen, bereidheid om beenmergonderzoek te ondergaan.	Meting van klinische karakteristieken, urinary MH/MIMA, tryptase en beenmerg (retrospectieve data analyse)	(On)afhankelijke voorspellers voor SM	Tryptase <10 is een voorspeller voor negatieve uitkomst mastocytose Tryptase >10 + verhoogde waarden van urine histamine metabolieten is een voorspeller voor SM Mannelijk geslacht en venomanafylaxie zijn onafhankelijke voorspellers		Aanbeveling tegen beenmergonderzoek bij tryptase <10
Alvarez-Twose (2010)	Retrospectieve datanalyse	Analyseren van onafhankelijke voorspellers voor SM	Patiënten met verdenking SM (n=83) zonder huidmastocytose Vergeleken met (n=114) patiënten met ISM en huidverschijnselen	Analyse van klinische, biologische en moleculaire karakteristieken	Onafhankelijke voorspellers voor SM analyseren in gehele populatie en subgroepen met multivariante analyse	Mannelijk geslacht, syncope of presyncope, afwezigheid van UP en angio-oedeem en tryptase >25 mmol/l.		
Alvarez-Twose	Retrospectieve data-analyse	Validatie van de REMA-score	Patiënten met verdenking SM (n=158) zonder huidmastocytose	Validatie van de REMA-score ter voorspelling van SM	Accuratesse van voorspellers genoemd in de rema	AUC 0.857 (p = 0.001). significant tov niet-clonal MCAD patiënten.		

2
3 2.4 Risk of Bias beoordelingen
4 Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)
5

	Selection	Comparability	Exposure
Doormaal, 2012	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls (n.v.t)
	3. Control selection		3. Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4. Control definition		
Alvarez-Twose, 2010	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕

	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)	1 2
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)	3
	4.Control definition			4
Alvarez-Twose 2012	1.Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1.Ascertainment of exposure	5 6
	2.Representetiveness ⊕	2.Controls for additional factors ⊕	2.Same ascertainment for controls (n.v.t)	7 8
	3.Control selection		3.Non-response rate or drop outs (n.v.t)	9
	4.Control definition			10

11

12

13 2.4 Evidence profielen

14 De body of evidence bestaat uit retrospectieve niet-vergelijkende studies. De conclusies in dit hoofdstuk zijn daarom niet
 15 met GRADE beoordeeld. Omdat er ook niet naar specifieke uitkomstmaten is gekeken maar er een verkenning is gedaan
 16 van alle mogelijke onafhankelijke voorspellers voor systemische mastocytose konden er tevens geen alternatieve
 17 evidence profielen worden opgesteld. Het studiedesign van de geïncludeerde studies brengt het risico van
 18 ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te
 19 worden.

20

21

22

23

24

Module 3 Prognose en follow-up

Module 3 Prognose en follow-up

3.1 Prognose en follow-up bij kinderen

3.1.1 Inleiding

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.

Bij dit knelpunt is één uitgangsvraag opgesteld:

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

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.

3.1.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Kinderen <18 jaar met cutane mastocytose
Onderwerp	- Remissie, progressie naar systemische ziekte, prognose cutane mastocytose
Exclusiecriteria	- 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).

3.1.3 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

1 Index) is een klinisch scoresysteem gebaseerd op een semi-kwantitatieve analyse van de mate en intensiteit van de huid
2 mastocytose en subjectieve symptomen (C). In de analyse bleek de gemiddelde SCORMA Index hoger bij kinderen met
3 diffuse cutane mastocytose (DCM) vergeleken met respectievelijk maculopapulaire cutane mastocytose (MPCM) ($p =$
4 <0.01) en mastocytoom ($p = <0.01$). Ook was de SCORMA Index voor MPCM significant hoger dan die van mastocytoom (p
5 $= <0.01$). Een hogere SCORMA-index bleek niet voorspellend voor orgaanafwijkingen, anafylaxie en mestcelactivatie
6 symptomen. Een significant hoger tryptase ($p = <0.01$) werd gezien bij kinderen met flushing, hypotensie, diarree,
7 extensieve bulleuze laesies en osteoporose of osteopenie, vergeleken met kinderen zonder deze klachten. Het is niet
8 duidelijk op bij de kinderen met deze symptomen ook een beenmergbiopsie is afgenomen. In de analyse zat één patiënt
9 waarbij CM vorderde in systemische mastocytose (bevestigd met beenmergbiopsie). Het eerste symptoom was een
10 steeds stijgende tryptase spiegel.

11
12 Lange et al. (2017) voerden een retrospectieve dossieranalyse uit bij kinderen met CM ($n = 104$). Deze patiënten werden
13 allen gediagnosticeerd in 2014. In de studie werd de relatie onderzocht tussen tryptasewaarde,
14 mestcelactivatiesymptomen, het percentage aangedane huid en het type cutane mastocytose. Kinderen met tryptase
15 waarden van $>20 \mu\text{g/L}$ bleken significant vaker ernstiger mestcelactivatie symptomen te hebben zoals bullae en flushing.
16 Mestcelactivatiesymptomen kwamen in deze analyse meer voor bij kinderen met diffuse cutane mastocytose (DCM). Bij 3
17 kinderen met een persisterend verhoogd tryptase ($>20 \mu\text{g/L}$) werd beenmergonderzoek gedaan maar er werden bij deze
18 kinderen geen mestcelinfiltraten in het beenmerg gezien.

19
20 Heinze et al. (2017) volgden kinderen ($n = 43$) met CM (type urticaria pigmentosa; UP) gedurende gemiddeld 8.1 jaar om
21 prognostische factoren te kunnen identificeren. Uit de analyse bleek dat de kinderen met remissie van de ziekte voor het
22 twaalfde levensjaar gemiddeld veel minder laesies (mediaan 6 laesies) hadden, dan kinderen waarbij de ziekte na het
23 twaalfde levensjaar nog actief was (mediaan 41 laesies). Eerste symptomen voor de leeftijd van 2 jaar, minder aangedane
24 huid, kleinere en minder laesies en minder mestcelactivatiesymptomen lijken in deze analyse in verband te staan met
25 remissie van de ziekte voor de leeftijd van 12 jaar.

26
27 Ben-Amitai et al. (2005) volgden een groep van 180 kinderen met CM. Kinderen met minimaal 3 mastocytomen met positief
28 Darrier sign, MPCM of DCM werden geïncludeerd voor de analyse. Er werd gekeken naar de relatie tussen het verloop van
29 de ziekte, demografische factoren en het type CM. De meeste kinderen in deze groep hadden een gunstige prognose met
30 remissie van de ziekte binnen twee jaar. Bij kinderen met mastocytoom was er vaker sprake van een volledige remissie dan
31 bij kinderen met UP.

32
33 Wiechers et al. (2015) onderzochten onder kinderen ($n = 144$) met cutane mastocytose (typen MPCM, DCM en
34 mastocytoom) bij wie de eerste symptomen optraden voor de leeftijd van 17 jaar, de relatie tussen ziekte-type en
35 ziekteverloop. Bij kinderen met MPCM was er sprake van heterogeniteit in het laesiepatroon. Voor de analyse is deze groep
36 daarom verdeeld in drie subgroepen: MPCM Small (laesies $<1\text{cm}$), MPCM Large (laesies $>1\text{cm}$) en MPCM atypisch. Kinderen
37 met MPCM Small hadden een significant langere ziekteduur dan kinderen met MPCM Large ($p = <0.001$) (Small [24.7 ± 17.9
38 jaar]); Large ([5.9 ± 4.8 jaar]).

39 Ook werd er een positieve correlatie gevonden tussen tryptase waarden en ziekteduur. In de groep DCM viel een tweedeling
40 op tussen sporadische cases en familiale cases. De kinderen met sporadische DCM hadden een significant hogere tryptase
41 waarde ($p = <0.001$) dan kinderen met familiale DCM (sporadisch [$93.2 \pm 50.5 \mu\text{g/L}$]; familiair [$46.7 \pm 14.1 \mu\text{g/L}$]). Kinderen
42 met familiale DCM bleven qua laesies echter vaak stabiel terwijl bij sporadische gevallen een geleidelijke afname van laesies
43 werd waargenomen.

44
45 Ertugrul et al. (2019) voerden een retrospectieve analyse uit met resultaten van kinderen met cutane mastocytose ($n=32$)
46 om de relatie tussen klinische en laboratorium parameters en remissie te onderzoeken. Bij alle kinderen werd een perifere
47 D816V kit mutatie analyse gedaan, bij geen enkel kind was deze positief. Van de kinderen die volledige remissie bereikten
48 (laesies waren geheel verdwenen) had 80% een atopische aanleg (eczeem en of astma), in de non-remissiegroep was dat

1 slechts 22.7%. Uit een risicofactor analyse bleek dat een concomitante allergische ziekte het risico op non-remissie
2 verminderde in deze groep (OR 0.074 [95%CI 0.012-0.465]; $p = 0.005$).

3
4 Carter et al. (2018) onderzocht de aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT bij kinderen ($n = 65$) met een vorm van
5 mastocytose. De sensitiviteit en specificiteit van de D816V mutatie in KIT als indicator voor SM gescreend met allel-specific
6 quantitative PCR (ASO-qPCR) in perifeer bloed waren 85.2% respectievelijk 100%.

7
8 Czarny et al. (2020) onderzocht eveneens de aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT bij kinderen ($n = 32$) met DCM ($n=$
9 16) of een uitgebreide vorm van MPCM ($n=16$) waarbij meer dan 50 % van het totale huidoppervlak is aangedaan. Bij 5
10 kinderen met verdenking op SM werd een beenmerg onderzoek verricht; hiervan bleken 4 kinderen te voldoen aan de
11 criteria van SM (ISM $n=3$ en SSM $n=1$). De D816V mutatie in perifeer bloed werd gevonden bij alle kinderen met SM (100%)
12 en bij 25% van de kinderen met cutane mastocytose. Bij de kinderen met cutane mastocytose en de D816V mutatie is SM
13 niet uitgesloten met beenmergonderzoek.

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

18 3.1.4 Conclusies

19

Kwaliteit van Bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een serum tryptasewaarde $>20 \mu\text{g/L}$ gerelateerd is aan een langere ziekteduur en een ernstiger beloop met hogere ziektelast bij kinderen met cutane mastocytose. <i>Referentie: Lange et al., 2013; Lange et al., 2017 en Wiechers et al., 2015</i>
-------------------------	---

20

Kwaliteit van Bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een herhaaldelijk stijgende tryptasespiegel bij kinderen met cutane mastocytose een indicator is voor progressie naar systemische ziekte. <i>Referentie: Lange et al., 2013</i>
-------------------------	--

21

Kwaliteit van Bewijs: -	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). <i>Referentie: Lange et al., 2013; Heinze et al., 2017; Ben-Amitai et al., 2005</i>
-------------------------	---

22

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

Kwaliteit van Bewijs: -	Het is onduidelijk wat de associatie is tussen detectie van KIT mutaties in perifere bloed en prognose bij kinderen met cutane mastocytose. <i>Referentie: Wiechers et al., 2015</i>
-------------------------	---

Kwaliteit van Bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat er geen relatie bestaat tussen expressie van CD2, CD25 en CD30 op mestcellen in huidbiopten en het klinisch verloop van de ziekte bij kinderen met cutane mastocytose. <i>Ref: Greenberger et al. (2019)</i>
-------------------------	---

3.1.5 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 lichamenlijk 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.

3.1.6 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.

3.1.7 Aanbevelingen

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

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

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

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

11 3.1.8 Referenties

- 12 Ben-Amitai, D., Metzker, A., & Cohen, H. A. (2005). Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med*
13 *Assoc J*, 7(5), 320-322.
- 14 Carter, M. C., Bai, Y., Ruiz-Esteves, K. N., Scott, L. M., Cantave, D., Bolan, H., Eisch, R., Sun, X., Hahn, J., Maric, I., &
15 Metcalfe, D. D. (2018). Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous
16 mastocytosis suggests systemic disease. *British Journal of Haematology*, 183(5), 775–782.
17 <https://doi.org/10.1111/bjh.15624>
- 18 Czarny, J., Żuk, M., Zawrocki, A., Plata-Nazar, K., Biernat, W., Niedożytko, M., Ługowska-Umer, H., Niedożytko, B., Wasąg,
19 B., Nowicki, R., & Lange, M. (2020). New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of KIT D816V Mutation
20 Detection in Peripheral Blood. *Acta Dermato Venereologica*, 100(10), adv00149.
21 <https://doi.org/10.2340/00015555-3504>
- 22 Ertugrul, A., Bostanci, I., Ozmen, S., Kaymak, A. O., & Gurkan, A. (2019, March). Pediatric cutaneous mastocytosis and c-
23 KIT mutation screening. In *Allergy & Asthma Proceedings* (Vol. 40, No. 2).
- 24 Greenberger, S., Landov, H., Confino, Y., Vaknine, H., Avivi, C., Baum, S., & Barzilai, A. (2019). Immunophenotype of
25 pediatric-onset mastocytosis does not correlate with clinical course. *Pediatric dermatology*, 36(4), 477-481.
- 26 Heinze, A., Kuemmet, T. J., Chiu, Y. E., & Galbraith, S. S. (2017). Longitudinal study of pediatric urticaria
27 pigmentosa. *Pediatric dermatology*, 34(2), 144-149.
- 28 Kiszewski, A. E., Alvarez-Mendoza, A., Rios-Barrera, V. A., Hernández-Pando, R., & Ruiz-Maldonado, R. (2007).
29 Mastocytosis in children: clinicopathological study based on 35 cases. *Histology and histopathology*.
- 30 Lange, M., Niedożytko, M., Renke, J., Gleń, J., & Niedożytko, B. (2013). Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a
31 review of 101 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(1), 97-102.
- 32 Lange, M., Zawadzka, A., Schrörs, S., Słomka, J., Ługowska-Umer, H., Niedożytko, B., & Nowicki, R. (2017). The role of
33 serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: a single-center experience. *Advances in*
34 *Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 34(4), 306.
- 35 Wiechers, T., Rabenhorst, A., Schick, T., Preussner, L. M., Förster, A., Valent, P., ... & Hartmann, K. (2015). Large
36 maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *Journal*
37 *of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1581-1590.

Module 3 Prognose en follow-up

3.2 Prognose en follow-up bij indolente systemische mastocytose

3.2.1 Inleiding

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. Hierbij is één uitgangsvraag opgesteld:

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

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.

3.2.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Volwassenen met indolente systemische mastocytose
Onderwerp	- progressie naar agressieve systemische ziekte, prognose ISM
Exclusiecriteria	- 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.

3.2.3 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 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 ontwikkelingssnelheid 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 ($\geq 100 \mu\text{g/L}$) gerelateerd aan een kortere levensverwachting. Risico's voor een kortere levensverwachting bij patiënten met ASM bleken eveneens leeftijd >60 jaar, maar ook serum tryptase $\geq 125 \mu\text{g/L}$, leukocytose (leukocyten $\geq 16 \times 10^9/\text{L}$), anemie (hemoglobine $\leq 6.9 \text{ mmol/L}$) en trombocytopenie (trombocyten $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$). De levensverwachting van patiënten met niet-gevorderde SM was in deze analyse significant hoger.

3.2.4 Conclusies

Kwaliteit van Bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat een zeer hoog tryptase ($>125\mu\text{g/ml}$) of een steeds stijgende tryptase spiegel (slope >0.15) geassocieerd zijn met (progressie naar) agressieve mastocytose. <i>Referentie: Sperr et al. (2019); Matito et al. (2011)</i>
-------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de IL-6 plasma waarde een bruikbare prognostische marker is bij patiënten met systemische mastocytose. <i>Referentie: Mayado et al. (2015)</i>
-------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat verhoogde alkalische fosfatase ($\geq 100 \mu\text{g/L}$) bij patiënten met indolente systemische mastocytose gerelateerd is aan een kortere levensverwachting. <i>Referentie: Sperr et al. (2019)</i>
-------------------------	--

3.2.5 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 daartegen 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.

3.1.6 Rationale van de aanbeveling

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.

3.2.7 Aanbevelingen

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 $> 200 \mu\text{g/L}$, bloedbeeldafwijkingen en bij nieuwe of verergerde B/C-findings*.

*zie module 1 classificatie van mastocytose

3.2.8 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.

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

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

8 **Bijlagen Module 3**

9 **3.1 Summary Tabel**

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstma- ten	Resultaten	Opmerkingen
Lange, 2017	Retrospectieve data analyse	Onderzoeken van een relatie tussen ziektefactor en en ziektebeloop	Kinderen (n=104) met cutane mastocytose.	Dossier analyse	Correlatie ziekte factoren en ziektebeloop / prognose	Kinderen met tryptase >20 bleken vaker ernstigere mestcelactivatie symptomen te hebben zoals bullae (p = 0.002) en flushing (p = 0.03) vergeleken met tryptase <20. Mestcelactivatie symptomen kwamen in deze analyse meer voor bij kinderen met diffuse cutane mastocytose, deze patiënten hadden grotere opp. aangedane huid	
Lange, 2013	Retrospectieve data analyse	Karakteriseren van ziektekenmerken en onderzoeken waarde van de SCORMA index	Kinderen (n = 101) met de diagnose mastocytose Mastocytose	Dossier analyse	Correlatie ziekte factoren en ziektebeloop / prognose	Gemiddelde SCORMA Index was hoger bij DCM vergeleken met MPCM (P = 0.00005) en mastocytoma (P = 0.0014). Ook was de SCORMA van MPCM significant hoger dan die van mastocytoom (P = 0.00023). Hogere SCORMA index bleek niet voorspellend voor oorgaanafwijkingen, anafylaxie en mestcelactivatie symptomen Bij kinderen met ernstige mestcelactivatiesymptomen werd vaker een verhoogd tryptase gevonden: flushing (P=0.000002), hypotension (P = 0.00016), diarrhoea (P = 0.0078), extensive bullous lesions (P = 0.0000001) and osteoporosis/ osteopenia (P = 0.00025) In de analyse zat (n=1) patiënt met SM, het eerste symptoom was een steeds stijgende tryptase spiegel.	
Heinze, 2017	Longitudinale studie	identificeren prognostische factoren bij kinderen met CM	Kinderen (n=43) met CM. Minimaal 3 mastocytomen met positief darrier sign	Longitudinal follow up	Relatie tussen verloop ziekte en klinische/genetische factoren.	Positieve correlatie tussen aantal laesies en ziekte duur (r = onbekend) De kinderen met 'early resolution of disease' hadden een mediaan van 6 laesies en de kinderen met	

		Kinderen met diffuse cutane mastocytose werden geëxcludeerd. Follow up gemiddeld 8.1 jaar				'late resolution of disease' hadden een mediaan van 41 laesies Vroege onset, minder aangedane huid, kleinere laesies en minder laesies en minder mestcelactivatiesymptomen lijken verband te hebben met resolutie van de ziekte op kinderleeftijd (<12jaar).	
Ben-Amitai, 2005	Cohort	In kaart brengen prognose	Kinderen (n=180) met cutane mastocytose Minimaal 3 mastocytomen met positief darriers sign, Urticaria pigmentosa of Diffuse cutane mastocytose	Follow up + observatie	Relatie tussen verloop ziekte en demografische factoren/typen	Over het algemeen goede prognose, met verdwijnen van de ziekte binnen twee jaar. Prognose voor complete resolutie of duidelijke verbetering beter bij mastocytoom dan bij UP.	
Wiechers, 2015	Cohort	Onderzoeken of specifieke classificatie typen van CM gerelateerd zijn aan een ander beloop of ziektefactoren	Kinderen met mastocytose (n=144) MPCM DCM Mastocytoom Onset <17 jarige leeftijd	Analyse van ziektefactor en en classificatie	Relatie tussen ziekte type en outcome gemeten met systemische dermatologische analyse.	MPCM is in de analyse verdeeld in 3 groepen: Small (laesies <1cm) Large (laesies >1cm) atypisch Kinderen met MPCM Small hadden een significant langere ziekteduur dan kinderen met MPCM large (p=<0.001) Small (24.7 ± 17.9 jaar) vs Large (5.9±4.8 jaar) Ook werd er een positieve correlatie gevonden tussen tryptase waarden en ziekteduur. In de groep DCM werd een tweedeling gevonden tussen sporadisch en familiair. De kinderen met sporadische DCM hadden een significant hogere tryptase waarde (P=<0.001) dan kinderen met familiaire DCM sporadisch (mean, 93.2 ± 50.5 µg/L), familiair (mean 46.7 ± 14.1 µg/L). Kinderen met familiaire DCM bleven gelijk qua laesies, bij sporadische gevallen was een geleidelijke afname van laesies te zien in ernst en aantal	Type laesies en tryptase (bij MPCM) zijn prognostische factoren voor ziekteduur. Ertugrul (2019) zag in de analyse juist hogere tryptase waarden bij familiaire cases van CM.
Ertugrul (2019)	Mixed methods	Onderzoeken van de rol van kitmutaties en persoonsfactoren bij remissie of persisteren van de ziekte	Kinderen met cutane mastocytose (n=32)	Data analyse Kit mutatie in PB onderzoeken	Relaties tussen ziektefactor en en remissie	Bij geen enkel kind in dit sample werden KIT mutaties aangetroffen. Kinderen die intratuterien waren blootgesteld aan medicatie bereikten significant minder remissie dan kinderen die niet aan medicatie waren blootgesteld (p=0.017) (paracetamol, antibiotica, nifedipine, levothyroxine). Ook bleek het aantal kinderen met ouders die roken hoger nonremissie groep (59.1%vs20%; p=0.040)	

						80% van de kinderen die complete remissie bereikten (leasies waren geheel verdwenen) had een concomitante allergische ziekte (eczeem en of asthma) (OR 0.074 [95%CI 0.012-0.465]; p=0.005)	
Greenberger, 2019	Observationeel onderzoek	Onderzoek van relatie tussen immunofenotype en klinische verloop	(n = 25) kinderen met CM – mastocytoom of MPCM	Huidbiopsie analyse	Relatie tussen CD30, CD25 en CD2 en klinische verloop van de ziekte	Er kon geen relatie worden geduid tussen immunofenotype en klinisch verloop van de ziekte	

1
2
3
4

3.1 Risk of bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Lange, 2017	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Demonstration outcome was not present at start		
Lange, 2013	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Demonstration outcome was not present at start		
Heinze, 2017	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors ⊕	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure n.v.t		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Demonstration outcome was not present at start ⊕		
Ben Amitai, 2005	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure n.v.t		3. Adequacy of follow-up
	4. Demonstration outcome was not present at start ⊕		
Wiechers, 2015	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors ⊕	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure n.v.t		3. Adequacy of follow-up ⊕

	4. Demonstration outcome was not present at start	⊕		
Ertugrul (2019)	1. Representativeness of exposed cohort	⊕	1. Controls for most important factor	⊕
	2. selection the non-exposed cohort	n.v.t	2. Controls for additional factors	⊕
	3. Ascertainment of exposure	n.v.t		3. Adequacy of follow-up
	4. Demonstration outcome was not present at start			
Greenberger, 2019	1. Case definition	⊕	1. Controls for most important factor	⊕
	2. Representativeness	⊕	2. Controls for additional factors	⊕
	3. Control selection	⊕		3. Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4. Control definition			

3.1 Evidence Profielen

Het grootste deel van de body of evidence bestaat uit niet-vergelijkende studies. De conclusies in dit hoofdstuk zijn daarom niet met GRADE beoordeeld. Omdat er ook niet naar specifieke uitkomstmaten is gekeken maar er een verkenning is gedaan van alle mogelijke prognostische factoren konden er tevens geen alternatieve evidence profielen worden opgesteld. Het studiedesign van de geïncludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

3.2 Summary Tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Opmerkingen
Lange, 2017	Retrospectieve data analyse	Onderzoeken van een relatie tussen ziektefactoren en ziektebeloop	Kinderen (n=104) met cutane mastocytose.	Dossier analyse	Correlatie ziekte factoren en ziektebeloop p / prognose	Kinderen met tryptase >20 bleken vaker ernstigere mestcelactivatie symptomen te hebben zoals bullae (p = 0.002) en flushing (p = 0.03) vergeleken met tryptase <20. Mestcelactivatie symptomen kwamen in deze analyse meer voor bij kinderen met diffuse cutane mastocytose, deze patiënten hadden grotere opp. aangedane huid	
Lange, 2013	Retrospectieve data analyse	Karakteriseren van ziektekenmerken en onderzoeken waarde van de SCORMA index	Kinderen (n = 101) met de diagnose mastocytose Mastocytose	Dossier analyse	Correlatie ziekte factoren en ziektebeloop p / prognose	Gemiddelde SCORMA Index was hoger bij DCM vergeleken met MPCM (P = 0.00005) en mastocytoma (P = 0.0014). Ook was de SCORMA van MPCM significant hoger dan die van mastocytoma (P = 0.00023). Hogere SCORMA index bleek niet voorspellend voor	

						oorgaanafwijkingen, anafylaxie en mestcelactivatie symptomen Bij kinderen met ernstige mestcelactivatiesymptomen werd vaker een verhoogd tryptase gevonden: flushing (P = 0.000002), hypotension (P = 0.00016), diarrhoea (P = 0.0078), extensive bullous lesions (P = 0.0000001) and osteoporosis / osteopenia (P = 0.00025) In de analyse zat (n=1) patiënt met SM, het eerste symptoom was een steeds stijgende tryptase spiegel.	
Kiszewski, 2007	Observationele studie	Onderzoeken relatie mestcelactiviteit en ziektelast	Kinderen (n=35) met CM	Huidbiopt analyse	Mestcellen per HPF (400x) in relatie tot klinische verschijnselen	Significante positieve associatie tussen aantal mestcellen per HPF en diarree (p = 0.03)	
Heinze, 2017	Longitudinale studie	identificeren prognostische factoren bij kinderen met CM	Kinderen (n=43) met CM. Minimaal 3 mastocytomen met positief darriër sign Kinderen met diffuse cutane mastocytose werden geëxcludeerd. Follow up gemiddeld 8.1 jaar	Longitudinal follow up	Relatie tussen verloop ziekte en klinische/genetische factoren.	Positieve correlatie tussen aantal laesies en ziekteduur (r = onbekend) De kinderen met 'early resolution of disease' hadden een mediaan van 6 laesies en de kinderen met 'late resolution of disease' hadden een mediaan van 41 laesies Vroege onset, minder aangedane huid, kleinere laesies en minder laesies en minder mestcelactivatiesymptomen lijken verband te hebben met resolutie van de ziekte op kinderleeftijd (<12jaar).	
Ben-Amitai, 2005	Cohort	In kaart brengen prognose	Kinderen (n=180) met cutane mastocytose Minimaal 3 mastocytomen met positief darriër sign, Urticaria pigmentosa of Diffuse cutane mastocytose	Follow up + observatie	Relatie tussen verloop ziekte en demografische factoren/type	Over het algemeen goede prognose, met verdwijnen van de ziekte binnen twee jaar. Prognose voor complete resolutie of duidelijke verbetering beter bij mastocytoom dan bij UP.	
Wiechers, 2015	Cohort	Onderzoeken of specifieke classificatie typen van CM gerelateerd zijn aan een ander beloop of ziektefactoren	Kinderen met mastocytose (n=144) MPCM DCM Mastocytoom Onset <17 jarige leeftijd	Analyse van ziektefactor en classificatie	Relatie tussen ziekte type en outcome gemeten met systemische dermatologische analyse.	MPCM is in de analyse verdeeld in 3 groepen: Small (laesies <1cm) Large (laesies >1cm) atypisch Kinderen met MPCM Small hadden een significant langere ziekteduur dan kinderen met MPCM large (p<0.001) Small (24.7 ± 17.9 jaar) vs Large (5.9±4.8 jaar)	Type laesies en tryptase (bij MPCM) zijn prognostische factoren voor ziekteduur. Ertugrul (2019) zag in de analyse juist hogere

						Ook werd er een positieve correlatie gevonden tussen tryptase waarden en ziekteduur. In de groep DCM werd een tweedeling gevonden tussen sporadisch en familiair. De kinderen met sporadische DCM hadden een signifiact hogere tryptase waarde ($P < 0.001$) dan kinderen met familiaire DCM sporadisch (mean, $93.2 \pm 50.5 \mu\text{g/L}$), familiair (mean $46.7 \pm 14.1 \mu\text{g/L}$). Kinderen met familiaire DCM bleven gelijk qua leasies, bij sporadische gevallen was een geleidelijke afname van leasies te zien in ernst en aantal	tryptase waarden bij familiaire cases van CM.
Ertugrul (2019)	Mixed methods	Onderzoeken van de rol van kitmutaties en persoonsfactoren bij remissie of persisteren van de ziekte	Kinderen met cutane mastocytose (n=32)	Data analyse Kit mutatie in PB onderzoek	Relaties tussen ziektefactor en remissie	Bij geen enkel kind in dit sample werden KIT mutaties aangetroffen. Kinderen die intratuterien waren blootgesteld aan medicatie bereikten significant minder remissie dan kinderen die niet aan medicatie waren blootgesteld ($p=0.017$) (paracetamol, antibiotica, nifedipine, levothyroxine). Ook bleek het aantal kinderen met ouders die roken hoger nonremissie groep ($59.1\% \text{ vs } 20\%$; $p=0.040$) 80% van de kinderen die complete remissie bereikten (leasies waren geheel verdwenen) had een concomitante allergische ziekte (eczeem en of asthma) (OR 0.074 [95%CI 0.012-0.465]; $p=0.005$)	
Greenberger, 2019	Observationeel onderzoek	Onderzoeken van relatie tussen immunofenotype en klinische verloop	(n = 25) kinderen met CM – mastocytoom of MPCM	Huidbiopsie analyse	Relatie tussen CD30, CD25 en CD2 en klinische verloop van de ziekte	Er kon geen relatie worden geduid tussen immunofenotype en klinisch verloop van de ziekte	

1

2 3.2 Risk of Bias beoordelingen

	Selection	Comparability	Exposure
Trizuljak, 2020	1. Representativeness of exposed cohort \oplus	1. Controls for most important factor \oplus	1. Outcome assessment \oplus
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors \oplus	2. Follow up length \oplus
	3. Ascertainment of exposure \oplus		3. Adequacy of follow-up \oplus
	4. Demonstration outcome was not present at start		
Mayado, 2015	1. Representativeness of exposed cohort \oplus	1. Controls for most important factor \oplus	1. Outcome assessment \oplus
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors \oplus	2. Follow up length \oplus
	3. Ascertainment of exposure \oplus		3. Adequacy of follow-up \oplus

	4. Demonstration outcome was not present at start ⊕		
Matito, 2013	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls ⊕
	3. Control selection ⊕		3. Non-response rate or drop outs (n.v.t)
	4. Control definition		
Sperr, 2019	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors ⊕	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure n.v.t		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Demonstration outcome was not present at start ⊕		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

3.2 Evidence Profielen

Het grootste deel van de body of evidence bestaat uit niet-vergelijkende studies. De conclusies in dit hoofdstuk zijn daarom niet met GRADE beoordeeld. Omdat er ook niet naar specifieke uitkomstmaten is gekeken maar er een verkenning is gedaan van alle mogelijke prognostische factoren konden er tevens geen alternatieve evidence profielen worden opgesteld. Het studiedesign van de geïncludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

Module 4 Mastocytose gerelateerde botproblemen

Module 4 Mastocytose gerelateerde botproblemen

4.1 Risicofactoren Mastocytose gerelateerde botproblemen

4.1.1 Inleiding

Botaandoeningen treden vaak op bij patiënten met systemische mastocytose (SM). Osteoporose is de meest voorkomende botafwijking en fragiliteitsfracturen (met name vertebraal) 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).

De volgende uitgangsvraag is opgesteld voor dit hoofdstuk:

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

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).

4.1.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	- Mastocytose gerelateerde botafwijkingen
Exclusiecriteria	- 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 = 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 geïncludeerd in de analyse (n = 5) worden beschreven.

4.1.3 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 met 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 voorspellers voor fragiliteitsfracturen.

Rossini et al. (2011) keek naar prevalentie en presentatie van botaandoeningen 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.

4.1.4 Conclusies

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

1

Kwaliteit van bewijs: -	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. <i>Referentie: Barete et al. 2010 ; Rossini et al.(2011)</i>
-------------------------	--

2

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

3

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de kans op osteoporose hoger is bij ISM patiënten zonder MPCM <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>
-------------------------	---

4

5 4.1.5 Overwegingen

6 Kwaliteit van bewijs

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

11 Professioneel perspectief:

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

18
19
20 Verhoogde botresorptiemarkers (B-CTX) worden door enkele auteurs genoemd als risicofactor voor botafwijkingen
21 (*Barete et al., 2010; Rossini et al., 2011 & van der Veer et al., 2014*). De experts in de werkgroep achten de
22 botresorptiemarkers daarom een nuttige waarde om risico op botafwijkingen te identificeren en te vervolgen.

23
24 In populaties boven de 40 jaar wordt vaak ook gebruik gemaakt van een predictiemodel voor fractuurrisico. De MastFX is
25 een op mastocytose patiënten aangepast predictiemodel voor fractuurrisico met een goede accuratesse (AUC: 0.80) (van
26 der Veer et al., 2014). Het fractuurrisico volgens de MastFX kan worden berekend via

1 <https://www.evidencio.com/models/show/647>. Naast het berekenen van het fractuurrisico, achten experts het van
2 belang fragiliteitsfracturen op te sporen. Een Vertebral Fracture Assessment (VFA) is hierbij behulpzaam.

3 4 **4.1.6 Rationale van de aanbeveling**

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

9 **4.1.7 Aanbevelingen**

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

14
15 Overweeg het fractuurrisico voor individuele patiënten in kaart te brengen, bijvoorbeeld door het bepalen van de
16 botresorptiemarkers en het afnemen van de MastFX.

17 18 **4.1.8 Referenties**

19 Barete, S., Assous, N., De Gennes, C., Grandpeix, C., Feger, F., Palmerini, F., ... & Francès, C. (2010).

20 Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Annals of the*
21 *rheumatic diseases*, 69(10), 1838-1841.

22 Broesby-Olsen, S., Farkas, D. K., Vestergaard, H., Hermann, A. P., Møller, M. B., Mortz, C. G., ... &

23 Frederiksen, H. (2016). Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis
24 and fractures in patients with systemic mastocytosis: a nationwide population-based
25 study. *American journal of hematology*, 91(11), 1069-1075.

26 Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. (2011, januari). *Richtlijn Osteoporose en*

27 *Fractuurpreventie*. Via Richtlijndatabase.nl:

28 [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/osteoporose_en_fractuurpreventie -](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/osteoporose_en_fractuurpreventie_startpagina.html)
29 [startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/osteoporose_en_fractuurpreventie_startpagina.html)

30 Rossini, M., Zanotti, R., Bonadonna, P., Artuso, A., Caruso, B., Schena, D., ... & Adami, S. (2011). Bone
31 mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic
32 mastocytosis. *Bone*, 49(4), 880-885.

33 Van der Veer, E., Van Der Goot, W., De Monchy, J. G. R., Kluin-Nelemans, H. C., & Van Doormaal, J. J.

34 (2012). High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic
35 mastocytosis. *Allergy*, 67(3), 431-438.

36 van der Veer, E., Arends, S., van der Hoek, S., Versluijs, J. B., de Monchy, J. G., Elberink, J. N. O., & van

37 Doormaal, J. J. (2014). Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic
38 mastocytosis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 134(6), 1413-1421.

Module 4 Mastocytose gerelateerde botproblemen

4.2 Indicatie osteoporose behandeling

4.2.1 Inleiding

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.

Bij dit hoofdstuk is één uitgangsvraag opgesteld:

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

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

4.2.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	- Mastocytose gerelateerde botafwijkingen
Exclusiecriteria	- 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 = 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.

4.2.3 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.

4.2.4 Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat mannelijk geslacht en 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)
-------------------------	--

4.2.5 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.

4.2.6 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.

4.2.7 Aanbevelingen

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' (Nederlandse Vereniging voor Reumatologie via Richtlijndatabase.nl).

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.

2 **4.3 Medicamenteuze behandeling**

3
4 **4.3.1 Inleiding**

5 Bij patiënten met systemische mastocytose kan het botmetabolisme worden verstoord. Mestcelproducten zoals
6 histamine, tryptase, heparine, IL-6 en RANKL interfereren met het botmetabolisme op verschillende manieren. Het exacte
7 onderliggende mechanisme is nog niet duidelijk. Bij patiënten met systemische mastocytose (SM) resulteert dit afwijkend
8 botmetabolisme een relatieve overactiviteit van osteoclasten, waardoor osteoporose kan ontstaan. Bisfosfonaten zijn het
9 eerste keus geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose en het voorkomen van toekomstige fragiliteits-fracturen
10 en zijn ruimschoots onderzocht bij patiënten met postmenopauzale osteoporose. Als alternatief voor bisfosfonaten
11 bestaat medicamenteuze behandeling met denosumab of teriparatide. Vanwege de verschillende pathofysiologie van
12 mastocytose-gerelateerde botafwijkingen is het de vraag of het voorschrijven van bisfosfonaten in de mastocytose-
13 populatie ook de voorkeursbehandeling zou moeten zijn.

14
15 Bij dit hoofdstuk is één uitgangsvraag opgesteld:

16 **4.3 Welke medicamenteuze behandeling moet als eerste voorkeur worden toegepast voor de behandeling van**
17 **osteoporose bij patiënten met systemische mastocytose?**

18
19 De gezochte uitkomstmaten zijn effectiviteit van anti-osteoporose medicatie op de botdichtheid, de serumwaarden van
20 botresorptiemarkers en het fractuurrisico bij behandeling met bisfosfonaten, teriparatide of denosumab.

21
22 **4.3.2 Literatuurstudie**

23 Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de
24 appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in het hoofdstuk 'Methode'.
25

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met systemische mastocytose
Onderwerp	- Effectiviteit bisfosfonaten, teriparatide en denosumab.
Exclusiecriteria	- Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten - Artikelen gepubliceerd vóór 2008 - Onderzoek buiten niet-westerse landen - Case reports - Brieven - Editorials - Publicaties met uitsluitend expert opinion

26
27 Na screening van titel en abstract zijn (n = 3) artikelen gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordelen van
28 deze artikelen is (n = 1) artikel alsnog geëxcludeerd wegens studiedesign. Omdat er geen artikelen werden gevonden over
29 behandeling met teriparatide of denosumab zijn de referentielijsten van de full tekst beoordeelde artikelen doorlopen.
30 Hiermee konden geen extra studies worden geïncludeerd.

31
32 **4.3.3 Samenvatting literatuur**

33 Er zijn binnen de gestelde in- en exclusiecriteria geen studies gevonden over de effectiviteit van teriparatide en denosumab
34 voor osteoporose bij patiënten met SM.
35

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.

4.3.4 Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	van	Er is onvoldoende data over teriparatide en denosumab om de effectiviteit te beoordelen.
-------------------------	-----	--

Kwaliteit van bewijs: -	van	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met bisfosfonaten een gunstig effect heeft op de botdichtheid en serumwaarden van botresorptiemarkers bij patiënten met mastocytose-gerelateerde osteoporose. <i>Referentie: Rossini et al. (2016) ; Onnes et al. (2016)</i>
-------------------------	-----	--

4.3.5 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 subtrocantaire 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.

1 Professionele perspectief

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

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

7
8 Omdat nagenoeg alle trials naar bisfosfonaten zijn gedaan onder populaties waar gesuppleerd werd met Vitamine D en
9 Calcium, wordt suppletie met vitamine D en calcium bij behandeling met bisfosfonaten aangeraden, alsook bij patiënten
10 die nog niet behandeld worden maar wel osteopenie hebben (Nederlandse vereniging voor Reumatologie, 2011).

11
12 Ook bij patiënten met fragiliteitsfracturen zonder osteoporose, is behandeling vaak gewenst. Hiervoor is het echter
13 onduidelijk wat de beste behandeling is. Onnes et al.(2020) beschrijft dat het risico op nieuwe fragiliteitsfracturen bij
14 patiënten met mastocytose en eerdere fragiliteitsfracturen, hoog blijft wanneer zij behandeld worden met bisfosfonaten.
15 De behandeling ter preventie van nieuwe fragiliteitsfracturen is dan ook te identificeren als kennislancune.

16 Kosten en middelen

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

21 **4.3.6 Rationale van de aanbeveling**

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

26 **4.3.7 Aanbevelingen**

27 Behandel met bisfosfonaten als eerste keus bij patiënten met osteoporose en systemische mastocytose en volg daarbij
28 het behandeladvies zoals genoemd in de Richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' (Nederlandse Vereniging voor
29 Reumatologie via Richtlijndatabase.nl).

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

34 **Referenties**

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

37 [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose-en-fractuurpreventie/osteoporose-en-fractuurpreventie-](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose-en-fractuurpreventie/osteoporose-en-fractuurpreventie-startpagina.html)
38 [startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose-en-fractuurpreventie/osteoporose-en-fractuurpreventie-startpagina.html)

39 Onnes, M. C., van Doormaal, J. J., van der Veer, E., Versluijs, J. B., Arends, S., & Elberink, H. N. O.
40 (2020). Fracture Risk Reduction by Bisphosphonates in Mastocytosis?. *The Journal of Allergy*
41 *and Clinical Immunology: In Practice*, 8(10), 3557-3564.

42 Rossini, M., Zanotti, R., Viapiana, O., Tripi, G., Idolazzi, L., Biondan, M., ... & Gatti, D. (2014). Zoledronic
43 acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *The American journal of medicine*, 127(11),
44 1127-e1.

1 Bijlagen Module 4

2 4.1 Summary Tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstma- ten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Van der Veer et al. (2012)	Retrospe- ctieve studie	Onderzoek en prevalentie osteoporos e en correlatie met ziekte kenmerken	Patiënten met SM (n = 154) WHO-criteria voor SM	Multivariat e analyse	Correlatie tussen verschillend e karakteristi- eken en fracturen/o- steoporose	Hogere leeftijd (odds ratio 1.079, 95% CI 1.041–1.118) en mannelijk geslacht (OR: 2.801,95%CI 1.292–6.071) bleken onafhankelijk en significant gecorrleerd aan fracturen en of osteoporose. Hogere MH values (OR: 1.002, 1.000– 1.003) bleek enkel onafhankelijke significatie te bereiken. (P = 0.047).		Deels zelfde populatie als Van der Veer et al. (2014)
Van der Veer et al. (2014)	Retrospe- ctieve studie	Ontwikke- len van een predictie model	Patiënten met SM (n = 181) WHO-criteria voor SM, ASM en SSM met b- findings geëxcludeerd	Multivariat e analyse	Onafhankeli- jke voorspeller s Relatie tussen leeftijd, geslacht, MH en tryptase en Osteoporos e Metingen: BMD FFx	Mannelijk geslacht(HR 2.04) , hoge waarden van botresorptiemar- kers(HR 2.64), lage botdichtheid van de heupbeenderen (HR 2.19), afwezigheid van huidmastocytos e(HR 2.05) en alcoholgebruik(HR 3.45) bleken en hogere urine MH waarden waren onafhankelijke voosPELLERS voor fracturen.		Deels zelfde populatie als Van der Veer et al. (2012)
Rossini et al. 2011	Cohort	Onderzoek en prevalentie osteoporos e en correlatie met ziekte kenmerken	ISM patiëten (n = 82) WHO-criteria voor SM, Exclusiecriteria: langdurig steroiden gebruik, anorexia en	skeletal x-rays and DXA, serum tryptase	Osteoporos e BMD T- score en Z- score FFx Relatie met verschilend e waarden	Er bleek geen significante relatie te bestaan in dit sample tussen T-score en Z- score BMD en tryptase waarden		

		reumatoïde artritis		en karakteristi eken	Er was geen significant verschil in dit sample tussen patiënten met en zonder huidverschijnsel en ten aanzien van BMD. Sterk verhoogde serum tryptase en bone turnover markers werden met 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.			
Barete et al. 2010	Cohort	Onderzoek en van prevalentie botaandoe ning bij mastocytose	Patiënten met ISM, SSM, ASM, SM-AHNMD) (n = 75)WHO criteria voor SM FU 65 maand(28-84)	skeletal x-rays and bone mineral density (BMD), tryptase en kit mutatiestat us	Osteoporos e BMD FFx En relatie met Tryptase D816V	Een afwijkend bloedbeeld (anemie, eosinophilie, trombocytopeni e), was gerelateerd aan osteosclerose (p = 0.005). Patiënten met een gevorderde vorm van mastocytose hadden significant vaker (p = 0.016) osteosclerose vergeleken met de groep patiënten met een Niet gevorderd type mastocytose volgens de WHO- classificatie. Patiënten met osteosclerose hadden ook significant vaker een hoog tryptase gehalte (p=0.04) dan patiënten		

					zonder osteosclerose. In deze analyse werd geen relatie gevonden tussen klinische verschijnselen van de botten en de D816V mutatie in KIT. Patiënten met botafwijkingen waren significant vaker man (57% vs 26%; p=0.007), en hadden significant vaker een diagnose in de WHO classificatie ASM of SM-AHN (49% vs 18%; p=0.005).		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19	
Broesby-Olson, 2016	Cohort	Population based data analyse om te kijken wat het risico op aandoening en was bij mastocytose was t.o.v. referentie populatie	Patiënten met SM (n = 687) >15 jaar, vergeleken met een cohort van (n = 68.700) gen. Populatie uit denemarken. SM volgens WHO-criteria	Data analyse	Nieuwe diagnose osteoporose, aantal nieuwe fracturen en correlatie met subpopulaties binnen mastocytose./type masto	Osteoporose > bij SM HR of 3.6 (95% CI 2.7-4.6) Meer bij ASM vs. ISM [HR 6.8 (95% CI 3.0-15.7)] vs. ISM [HR 2.1 (95% CI 1.5-3.1)] 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) Hoger risico op osteoporose bij mannen vs vrouwen in de SM groep. [HR 7.1 (95% CI 4.4-11.5)] dit was niet zo in de referentiepopulatie		

40

41
42
43
44
45
46
47
48

1 4.1 Risk of Bias beoordelingen
 2 Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)
 3

4

	Selection	Comparability	Exposure	
Van der Veer 2012	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment	6
	2. selection the non-exposed cohort	2. Controls for additional factors (weight, smoking, alcohol) ⊕	2. Follow up length	7 8 9
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	10
	4. Control definition			11
Van der Veer, 2014	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment	19
	2. selection the non-exposed cohort	2. Controls for additional factors (weight, smoking, alcohol) ⊕	2. Follow up length	14 15 16
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	17
	4. Control definition			18
Rossini, 2011	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment	20
	2. selection the non-exposed cohort	2. Controls for additional factors (steroids, metabolic disease, drugs that interfere with bone mech) ⊕	2. Follow up length	21 22 23 24
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	25
	4. Control definition			26
Barete, 2010	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment	28
	2. selection the non-exposed cohort	2. Controls for additional factors (weight, smoking, alcohol) ⊕	2. Follow up length	29 30 31
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	32
	4. Control definition			33
Brosby-Olsen, 2016	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor	1. Outcome assessment	35
	2. selection the non-exposed cohort ⊕	2. Controls for additional factors	2. Follow up length	36 37
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	38
	4. Control definition ⊕			39 40

41

42
43
44
45
46
47
48

4.1 Evidence profielen

Het grootste deel van de body of evidence bestaat uit niet-vergelijkende studies. De conclusies in dit hoofdstuk zijn daarom niet met GRADE beoordeeld. Omdat er ook niet naar specifieke uitkomstmaten is gekeken maar er een verkenning is gedaan van alle mogelijke risicofactoren voor osteoporose konden er tevens geen alternatieve evidence profielen worden opgesteld. Het studiedesign van de geïncludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

4.2 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Van der Veer et al. (2014)	Retrospectieve studie	Ontwikkeling van een predictie model	Patiënten met SM (n = 181) WHO criteria voor SM, ASM en SSM met b-findings geëxcludeerd	Multivariate analyse	Onafhankelijke voorspellers Relatie tussen leeftijd, geslacht, MH en tryptase en Osteoporose Metingen: BMD FFx	mannelijk geslacht(HR 2.04) , hoge waarden van botresorptiemarkers(HR 2.64), lage botdichtheid van de heupbeenderen (HR 2.19), afwezigheid van huidmastocyten(HR 2.05) en alcoholgebruik(HR 3.45) bleken en hogere urine MH waarden waren onafhankelijke voorspellers voor fracturen.		Deels zelfde populatie als Van der Veer et al. (2012)

4.2 Risk of Bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Van der Veer 2012	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort	2. Controls for additional factors (weight, smoking, alcohol) ⊕	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Control definition		

4.2 Evidence Profielen

De body of evidence is opgebouwd met data uit slechts één studie. Hierbij is sprake van indirect bewijs en het studiedesign van deze studie brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

1 4.3 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Rossini, 2016	Cohort	Onderzoek en werkzaamheid zeletronine zuur bij mastocytose related osteoporose	Volwassenen (n = 25) met osteoporose secundair aan systemische mastocytose Geen eerdere osteoporose behandeling. 1 jr follow up, uitval niet bekend	Zeledronine zuur 5 mg in 100ml 0.9% saline inlooptijd 1 uur.	Effect op BMD en Bone turnover marker	BMD toename van 6.0% ±4.4% in de wervelkolom en 2.4%± 3.2% in de heup. Serum levels van bone turnover markers waren verminderd toevalmeting: alkaline phosphatase - 34% en -35%(6 en 12 mnd) en C-terminal telopeptide - 68% en - 56% op 6 en 12 maand.	Acute response bij 5 patiënten, bij vier kon dit voorkomen worden door toedienen acetaminoph en systemisch	Volgens dit artikel is een jaarlijks infuus met zeletronine zuur een therapeutische optie om botdichtheid te verbeteren en bone turnover markers te verminderen bij mastocytose patiënten.
Onnes, 2020	Retrospectieve analyse	Evalueren effecten bisfosfonaten op mastocytose gerelateerde osteoporose en fractuurrisico	Volwassenen met ISM en osteoporose die behandeld worden met anti-osteoporose medicatie (n=58) Exclusie criterium: gebruik van andere medicatie die interfereert met botmechanisme Lost to follow-up voor 5 jaars analyse n=28	Bisfosfonaat Dosering onbekend	BMD Bone turnover marker	Tijdens de follow-up (gemiddeld 7,3 jaar) werden 40 FFX bij 14 patiënten geteld. Vijf- en 10-jaars FFX-vrije overleving waren respectievelijk 81,9% (SD 5,5%) en 67,0% (SD 7,7%). Het risico op FFX was significant hoger bij patiënten met eerdere vertebrale FFX's (P =0.004), lagere femorale BMD bij aanvang (P=0.042) en een voorgeschiedenis van anafylaxie (P=0.028). Er kon geen 5-jarige FFX-risicoreductie worden aangetoond, mogelijk vanwege de kleine	Er zijn geen bijwerkingen gemeld in deze studie.	-

					steekproefomvang. De lumbale BMD Z-score nam significant toe van [IQR L2.20 (L2.80 tot L1.50) naar L1.50 (L2.30 tot L0.60) (P <0.001, gemeten bij n=27). De sCTX Z-score daalde van 0,71 (IQR, L0,59 naar 2,39) naar L0,95 (L1,30 tot L0,16) (P =0.008), n=15		
--	--	--	--	--	---	--	--

1
2
3
4
5

4.3 Risk of Bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Rossini, 2016	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort	2.Controls for additional factors	2.Follow up length
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3.Adequacy of follow-up ⊕
	4.Control definition		
Onnes, 2020	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort	2.Controls for additional factors (medication possession rate) ⊕	2.Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3.Adequacy of follow-up ⊕
	4.Control definition		

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

4.3 Evidence profielen

Omdat er geen observationele studies geïncludeerd konden worden kon de body of evidence niet met GRADE worden beoordeeld. 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 vraag (indirect bewijs).

Aantal studies (Patiënten)	Methodologische kwaliteit	Heterogeniteit	Imprecisie	Indirect bewijs	Publicatie bias
Uitkomstmaat: Effect bisfosfonatetherapie op botdichtheid					Belang: 6
2(86)	Mogelijke bias door ontbreken van een controlegroep en onduidelijkheid over blootstelling aan het medicijn in een van de studies	Heterogene data door verschillende bisfosfonaten als therapie en niet overall duidelijk welk middel in welke dosering is gebruikt en verschillen in follow-up lengte	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Niet gevonden
					3
					4
					5
					6
					7
					8
					9
					10
					11
Uitkomstmaat: Effect bisfosfonatetherapie op serumwaarden botresorptiemarkers					Belang: 6
2(86)	Mogelijke bias door ontbreken van een controlegroep en onduidelijkheid over blootstelling aan het medicijn in een van de studies	Heterogene data door verschillende bisfosfonaten als therapie en niet overall duidelijk welk middel in welke dosering is gebruikt en verschillen in follow-up lengte	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Niet gevonden
					12
					13
					14
					15
					16
					17
					18
					19
Uitkomstmaat: Effect bisfosfonatetherapie op fractuurrisico					Belang: 6
2(86)	Mogelijke bias door ontbreken van een controlegroep en onduidelijkheid over blootstelling aan het medicijn in een van de studies	Heterogene data door verschillende bisfosfonaten als therapie en niet overall duidelijk welk middel in welke dosering is gebruikt en verschillen in follow-up lengte	Bij fractuurrisico zijn lange termijn data van belang en een studie volgt slechts 1 jaar, andere studie kent zeer grote lost to follow up (28 uit 58) en kon daardoor het 5 jaars risico niet goed bepalen.	Niet belangrijk	Niet gevonden
					20
					21
					22
					23
					24
					25
					26
					27
					28
					29
					30

31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

Module 5 Allergie en Anafylaxie

Module 5 Allergie en Anafylaxie

5.1 Indicatiestelling adrenaline auto-injector.

5.1.1 Inleiding

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-injector² 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.

De volgende uitgangsvraag is opgesteld voor dit hoofdstuk:

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

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).

5.1.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met mastocytose
Onderwerp	- Correlatie tussen patiënt/ziekte karakteristieken en risico op anafylaxie
Exclusiecriteria	- Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten - Artikelen gepubliceerd vóór 2008 - Onderzoek buiten niet-westerse landen - Case reports - Brieven - Editorials - 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.

² Waar auto-injector staat kan in de inleiding en liteartuursamenvatting 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.

5.1.3 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 5.1a

12

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.

5.1.4 Conclusies

Kwaliteit Bewijs: -	van	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. <i>Referentie: de Olano et al., 2007; Broesby-Olsen et al., 2016</i>
------------------------	-----	---

Kwaliteit Bewijs: -	van	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.. <i>Referentie: Brockow et al., 2008; Gülen et al., 2017</i>
------------------------	-----	---

Kwaliteit Bewijs: -	van	Het is onduidelijk of er een correlatie is tussen de serum tryptasewaarde en het risico op anafylaxie <i>Referentie: de Olano et al., 2007; Brockow et al., 2008; Gülen et al., 2017</i>
------------------------	-----	---

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

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

5.1.5 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het best beschikbare bewijs is meegenomen in de analyse, echter is de bewijskracht van de geïncludeerde studies is zeer gering. Omdat 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:

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

6
7 Bij kinderen is het risico slechts mild verhoogd ten opzichte van de gezonde populatie. Ook bij hen is het zorgvuldig
8 afwegen van voor- en nadelen van belang. De experts in de werkgroep zijn van mening dat een adrenaline auto-injector
9 met name van belang is bij kinderen die al eens een anafylactische reactie hebben doorgemaakt, bij kinderen met een
10 verhoogd tryptase en bij kinderen met een DCM of een uitgebreide MPCM. Bij andere kinderen dienen de voor- en
11 nadelen van een adrenaline auto-injector zorgvuldig te worden afgewogen in overleg met ouders.

12 Balans van gewenste en ongewenste effecten

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

16
17
18 In een RCT waarin patiënten met een wespengif allergie werden toegewezen aan ofwel wespengif immunotherapie ofwel
19 een adrenaline auto-injector, bleek het voorschrijven van de adrenaline auto-injector gerelateerd aan een afname van de
20 gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (Oude Elberink et al., 2009). Deze auteurs adviseren daarom om bij een
21 vastgestelde allergie immunotherapie te starten en niet alleen de adrenaline auto-injector als lange termijnoptie in te
22 zetten. Verder wordt geadviseerd om minimaal twee adrenaline auto-injectoren voor te schrijven aangezien er soms een
23 hogere dosis nodig is in geval van anafylaxie bij mastocytose.

24 Waarden en voorkeuren van patiënten:

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

29 **5.1.6 Rationale van de aanbeveling**

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

33 **5.1.7 Aanbevelingen**

34 *Volwassenen:*

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

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

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

1 *Kinderen:*

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

4
5 Schrijf altijd twee adrenaline auto-injectoren voor bij kinderen met een eerdere anafylactische reactie.

6
7 Overweeg adrenaline auto-injector bij kinderen met diffuse cutane mastocytose, zeer uitgebreide MPCM of tryptase
8 boven de normaalwaarde (11,4 µg/L). Beslis in samenspraak met ouders (en het kind) of voorschrijven van een adrenaline
9 auto-injector gewenst is. Gebruik hierbij de principes van *shared decision making*. Wanneer de keuze valt op het dragen
10 van een auto-injector schrijf dan altijd twee injectoren voor.

11
12 *Alle patiënten:*

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

15
16 **5.1.8 Referenties**

17 Broesby-Olsen, S., Farkas, D. K., Vestergaard, H., Hermann, A. P., Møller, M. B., Mortz, C. G., ... &
18 Frederiksen, H. (2016). Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis
19 and fractures in patients with systemic mastocytosis: a nationwide population-based
20 study. *American journal of hematology*, 91(11), 1069-1075.

21 Gonzalez de Olano, D., De La Hoz Caballer, B., Nunez Lopez, R., Sanchez Munoz, L., Cuevas Agustin, M.,
22 Diéguez, M. C., ... & Escribano Mora, L. (2007). Prevalence of allergy and anaphylactic
23 symptoms in 210 adult and
24 pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis

25 Brockow, K., Jofer, C., Behrendt, H., & Ring, J. (2008). Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a
26 study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 63(2), 226-232.

27 Gülen, T., Ljung, C., Nilsson, G., & Akin, C. (2017). Risk factor analysis of anaphylactic reactions in
28 patients with systemic mastocytosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In
29 Practice*, 5(5), 1248-1255.

30 Oude Elberink, J. N. G., Van Der Heide, S., Guyatt, G. H., & Dubois, A. E. J. (2009). Immunotherapy
31 improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow
32 jacket stings. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(6), 883-889.

2 **5.2 Diagnostiek hymenoptera gif allergie**

3
4 **5.2.1 Inleiding**

5 Patiënten met mastocytose hebben een verhoogd risico op anafylaxie door steken van wespen of andere insecten van de
6 hymenoptera familie, bijvoorbeeld bijen, hommels, vuurmieren en horzels.

7 Wanneer patiënten met mastocytose een systemische overgevoeligheidsreactie op een hymenoptera steek hebben
8 doorgemaakt, bestaat altijd het risico dat dit nogmaals gebeurt. Om dit risico te kunnen inschatten en af te wegen of deze
9 patiënt mogelijk een kandidaat is voor immunotherapie, is diagnostiek naar sensibilisatie voor hymenoptera gif van
10 belang. Er zijn verschillende testen waarmee dit kan worden onderzocht, maar de afkapwaardes die gehanteerd dienen te
11 worden specifiek voor mastocytose patiënten zijn onduidelijk.

12
13 Hierbij is één onderzoeksvraag opgesteld:

14 **5.2 Welke afkapwaardes dienen te worden gebruikt bij (1) intracutane huidtesten en (2) meting van specifiek IgE (SIgE) in**
15 **het bloed om sensibilisatie voor hymenoptera gif bij patiënten met mastocytose te bevestigen of uit te sluiten?**

16
17 Er is in de literatuur gezocht naar sensitiviteit en specificiteit van beide testen voor het vaststellen van hymenoptera
18 sensibilisatie en de bijbehorende afkapwaarde voor hoogste accuratesse.

19
20 **5.2.2 Literatuurstudie**

21 Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de
22 appendix ‘Systematisch literatuuronderzoek’ en de zoekmethode is beschreven in het hoofdstuk ‘Methode’.

23

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met mastocytose
Onderwerp	- Diagnostiek hymenoptera sensibilisatie
Exclusiecriteria	- 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

24
25 Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 4) gelabeld als relevant voor deze vraag. Door het
26 ontbreken van de gezochte uitkomstmaat (diagnostische accuratesse IDT of IgE) werd (n = 1) artikel alsnog geëxcludeerd
27 na beoordelen van de volledige tekst.

28
29 **5.2.3 Samenvatting literatuur**

30 De BSACI heeft in 2011 een richtlijn gepubliceerd over diagnose en behandeling van Hymenoptera gif allergie. In deze
31 richtlijn worden zowel de intracutane huidtesten als de specifiek IgE meting beschreven. Tabel 7.2.1 geeft weer welke
32 gegevens over diagnostische accuratesse zijn meegenomen in de richtlijn.

33
34 Tabel 7.2.1 Performance van intradermale huidtesten (IDT) en serum specifiek IgE (SIgE) voor
35 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.

5.2.4 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 Hymonoptera 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.
-------------------------	--

Ref: BSACI guidelines on Hymenoptera Venom allergy, 2011

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>
----------------------------	--

5.2.5 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De richtlijn die is geanalyseerd in dit hoofdstuk 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 0.1kU/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.

5.2.6 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.

5.2.7 Aanbevelingen

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.

1 **Referenties**

2 Krishna, M. T., Ewan, P. W., Diwakar, L., Durham, S. R., Frew, A. J., Leech, S. C., & Nasser, S. M. (2011).
3 Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and
4 Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical & Experimental Allergy*, *41*(9), 1201-1220.
5 Michel, J., Brockow, K., Darsow, U., Ring, J., Schmidt-Weber, C. B., Grunwald, T., ... & Ollert, M.
6 (2016). Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic
7 patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy*, *71*(5), 651-660.
8 Vos, B. J., van Anrooij, B., van Doormaal, J. J., Dubois, A. E., & Elberink, J. N. O. (2017). Fatal anaphylaxis
9 to yellow jacket stings in mastocytosis: options for identification and treatment of at-risk
10 patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *5*(5), 1264-1271.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

2 **5.3 Insectengif Immunotherapie**

3
4 **5.3.1 Inleiding**

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

14
15 Bij dit hoofdstuk is één uitgangsvraag opgesteld:

16 **5.3** Is venom immunotherapie (VIT) geïndiceerd bij mastocytose patiënten met anafylaxie als gevolg van een hymenoptera
17 steek?

18
19 Er is in de literatuur gezocht naar uitkomstmaten die iets zeggen over het effect van VIT op het ontstaan van nieuwe
20 anafylactische episoden bij mastocytosepatiënten, zoals de beschermingsratio (PR) of het relatief risico (RR) op anafylaxie
21 na VIT.

22
23 **5.3.2 Literatuurstudie**

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

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met mastocytose en anafylaxie t.g.v hymenoptera steek
Onderwerp	- Effectiviteit VIT.
Exclusiecriteria	- Originele studies met < 10 geïnccludeerde patiënten - Artikelen gepubliceerd vóór 2008 - Onderzoek buiten niet-westerse landen - Case reports - Brieven - Editorials - Publicaties met uitsluitend expert opinion

27
28 Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 16) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full
29 tekst beoordeling zijn (n = 2) artikelen alsnog geëxcludeerd wegens ontbreken van full tekst (n = 1), onjuiste diagnostische
30 criteria voor mastocytose (n = 1) en sample size <10 patiënten (n = 1).

31
32 **5.3.3 Samenvatting literatuur**

33 Onder de gevonden resultaten bevonden zich twee grote cohortstudies (Ruëff et al, 2014; Kranert et al, 2019). Beide studies
34 onderzochten een cohort met zowel mastocytose- als niet mastocytosepatiënten waarbij de data voor de groep
35 mastocytose patiënten apart werd geanalyseerd. In beide studies is het behandel-effect van VIT gemeten door het

1 vastleggen van het aantal anafylactische reacties bij een Hymenoptera proefsteek in ziekenhuissetting, na afloop van de VIT
 2 en uitgedrukt als *protection rate* (PR).

3
 4 Kranert et al (2019) onderzochten retrospectief een cohort van patiënten dat behandeld is met VIT (n = 1.258). Van alle
 5 patiënten was 8% (n = 105) gediagnosticeerd met mastocytose. Bij de mastocytosepatiënten werd aangeraden de
 6 onderhoudsdosis te verhogen van 100 µg naar 200µg, 96 patiënten volgden dit advies op. Een proefsteek werd uitgevoerd
 7 bij 85 mastocytose patiënten in de onderhoudsfase van de behandeling en minimaal 12 maanden na de eerste dosis.
 8 Opvallend genoeg bleek geen één van de patiënten nog een systemische reactie te vertonen na de proefsteek tijdens de
 9 onderhoudsfase, ongeacht dosering (PR 100%).

10
 11 In de studie van Ruëff et al. (2014) werden de dossiers van patiënten met hymenoptera gif allergie (n = 1.609)
 12 geanalyseerd. In het gehele cohort werd bij 6.5% van de patiënten anafylactische reacties waargenomen bij de proefsteek
 13 (PR 93.5%). Wanneer de mastocytose patiënten apart werden geanalyseerd, bleek mastocytose in de huid en/of serum
 14 tryptase waarden van >20 µg/L tryptase een risico te vormen voor therapieresistentie met een PR 88.7% en OR 2.74 [95%CI
 15 1.37;5.22].

16
 17 In 2001 vergeleken Ruëff et al. ook al de effectiviteit van VIT bij mastocytose patiënten met Hymenoptera gif allergie, met
 18 die bij patiënten zonder mastocytose. Na bereiken van de onderhoudsfase van VIT werd een proefsteek uitgevoerd bij
 19 mastocytose patiënten (n = 33) en bij niet mastocytose patiënten (n = 468). In deze studie was de PR bij mastocytose lager
 20 dan in de niet-mastocytose groep, maar nog altijd vrij hoog (PR 78.4% respectievelijk PR 90.7%).

21
 22 Alle overige gevonden resultaten over de effectiviteit van VIT bij patiënten met mastocytose én Hymenoptera gif allergie
 23 zijn gevonden in niet-vergelijkende observationele studies. De resultaten uit deze studies zijn eerder samengevoegd in een
 24 systematische review en consensus review door de Olano et al. (2011), zie tabel 5.3a.

25 Tabel 5.3a

26

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.

55

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

5.3.4 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>
--	--

5.3.5 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 kennislacune 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).

5.3.6 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.

5.3.7 Aanbevelingen

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.

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.

2 **5.4 Medicatie, anesthesie en vaccinaties**

3
4 **5.4.1 Inleiding**

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

10
11 Hierbij is één onderzoeksvraag opgesteld:

12 **5.4 Kunnen NSAID's, vaccinaties, anesthesie en röntgencontrastmiddelen veilig worden toegepast bij volwassenen en**
13 **kinderen met mastocytose?**

14
15 In deze module wordt de veiligheid van algehele anesthesie, NSAID's, röntgencontrastmedia en vaccinaties voor
16 mastocytosepatiënten besproken. De gezochte uitkomstmaten zijn het aantal (ernstige) systemische reacties na gebruik
17 van NSAID's of toedienen van anesthesie of vaccinatie.

18
19 **5.4.2 Literatuurstudie**

20 Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de
21 appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in het hoofdstuk 'Methode'.
22

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met mastocytose
Onderwerp	- Overgevoeligheid voor medicatie, vaccinatie, röntgencontrastmedia en anesthesie
Exclusiecriteria	- Originele studies met < 10 geïnccludeerde patiënten - Artikelen gepubliceerd vóór 2008 - Onderzoek buiten niet-westerse landen - Case reports - Brieven - Editorials - Publicaties met uitsluitend expert opinion

23
24 Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 8) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full
25 tekst beoordeling zijn (n = 3) artikelen alsnog geëxcludeerd wegens studie design (case reports). Wegens gebrek aan bewijs
26 en omdat de review van Hermans et al., (2017) relevante informatie bevat voor het beantwoorden van deze vraag, is
27 hiervoor een uitzondering gemaakt op de exclusiecriteria.

28
29 **5.4.3 Samenvatting literatuur**

30 NSAID's

31 In 2018, publiceerden Hermans et al. een dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial met acetylsalicylzuur bij mastocytose
32 patiënten. Op twee testdagen ondergingen 50 patiënten een provocatie met drie oplopende doses van 40, 80 en 400 mg,
33 of placebo. Overgevoeligheid trad op bij 1 persoon (2%), dit uitte zich in urticaria. Aanvullend werd op basis van
34 ziekenhuisdata van 191 mastocytose patiënten ook retrospectief gekeken naar het aantal overgevoeligheidsreacties, dit
35 kwam uit op 4.1%.
36

1 Anesthesie

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

7
8 In een observationele studie van Matito et al. (2015) werd het percentage mestcel mediator – gerelateerde symptomen of
9 anafylaxie bij volwassenen (n = 459) en kinderen (42) met mastocytose onderzocht. Allen ondergingen minimaal één
10 operatieve procedure onder algehele anesthesie, lokale anesthesie, sedatie of epidurale anesthesie. Mestcel mediator-
11 gerelateerde symptomen kwamen voor bij 2% van de volwassenen en 4% van de kinderen. Anafylaxie werd gezien bij 0.4%
12 (n = 2) van de volwassenen en bij 2% (n = 1) van de kinderen. Onder volwassenen was het percentage anafylaxie significant
13 hoger bij volwassen die eerder een anafylactische episode hadden, die een grote operatie ondergingen en die geen
14 premedicatie hadden gekregen (H1/H2 Antihistamine en/of benzodiazepinen).

15
16 Hermans et al. (2017) hebben in een systematische review onder andere het aantal ongewenste bijwerkingen op algehele
17 anesthesie geëvalueerd. In 5 studies met in totaal 523 patiënten zijn 3 gevallen van anafylaxie bij algehele anesthesie gezien.
18 In vier van de vijf studies (n = 449) werden ook milde reacties op algehele anesthesie geregistreerd, dit kwam één keer voor.

19
20 Röntgencontrastmedia

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

24
25 Vaccinatie

26 Abfuhay et al. (2020) analyseerden het aantal ongewenste reacties na vaccinatie bij kinderen (n = 94) met
27 mastocytose. Naar schatting kregen deze kinderen tezamen (n = 2,136) vaccinaties met verschillende vaccins (DTaP, IPV,
28 Hep A, Hep B, Hib/HbCV, MMR, PCV, VAR). Bij 10 patiënten werden er ongewenste reacties gerapporteerd, waarbij het bij
29 4 kinderen ging om onverwachte reacties (zwellend in het gezicht, flushing, exacerbatie van huidlaesies en anafylaxie) die
30 niet als bijwerking van het vaccin bekend waren. Anafylaxie kwam voor bij 1 kind na het varicella vaccin. Van de patiënten
31 met een ongewenste reactie was de leeftijd van ontstaan van mastocytose bij (n = 9) kinderen vastgesteld op jonger dan 2
32 jaar oud.

33
34 **5.4.4 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: -	van	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: -	van	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>
-------------------------	-----	---

5.4.5 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het best beschikbare bewijs is meegenomen in de analyse, echter is de bewijskracht van de geïncludeerde studies is zeer gering. Omdat 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 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 5.4a. 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). Leukotriënen 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.

1 Tabel 5.4a: 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

2 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
3 invasive procedures in mastocytosis: An update. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 119(4), 304-309.

4
5 *Vaccinatie bij kinderen*

6 Er is maar één studie gevonden over het risico op anafylaxie bij kinderen met mastocytose waarin gerapporteerd wordt
7 dat het risico erg klein is. Experts in de werkgroep benoemen dat het risico op anafylaxie eerder is geassocieerd met het
8 rabiës vaccin. Op basis van klinische ervaring achten zij het risico ook hoger wanneer polyvalente vaccins gebruikt worden.
9 Experts uit de werkgroep zien in de praktijk over het algemeen geen problemen met vaccineren. Bij zuigelingen met DCM
10 of met uitgebreide MPCM, is het risico op een reactie waarschijnlijk iets hoger en valt klinisch vaccineren te overwegen.
11 Experts zijn van mening dat wanneer een verhoogd risico op reactie na vaccinatie wordt vermoed bij een kind, verwijzing
12 of consultatie naar een expertisecentrum gepast is.

13
14 *NSAID's*

15 Hoewel het risico laag lijkt, is voorzichtigheid toch geboden bij patiënten met overgevoelighedsreacties op medicatie in
16 de voorgeschiedenis, als ook bij patiënten met klassieke risicofactoren voor NSAID-overgevoeligheid (Hermans et al.,
17 2018). Experts zijn van mening dat patiënten die al eerder NSAID's hebben gebruikt zonder daarbij een overgevoeligheid
18 reactie te ervaren, deze medicatie veilig thuis kunnen gebruiken. Wel dient men zich te realiseren dat NSAID's als cofactor
19 kunnen werken bij anafylaxie door andere triggers.

20
21 Wanneer patiënten wel een reactie krijgen op medicatie of röntgencontrast dan is specifieke allergologische diagnostiek
22 geïndiceerd. Afhankelijk van de uitkomst van deze diagnostiek, kunnen premedicatie adviezen worden aangepast in het
23 persoonlijk plan.

24
25 Wensen en voorkeuren van patiënten

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

32
33 **5.4.6 Rationale van de aanbeveling**

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

5.4.7 Aanbevelingen

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 verdoving (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 algemene 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.

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.

5.5 Anafylaxie bij zwangerschap en bevalling

5.5.1 Inleiding

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.

Hierbij is één onderzoeksvraag opgesteld:

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

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).

5.5.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria		
Type studies	-	Originele studies Systematische Reviews
Type patiënten	-	Zwangere patiënten met mastocytose
Onderwerp	-	Anafylaxie risico
Exclusiecriteria	-	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 = 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 geïncludeerde studies beschrijven allen de incidentie van anafylactische verschijnselen bij zwangere mastocytose patiënten.

5.5.3 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.

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

5.5.4 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>
-------------------------	---

5.5.5 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

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

Professioneel perspectief

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

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

28 Het risico op anafylaxie peripartum is klein. Het nut van profylactische medicatie dient dan ook goed afgewogen te worden
29 tegen de risico's voor het kind. Hierin dienen ook individuele kenmerken van de moeder te worden overwogen: bij patiënten
30 die eerder idiopathische of iatrogene anafylaxie hebben doorgemaakt is premedicatie ter voorkoming van anafylaxie
31 peripartum soms wel geïndiceerd voor een reguliere partus. Hiervoor kan het persoonlijk medicatieplan (aanbeveling 5.4)
32 worden toegepast. Epidurale anesthesie is niet geassocieerd met een verhoogd risico op anafylaxie.

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

5.5.6 Rationale van de aanbeveling

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

5.5.7 Aanbevelingen

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

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

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

11 Referenties

- 12 Ciach, K., Niedozytko, M., Abacjew-Chmylko, A., Pabin, I., Adamski, P., Leszczynska, K., ... &
13 Hansdorfer-Korzon, R. (2016). Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at
14 the Polish Center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PLoS*
15 *One*, *11*(1), e0146924.
- 16 Matito, A., Álvarez-Twose, I., Morgado, J. M., Sánchez-Muñoz, L., Orfao, A., & Escribano, L. (2011).
17 Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis
18 (REMA) in 45 cases. *International archives of allergy and immunology*, *156*(1), 104-111.
- 19 Worobec, A. S., Akin, C., Scott, L. M., & Metcalfe, D. D. (2000). Mastocytosis complicating
20 pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, *95*(3), 391-395.

1 Bijlagen Module 5

2 5.1 Summary Tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstma- ten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Gülen, 2017	Cross sectioneel	Bepalen van risicofactor en voor anafylaxie onder SM patiënten.	Volwassen patiënten met diagnose SM (n = 122) Inclusie: consent en volledige allergie work- up. Diagnose mastocytose volgens WHO	Multivariat e analyse tussen patiënten met anafylaxie (n=55) en patiënten zonder anafylaxie (n=67)	voorspellers en risicoindicat oren voor anafylaxie	Patiënten met SM en anafylaxie hadden minder vaak mastocytose in de huid (P < .001), vaker atopic predisposition (P < .021), hogere total IgE levels (P < .001) waarbij hoger dan 15kU/L werd geïdentificeerd als risicofactor en lagere baseline tryptase levels (27 µg/L vs 42 µg/L; P = .024) waarbij <40 µg/L werd geïdentificeerd als verhoogd risico indicator		Aan de hand van de resultaten werd een risicoanalyse tool ontwikkeld (sens 0.86) om patiënten met een hoog anafylaxie risico te onderscheiden van patiënten met een laag anafylaxierisico. De bepalende variabelen in dit model zijn mannelijk geslacht, afwezigheid van mastocytose in de huid, aanwezigheid van atopie, IgE- waarden van >15 kU /L, en baseline tryptasegehalte < 40 ng /ml.
Brockow, 2008	Retrospe ctieve analyse	Bepalen van incidentie anafylaxie onder mastocytos e patiënten en correlatie met ziektekenm erken	Volwassenen en kinderen met mastocytose (n = 120) Diagnose mastocytose volgens WHO	Patiënt interview naar voorkomen anafylaxie, statistische analyse (chi- square)	Correlatie voorkomen mastocytos e en ziektekenm erken	De cumulatieve incidentie van anafylaxie bij patiënten met mastocytose was hoger bij volwassenen (49%; P <0,01) vergeleken met die bij kinderen (9%). Bij volwassenen bleek anafylaxie gecorrleerd aan afwezigheid van laesies van mastocytose in de huid (P <0,03). Reacties kwamen vaker voor bij volwassenen met systemische (56%)vergeleke		Studie Gülen 2017 concludeerd lager tryptase = meer risico (Cutoff <40) en deze studie concludeerd hoger tryptase= meer risico.

					n met cutane mastocytose (13%; P <0,02). Patiënten met anafylaxie hadden hogere basale tryptasewaarden ($60,2 \pm 55$ ng / ml, P <0,0001) in vergelijking met die zonder ($21,2 \pm 33$ ng / ml),			
Broesby-Olson, 2016	Cohort	Bepalen Prevalentie en relatief risico op anafylaxie onder mastocytose patiënten	Patiënten met SM (n=687) vergeleken met controle cohort van gen.pop (n = 68700)	Statistische analyse tussen patiënten met mastocytose en controle cohort.	Relatief risico anafylaxie onder subpopulaties mastocytose patiënten	Uit de analyse bleek dat het risico op anafylaxie significant hoger was in de SM populatie (HR 7.2 [95% CI 5.3-9.9]), maar binnen de SM populatie nog hoger was bij mannen (HR 10.1 [95% CI 6.4-16.1]) dan bij vrouwelijke (HR 5.7 [95% CI 3.7-8.8]) SM patiënten vergeleken met het controle cohort. Verder werd er een lager risico gezien bij patiënten met gevorderde SM (HR 3.7 [95% CI 0.5-27.3]) dan bij patiënten met indolente SM (HR 6.8 [95% CI 4.7-9.8]) vergeleken met het controle cohort.		
Olano, 2007	Prospectieve evaluatie.	Bepalen prevalentie allergische ziekten in populatie met mastocytose.	Volwassenen en kinderen met mastocytose (n = 157) Diagnose mastocytose volgens WHO	Allergietest specifiek IgE voor Dermatophagoides pteronyssinus, Alternaria, Lolium, Olea, huidschilfers van katten, melk, eiwit en anisakis simplex. En	Incidentie van anafylactische symptomen.	Anafylactische symptomen waren aanwezig bij 36 patiënten (22%), bij negen werd het allergeen geïdentificeerd. Mannen hadden meer allergie en anafylactische symptomen dan bij vrouwen (respectievelijk 72% vs. 28% p =		

			daarnaast specifiek IgE voor latex en voor Anisakis simplex (Immuno CAP Phadiatops zuigelingen systeem, Pharmacia Diagnostics AB) en skin prick test Vragenlijst		<0.001). Anafylaxie werd in deze studie niet gezien bij patiënten met gevorderde mastocytose en er werd geen relatie gevonden tussen MC burden of tryptase en anafylaxie.		
--	--	--	--	--	---	--	--

1

2 5.1 Risk of Bias beoordelingen

3 Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Gülen, 2017	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls ⊕
	3. Control selection ⊕		3. Non-response rate or drop outs ⊕
	4. Control definition ⊕		
Brockow, 2008	1. Representativeness of exposed cohort	1. Controls for most important factor	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors	2. Follow up length n.v.t
	3. Ascertainment of exposure		3. Adequacy of follow-up n.v.t
	4. Control definition n.v.t		
Brosby-Olsen, 2016	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort ⊕	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up
	4. Control definition ⊕		
Olano, 2007	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort n.v.t	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Control definition n.v.t		

4

5 5.1 Evidence profielen

6 Het grootste deel van de body of evidence bestaat uit niet-vergelijkende studies. De conclusies in dit hoofdstuk zijn
7 daarom niet met GRADE beoordeeld. Omdat er ook niet een specifieke uitkomstmaat is gekeken maar er een verkenning
8 is gedaan van alle mogelijke factoren die geassocieerd zijn met een hoger risico op anafylaxie bij patiënten met
9 mastocytose, konden er tevens geen alternatieve evidence profielen worden opgesteld. De onderzoeksmethode van

Brockow et al., (2008) kent het risico op *recall bias*, en daarbij is in deze studie niet duidelijk welke kinderen mogelijk onderliggende systemische mastocytose hebben. Bij geen enkel kind is SM uitgesloten middels beenmerg. Ook brengt het studiedesign van de geïncludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

5.2 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstma- ten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
BSACI guideline s on Hymenop- tera Venom allergy, 2011	Richtlijn	-	-	-	-	-	-	-
Vos, 2017	Case- control	Onderzoek en van diagnostisc he accuratesse en therapeutisc he consequenc e of YJ venom SIgE bok patienten met ISM.	Mastocytose en yellow jacket allergie (n = 58) en pt. met yellow jacket allergie zonder mastocytose waren controlegroep (n = 313) Alle mastocytosepati ënten hadden ISM diagnose volgens WHO criteria.	IgE sensibilisati eonderzoek	Sensitiviteit specificiteit IgE sensibilisati eonderzoek	optimale referentiewaard e voor mastocytose patiënten ≥ 0.17 kU/L hiermee sensitiviteit en specificiteit naar 83.6% en 85.0%. Optimale referentiewaard e ligt significant lager dan bij niet- mastocytose populatie.	-	-
Michel, 2016	Case control	Diagnostisc he sensitiviteit bij hymenopte ra venom- allergische patiënten	Mastocytose volgens WHO of tryptase >11.4 (n = 53) met vastgestelde hymenoptera allergie based on a combination of a clinical history of an anaphylactic sting reaction, a positive intradermal skin test, and/or positive SIgE levels to hymenoptera venom extracts Controlegroep n = 26 van	IgE sensibilisati eonderzoek	Sensitiviteit specificiteit IgE sensibilisati eonderzoek	Sensitiviteit yellow jacket venom allergie met de testcombinatie of Ves v 1 and Ves v 5 was 100% bij afkapwaarde >0.1 ku/L. Als er een hogere afkapwaarde werd gehandteerd (tot 0.35) zou bijna 8% van de patiënten met een hoog risico op anafyalxie door YJ allergie gemist worden.	-	-

1
2
3
4
5
6
7
8

5.2 Risk of Bias beoordelingen

De methodologische kwaliteit van de BSACI lijkt in orde, daar deze richtlijn is aangemerkt als ‘NICE accredited’. Dit betekent dat de richtlijn evidence-based opgebouwd en voldoet aan de kwaliteitsbeoordeling van de NICE (National Institute of HealthCare Excellence). Data met betrekking op de relevante uitkomstmaat voorzien echter alleen in indirect bewijs, daar zij niet specifiek zijn voor mastocytose- patiënten. Hierdoor is de kwaliteit van bewijs gewaardeerd als laag.

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Vos, 2017	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls ⊕
	3. Control selection ⊕		3. Non-response rate or drop outs ⊕
	4. Control definition ⊕		
Michel, 2016	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors ⊕	2. Same ascertainment for controls ⊕
	3. Control selection ⊕		3. Non-response rate or drop outs ⊕
	4. Control definition ⊕		

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

1 5.2 Evidence Profielen

2 Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE van referenties: Vos, 2017 & Michel, 2016

3

Quality assessment							Summary of findings			Quality	Importance
							No of patients		Effect		
No. of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	Case	Control			
Uitkomstmaat: Diagnostische accuratesse SIgE voor hymenoptera allergie bij patiënten met mastocytose.											
2	Diagnostische studie	Laag	Serieus: één van de studies heeft component diagnostiek toegepast, de andere totaal diagnostiek.	Serieus: één van de studies heeft patiënten enkel obv I tryptase boven normaalwaarde tot mastocytose groep gerekend.	Niet serieus	Geen publicatiebias ontdekt.	N = 111	N = 339	Sens: 83.8 – 100% Spec: onbekend Afkapwaarde 0.10-0.17 ku/L	Laag	8

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

22 5.3 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Kranert, 2020	Cohort	Onderzoek en indicatie en effect VIT	Patiënten met hymenoptera venom allergie (n = 1258), waarvan (n = 105 (8%)) met verhoogd tryptase en/of mastocytose	Rush protocol VIT honingbij of wesp venom	Effect uitgedrukt in protection rate %	N= 64 mastocytose /verhoogd tryptase patiënten kregen hogere dosis VIT. Bij geen van hen werd bij sting challenge anafylaxie geconstateerd (100% bescherming). n = 21 patiënten met mastocytose/verhoogd tryptase die geen toestemming gaven voor verhoogde VIT doses waren bij sting challenge na doorlopen van VIT 100% beschermd.		Significant meer effect dan in Ruëff (2014) (OR 0.22, CI 0.13–0.38, p < 0.001)

					Over het gehele cohort werd bij 76.9% (n = 968) een sting challenge uitgevoerd en was de effectiviteit 98.5% (failure 1.5%). Bij aparte analyse bleek de effectiviteit iets hoger te liggen in de groep met wesp venom sensibilisatie (99,6%) dan in de groep met bijen venom sensibilisatie (95.4%)		
Ruëff, 2014	Cohort	Onderzoek en indicatie en effect VIT	<p>Patiënten met hymenoptera venom allergie (n = 1609), waarvan (n=106) patiënten mastocytose in de huid en/of >20 ug/L tryptase hadden</p> <p>Patiënten werden geïncludeerd uit een database als ze :</p> <p>(a) eens een anafylactische reactie hadden (b) VIT wesp/bij venom hadden ondergaan (c) meting van tryptase voorafgaande aan sting challenge (d) waren opgenomen voor de eerste sting challenge gedurende de onderhoudsfase van VIT (e) waren behandeld met een venom dosis van 100 of 200 vanaf het begin van de onderhoudsfase</p> <p>Patiënten waren</p>	VIT honingbij of wesp venom. Opgestart in rush of conventioneel protocol SC uitgevoerd in onderhoudsfase (100µg/6 weken)	Effect uitgedrukt in protection rate%	Effectiviteit totaal cohort: 6.5% ontwikkelde een systemische objectieve systemische reactie. Van de (n=106) patiënten met tryptase >20 en/of mastocytose in de huid trad failure op bij 11.3% (12 patiënten)	.

		geëxcludeerd wanneer (a) allergie diagnostiek inconsistent was (b) ze meerdere sensibilisaties hadden of deze niet kon worden toegeschreven aan een specifiek insect (c) er vastgestelde contraindicaties waren voor sting challenge (d) als de sting challenge met het verkeerde insect was uitgevoerd					
Ruëff, 2001	Cohort	Evaluatie van risico factoren voor treatment faillure VIT	Patiënten met hymenoptera venom allergie en Mastocytose volgens WHO (n=33) en controle groep zonder mastocytose (alleen allergie) Mastocytose volgens WHO, sting challenge waarvan data beschikbaar	VIT	Effect uitgedrukt in protection rate%	Mastocytose PR: 78.4% niet-mastocytose PR: 90.7%. significant beter bij niet-mastocytose ($p=0.05$)	Milde systemische bijwerkingen en lokale zwelling op plek van injectie bij 18.8% van de mastocytose patiënten (9.3% van de niet masto patiënten)
Heaberli (2003)	Cohort	analyse van Hymenoptera-gif-allergische patiënten met betrekking tot basale tryptase in relatie tot veiligheid en werkzaamheid van immunotherapie voor gif	Patiënten met hymenoptera venom allergie en verhoogd tryptase (n= 10) versus een groep met alleen hymenoptera venom allergie (n = 151) Voorgeschiedenis van systemische reactie op een hymenoptera steek, aantoonbaar verhoogd specifiek IgE	VIT ultrarush, rush of conventional protocol SC in onderhoudsfase (100µg/6 weken)	Effect uitgedrukt in protection rate%	PR 60% bij patiënten met tryptase >13.5µg/L PR 72.8% bij patiënten met tryptase <13.5µg/L	
De Olano, 2017	Consensus review	Aanbevelingen doen tbv toepassen immunotherapie bij mastocytose pt.	Pt. Met mastocytose, exacte inclusie niet expliciet gemaakt.	VIT in verschillende protocollen (rush, cluster etc)	Effectiviteit uitgedrukt in PR	Resultaat over 10 studies (n = 111) 74% effectief. Hierin werden niet alle pt doorbehandeld en waren doses	Wanneer over meerdere beschreven resultaten gekeken wordt komen systemische

					en onderhoudsdoses verschillend.	bijwerkingen voor bij 25%	
--	--	--	--	--	----------------------------------	---------------------------	--

1
2
3
4
5

5.3 Risk of Bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Kranert, 2020	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort ⊕	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Control definition ⊕		
Ruëff, 2014	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort ⊕	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Control definition ⊕		
Ruëff, 2001	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors ⊕	2. Same ascertainment for controls ⊕
	3. Control selection ⊕		3. Non-response rate or drop outs ⊕
	4. Control definition ⊕		
Heaberli (2003)	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment ⊕
	2. selection the non-exposed cohort ⊕	2. Controls for additional factors	2. Follow up length ⊕
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up ⊕
	4. Control definition ⊕		
De olano, 2011	De Olano, 2011 is een consensus review waarvan een beschrijvende samenvatting van andere publicaties die onderzoek deden naar VIT bij mastocytose patiënten gebruikt is. Een risk of bias beoordeling is daarom niet van toepassing.		

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

- 1 5.3 Evidence profielen
- 2 *Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE van referenties: Ruëff (2001; 2006), Haeberli (2003) en Kranert (2019)*

Quality assessment							Summary of findings			Quality	Importance
No. of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		
							VIT bij mastocytosepatiënten	VIT bij allergiepatiënten			
<i>Uitkomstmaat: Protection Rate na VIT (follow up: median 2 years; assessed with: geen systemische reactie bij sting-challenge of re-sting)</i>											
4	Observationele studies	Niet serieus	Niet serieus	Niet serieus	Niet serieus	Sterke associatie tussen VIT en uitblijven systemische reactie	N = 232	N = 3054	209/232 (90.1%) vs. 2864/3054 (93.8%)	Redelijk +++	8

- 3
- 4
- 5
- 6
- 7

5.4 Summary Tabel

Studie/jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
<i>Hermans, 2018</i>	Dubbelblind RCT	Onderzoek en aantal reacties bij NSAID gebruik	Patiënten(n=50 met biopsie bewezen huid- of systemische mastocytose. Exclusie: eerdere overgevoeligheid NSAID ongecontroleerde astma, rhinosinusitis, neuspoliepen, f zwangerschap en hoge dosering bètablokkers (equivalent aan ≥ 100 mg metoprolol), afhankelijkheid van antihistaminica of prednisolon of patiënten die niet in staat geacht werden mogelijke vertraagde anafylactische	ASA challenge : twee testdagen met interval van minimaal 14 dagen. 1 dag met verum en 1 dag met placebo Dosis van 40, 80 en 400 mg (cumulatief 520 mg) of matching placebo.	(+) reactie gemeten in mestcel mediator release symptomen	1+ van de 50 patiënten (2%) 1+ van de 50 bij placebo day (2%)	Urticaria	Patiënt die positief testte had SSM, tryptase $>200\mu\text{g/L}$ en eerdere overgevoeligheid voor radiocontrastmiddel, alcohol en histaminerijk voedsel.

			reacties thuis te behandelen				
<i>Brockow, 2008</i>	Observati oneel	Onderzoek en correlatie triggerfacto ren en anafylaxie	N=120 patiënten (kinderen en volwassenen)m et mastocytose. Volgens WHO classificatie	Gestandaard iseerde vragenlijst	Correlatie systemisch e reactie en uitlokkers	Bij 18% van de patiënten leidde medicatie tot een milde systemische reactie. De medicatie die de reactie veroorzaakte was NSAIDs (n = 3), contrast middelen (n = 2), codeïne (n = 1), amoxicilline (n = 1), en lokaal anestheticum.	
<i>Carter, 2008</i>	Observati oneel	Onderzoek en incidentie anesthesie en postoperati eve mestcelrele ase reacties	Kinderen (n = 22) met mastocytose , n = 29 operaties geanalyseerd. Allen uit NIH, kinderen waarvan ouders consent gaven en die een operatieve procedure moesten ondergaan werden geïnccludeerd.	Ingriep onder algehele anesthesie	No. Postoperati ve adverse reactions.	6 milde reacties (braken of flushing) bij 29 ingrepen met routine procedures voor anesthesie	Geen aanwijzingen voor hogere kans op overgevoelighei d van anesthesie bij kinderen met mastocytose.
<i>Matito, 2015</i>	Observati oneel	Onderzoek en incidentie anesthesie en postoperati eve mestcelrele ase reacties	Volwassenen (n = 459) en kinderen (42) met mastocytose Allen ondergingen minimaal 1 operatieve procedure	Ingriep onder algehele anesthesie, lokale anesthesie, sedatie of epididurale anesthesie	No. perioperati ve MC release symptoms en anafylaxie	MC mediator- gerelateerde symptomen en anafylaxie kwamen voor in 2 en 0,4% van de gevallen bij volwassenen en bij 4 en 2% van de gevallen bij kinderen Onder volwassenen was het %anafylaxie significant hoger bij volwassen die eerder een anafylactische episode hadden, die een grote operatie ondergingen en die geen premedicatie hadden gekregen (H1/	Frequentie van perioperatieve anafylaxie lijkt hoger in de mastocytosepo pulatie maar het moet niet worden ontraden om anesthesie toe te passen aangezien profylaxe met h1/2 antihistamine en of benzodiazepine n lijkt te helpen in het voorkomen van een reactie.
<i>Hermans et al., 2017</i>	Review	Evaluëren incidentie anafylaxie	Al het bewijs over patiënten met		No. Anafylaxiëe n na	Contrastmedia: n=3 gevallen van anafylaxie	

	en systemische reacties bij medische procedures	mastocytose is geïncludeerd omdat er een gebrek is aan hoge kwaliteit studies. Selectiecriteria van geïncludeerde studies zijn niet expliciet gemaakt.		toediening contrastmedia of anesthesie.	in 5 studies (n=523) pt. N=1 milde systemische reactie in 4 studies (n=449) Anesthesie n=3 gevallen van anafylaxie in 4 studies (n=457) pt. N=1 milde systemische reactie in 3 studies (n=383)			
Abduhay, 2020	Cohort	Evalueren van het risico op anafylaxie/ernstige systemische reactie na vaccinatie bij kinderen met mastocytose.	Kinderen (n = 94) met mastocytose volgens WHO classificatie en informed consent.	Vaccinatie met een of meer van de vaccins: DTaP, IPV, Hep A, Hep B, Hib/HbCV, MMR, PCV, VAR	No systemische bijwerkingen	N=94 kinderen kregen naar schatting gemiddeld (n = 2,136) vaccinaties. (n = 11) reacties werden gerapporteerd na vaccinatie, (n = 4) waren onverwachte reacties of ernstig (niet beschreven als bijwerking van het vaccin), hiervan ging het bij 1 kind om anafylaxie.		

1
2
3
4
5
6
7

5.4 Risk of Bias beoordelingen

Cochrane risk of bias Hermans et al., (2018)

Random sequence generation	Crossover studie	8 9
Inadequate blinding	Laag risico op bias	10 11
Allocation concealment	Crossover studie	12 13
Selective reporting	Laag risico op bias	14 15
Incomplete outcome	Laag risico op bias	16 17
Other bias	Geen publicatie bias ontdekt	17 18

19
20
21
22
23

1 Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure	
Brockow , 2008	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment (recall bias)	3
	2. selection the non-exposed cohort	2.Controls for additional factors	2.Follow up length	n.v.t 5
	3. Ascertainment of exposure		3.Adequacy of follow-up	n.v.t 6
	4.Control definition			7
8				
Carter, 2008	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment	9
	2. selection the non-exposed cohort.	2.Controls for additional factors	2.Follow up length	10
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3.Adequacy of follow-up	11
	4.Control definition			12
13				
Matito, 2015	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment	15
	2. selection the non-exposed cohort.	2.Controls for additional factors	2.Follow up length	16
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3.Adequacy of follow-up	17
	4.Control definition			18
19				
Abduhay, 2020	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment (recall bias)	21
				22
	2. selection the non-exposed cohort	2.Controls for additional factors	2.Follow up length	23
	3. Ascertainment of exposure		3.Adequacy of follow-up	24
25				
Hermans et al., 2017	Hermans et al. (2017) is een review waarvan een beschrijvende samenvatting van andere publicaties die onderzoek deden naar de incidentie van anafylaxie en systemische bijwerkingen bij röntgencontrastmedia en anesthesie bij gebruikt is. Een risk of bias beoordeling is daarom niet van toepassing.			28
				29
				30
				30

30

31 5.4 Evidence Profielen

32 Kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE van referenties Hermans et al., (2018)

33

Quality assessment							Summary of findings			Quality	Importance
No. of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		
							ASA	Placebo			
Uitkomstmaat: aantal positieven voor systemische reactie in ASA challenge											
1	Dubbelblind randomize controlled challenge study	Laag	Niet serieus	Niet serieus	Niet serieus		N = 50	N = 50	1+ van de 50 ASA (2%)	Redelijk +++	7

34

35

Omdat er voor de deelonderwerpen anesthesie, vaccinatie en radiocontrastmedia niet vergelijkende observationele studies zijn geïnccludeerd, kon de body of evidence voor deze vragen niet met GRADE worden beoordeeld. 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 vraag (indirect bewijs).

Aantal studies (Patiënten)	Methodologische kwaliteit	Heterogeniteit	Imprecisie	Indirect bewijs	Publicatiebias	Belang
Uitkomstmaat: Risico anafylaxie of adverse reactie bij anesthesie						Belang: 7
7 (883)	Hoog risico op bias door ontbreken controlegroepen	Onduidelijk	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Niet gevonden	12 13 14 15 16
Uitkomstmaat: Risico anafylaxie of adverse reactie bij vaccinatie						Belang: 7
1 (94)	Hoog risico op bias door ontbreken controlegroepen en gebruik retrospectieve vragenlijst bij 1 studie	-	-	-	Niet gevonden	17 18 19 20
Uitkomstmaat: Risico anafylaxie bij radiocontrastmedia						Belang: 7
4 (457)	Hoog risico op bias door ontbreken selectiecriteria individuele studies, door ontbreken controlegroepen en gebruik retrospectieve vragenlijst bij 1 studie	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Niet gevonden	21 22 23 24 25 26 27

5.5 Summary Tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Worobec, 2000	Retrospectief Observatief	Evalueren complicaties bij zwangerschap en bevalling	(n = 8) patiënten met (n = 11) Incl. criteria Mastocytose volgens WHO classificatie.	Retrospectieve registratie dmv gesturctureerde vragenlijst + review van ziekenhuisgegevens van het centrum waar vrouw was bevallen.	Anafylaxie tijdens zwangerschap/ bevalling	Verergering van voor de zwangerschap bestaande anafylactische verschijnselen bij (n = 1) patiënt.		Mogelijkheid van recall bias door gebruik retrospectieve vragenlijsten.
Ciach, 2016	Cohort	Evalueren complicaties bij zwangerschap	(n = 17) vrouwen met (n = 23) zwangerschappen	Prospectieve survey en registratie	Anafylaxie tijdens zwangerschap	Anafylactische verschijnselen zijn bij geen van de	24,9% in dit sample had spontane miskraam	

	ap en bevalling	en Incl. Mastocytose volgens WHO classification, eenlingzwangerschap,	van MC mediator symptomen, zoals pruritus, flushing, skin lesions, buikkrampe n, gastrointestinale symptomen (dyspepsia, malabsorptie), musculoskeletale pijn, fatigue, diarrhee en anafylaxie, werd geanalyseerd in drie perioden: pregestatie, zwangerschap & bevalling/kraamtijd.	ap/ bevalling	zwangerschap en gemeld in 1 ^e 2 ^e of 3 ^e trimester, noch tijdens bevalling en kraamtijd.	(allen 1 ^e trimester). Dit getal lijkt hoger te liggen dan in de niet-mastocytose populatie.	
Matito, 2011	Retrospectief Observatie	(n = 30) vrouwen met in totaal (n = 45) zwangerschap en Incl. Mastocytose volgens WHO classificatie.eenling zwangerschap	Retrospectieve registratie dmv gesturctureerde vragenlijst + review van ziekenhuisgegevens van het centrum waar vrouw was bevallen.	Anafylaxie tijdens zwangerschap/ bevalling	Mestcel mediator gerelateerde symptomen werden bij 11% van de zwangerschap en gezien, waaronder (n = 3) episoden van ideopatische anafylaxie. In geen van de gevallen trad wee-activiteit op door de anafylaxie, moest worden behandeld met epinephrine of werd een fatale afloop gemeld. Bij sommige vrouwen werd epiduraal of spinaal anesthesie toegepast tijdens de bevalling, dit resulteerde niet ernstige bijwerkingen.		Opinie auteur: anesthesie (pijnbestrijding bevalling) kan veilig worden toegepast bij zwangere mastocytose patiënten.

1 5.5 Risk of Bias beoordelingen

	Selection	Comparability	Exposure	
Worobec, 2020	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor	1. Outcome assessment (recall bias)	4
	2. selection the non-exposed cohort	2. Controls for additional factors	2. Follow up length	5
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	6
	4. Control definition			7
				8
Ciach, 2016	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Outcome assessment (recall bias)	10
	2. selection the non-exposed cohort.	2. Controls for additional factors	2. Follow up length	11
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	12
	4. Control definition			13
				14
Matito, 2011	1. Representativeness of exposed cohort ⊕	1. Controls for most important factor	1. Outcome assessment	16
	2. selection the non-exposed cohort.	2. Controls for additional factors	2. Follow up length	17
	3. Ascertainment of exposure ⊕		3. Adequacy of follow-up	18
	4. Control definition			19
				20
				21

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

5.5 Evidence Profielen

Omdat er voor vraag 5.5 alleen niet-vergelijkende observationele studies zijn geïnccludeerd, kon de body of evidence voor deze vragen niet met GRADE worden beoordeeld. 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 vraag (indirect bewijs).

Aantal studies (Patiënten)	Methodologische kwaliteit	Heterogeniteit	Imprecisie	Indirect bewijs	Publicatie bias
Uitkomstmaat: Risico anafylaxie of bij zwangerschap en bevalling					Belang: 6
3 (55)	Hoog risico op bias met name door gebruik van retrospectieve vragenlijsten in het outcome assessment.	Niet belangrijk	Totaal patiëntaantal erg laag.	Het is geen relatief risico vergeleken met mastocytose populatie die niet zwanger is, de studies geven enkel een telling van het aantal voorgekomen gevallen anafylaxie.	Niet gevonden

46
47

Module 6 Behandeling van mastocytose

Module 6 Behandeling van mastocytose

6.1 Behandeling van Mestcel mediator klachten

6.1.1 Inleiding

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 7.1a.

Tabel 7.1.a 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	Spierpain, botpain, osteopenie, osteoporose, fracturen, 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 één uitgangsvraag opgesteld:

6.1: Welke behandeling is effectief bij het verminderen van mestcel-activatie symptomen bij patiënten met mastocytose?

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

6.1.2 Literatuurstudie

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

Inclusie en exclusiecriteria		
Type studies	-	Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	-	Patiënten met mastocytose
Onderwerp	-	Correlatie tussen patiënt/ziekte karakteristieken en risico op anafylaxie
Exclusiecriteria	-	Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten - Artikelen gepubliceerd vóór 2008 - Onderzoek uit niet-westerse landen - Case reports - Brieven - Editorials - 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

1 Systemic Mastocytosis 2.0 (2018) en één deel met aanvullende literatuur uit de systematische zoekactie die voor deze
2 richtlijn is uitgevoerd.

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

10 **6.1.3 Samenvatting literatuur**

11 6.1.3a NCCN Systemic Mastocytosis Guideline

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

19
20 Leukotriënantagonisten zoals Montelukast kunnen worden toegepast voor de behandeling van cutane en pulmonale
21 symptomen die refractair zijn gebleken voor behandeling met antihistaminica (Tolar et al., 2004; Turner et al., 2012).

22
23 Het monoklonale antilichaam tegen IgE, Omalizumab is met name effectief gebleken in het behandelen van
24 therapieresistente anafylaxie en mestcel mediator klachten in de huid, maar leek in een recente observationele studie
25 minder effectief voor gastro-intestinale, mucusloskeletale en neurologische mestcel mediator klachten (Broesby-Olson et
26 al., 2018).

28 6.1.3b Aanvullende Literatuur uit Systematische zoekactie

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

35
36 Van Anrooij et al. (2020) beschrijven de resultaten van een fase 2 clinical trial met midostaurin bij patiënten met ISM of SSM
37 en D816V mutatie in KIT (n = 20). Mestcelactievatie-symptomen werden vastgelegd met een symptoomscore (MSAF). Na
38 12 weken bleek er een significante reductie de symptomen bij 75% van de patiënten en de symptoomscore nam na 24
39 weken behandeling gemiddeld 38% af. De sterkste verbetering werd gezien in symptomen van vermoeidheid en in
40 musculoskeletale symptomen.

41
42 Eén studie beschrijft de effecten van midostaurin op mestcel mediator klachten bij 116 patiënten met gevorderde
43 mastocytose (ASM) (Hartmann et al., 2020). Bij het grootste deel van de patiënten nemen mestcel mediator klachten na 3
44 tot 6 maanden op een dosis midostaurin van 2dd 100mg significant af, met uitzondering van neuropsychiatrische
45 symptomen.

47 **6.1.4 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>
-------------------------	---

1

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>
-------------------------	--

2

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>
--------------------------------	---

3

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>
----------------------------	--

4

5 6.1.5 Overwegingen

6 Kwaliteit van bewijs

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

10 Professioneel perspectief

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

20

1
2
3 *Kinderen*

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

9
10 Balans van gewenste en ongewenste effecten

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

19
20 **6.1.6 Rationale van de aanbeveling**

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

24
25 **6.1.7 Aanbevelingen**

26 *Volwassenen:*

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

31
32 Evalueer het behandelresultaat met behulp van een symptoomscore instrument bijvoorbeeld het *Mastocytosis symptom*
33 *assessment form* (zie appendix symptoomscore)

34
35 *Kinderen:*

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

39
40 Verwijs naar of consulter een expertisecentrum voor indicatiestelling en behandeladvies voor omalizumab bij kinderen.

41
42
43 **6.1.8 Referenties**

44 van Anrooij, B., Elberink, J. N. O., Span, L. F., de Monchy, J. G., Rosati, S., Mulder, A. B., & Kluin
45 Nelemans, J. C. (2018). Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: an open
46 label phase 2 trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(3), 1006-1008.

1 Akin C, Metcalfe DD. Systemic Mastocytosis. *Annu Rev Med* 2004;55:419-32.
2
3 Gotlib, J., Gerds, A. T., Bose, P., Castells, M. C., Deininger, M. W., Gojo, I., ... & Sundar, H. (2018).
4 Systemic mastocytosis, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal*
5 *of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(12), 1500-1537.
6
7 Hartmann, K., Gotlib, J., Akin, C., Hermine, O., Awan, F. T., Hexner, E., ... & Kluijn-Nelemans, H. C.
8 (2020). Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced
9 systemic mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 356-366.
10
11 Jendoubi, F., Gaudenzio, N., Gallini, A., Negretto, M., Paul, C., & Bulai Livideanu, C. (2020).
12 Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review. *Clinical*
13 *& Experimental Allergy*, 50(6), 654-661.
14
15 Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. Invited review. *Alcohol Alcohol*
16 1999;34:141-7.
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

2 **6.2 Behandeling van mastocytose in de huid**

3
4 **6.2.1 Inleiding**

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

14
15 **6.2:** Wat is de plaats van (chemo)-fotherapie als behandeling bij patiënten met cutane mastocytose?

16
17 Hierbij wordt gekeken naar het effect van (chemo)fotherapie op de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven en
18 pruritus bij patiënten met mastocytose in de huid.

19
20
21 **6.2.2 Literatuurstudie**

22 Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de
23 appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in het hoofdstuk 'Methode'.
24

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met cutane mastocytose
Onderwerp	- Behandeling met lichttherapie
Exclusiecriteria	- 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

25
26 Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 6) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het full
27 tekst beoordelen van deze artikelen zijn er (n =3) alsnog geëxcludeerd wegens studiedesign (n =1), verkeerde
28 studiepopulatie (n = 1) en te kleine studiepopulatie (n =1).

29
30 **6.2.3 Samenvatting literatuur**

31 *Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

32 Geen van de gevonden studies rapporteerde het effect van PUVA op kwaliteit van leven, één studie rapporteerde het effect
33 van UVA-1 fotherapie op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven van patiënten met mastocytose in de huid. In
34 het onderzoek van Gobello et al. (2003) werd het effect van medium en hoge dosis UVA-1 therapie op de gezondheid
35 gerelateerde kwaliteit van leven (QoL) van patiënten (n = 22) met mastocytose in de huid onderzocht. Gezondheid

1 gerelateerde QoL werd in deze trial gemeten met de Skindex-29, een gevalideerd instrument voor kwaliteit van leven bij
2 dermatologie patiënten (Chren et al., 1997). Ten op zichte van de nulmeting verbeterde de QoL substantieel, er was geen
3 significant verschil tussen de groepen medium en hoge dosis.

4 *Pruritus*

5 Drie studies rapporteerden het effect van PUVA of fototherapie op pruritus bij in totaal (n = 63) patiënten met mastocytose
6 in de huid. Ondanks heterogeniteit in dosering en studieopzet, resulteerde zowel PUVA (Brazelli et al., 2016; Godt et al.,
7 1997) als UVA-fototherapie (Gobello et al., 2003) en smalle bandbreedte UVB fototherapie (Brazelli et al., 2016) in deze
8 observationele studies in een significante afname van pruritus, zonder noemenswaardige bijwerkingen. In de studie van
9 Gobello (2003) werd vermeld dat het gunstige effect gedurende de hele follow-up periode van 6 maanden aanhield.

13 6.2.4 Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat UVA-1 fototherapie 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: Laag	Er zijn aanwijzingen dat PUVA, UVA en NB-UVB fototherapie 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. <i>Ref: Gobello et al. 2003; Brazelli et al., 2016; Godt et al., 1997</i>
----------------------------	--

16 6.2.5 Overwegingen

17 Kwaliteit van bewijs

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

20 Balans van gewenste en ongewenste effecten

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

24 Professioneel perspectief

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

27 Alhoewel in de meeste gevallen mastocytose in de huid mild verloopt, kan het soms bij jonge kinderen een ernstiger
28 beloop hebben. Sommige kinderen hebben geregeld zwellingen van de huidafwijkingen met soms daarin een of meerdere
29 blaren. Eventueel kan de zwelling lokaal behandeld worden met een dermatocorticosteroid klasse 2 of 3, waarbij de
30 voorkeur uitgaat naar mometason, fluticason in klasse 3 of triamcinolanacetonide in klasse 2. Wanneer de blaren
31 opengaan kan er een wondbedekker zoals niet adhesief (schuim) verband worden gebruikt. Gebruik bij deze patiënten
32 tevens voor de kwetsbare huid geschikt fixatiemateriaal, bijvoorbeeld elastisch hydrofiele zwachtel, buisverband, op
33 zichzelf hechtende zwachtel of tape geschikt voor kwetsbare huid. Wanneer er bij een kind uitgebreide blaren zijn is een
34 spoedverwijzing naar een mastocytose expertisecentrum aangewezen.

1 Waarden en voorkeuren van Patiënten

2 Patiënten die veel ervaring hebben met cutane mastocytose, rapporteren dat goede huidverzorging hen helpt om
3 klachten zoals jeuk door mastocytose in de huid onder controle te houden. Patiënten geven hierbij aan dat er zo veel
4 huidverzorgingsproducten met verschillende claims te koop zijn, dat het voor hen prettig is als ze naast medicamenteuze
5 behandeling bij hun dermatoloog advies krijgen over hoe ze de huid het beste kunnen verzorgen en met welke producten.
6

7 **6.2.6 Rationale van de aanbeveling**

8 Lichttherapie is onvoldoende onderbouwd in populaties met mastocytose in de huid. Ondanks een mogelijke associatie
9 met een verbetering van de kwaliteit van leven en vermindering van pruritus, moeten de nadelige (carcinogene) effecten
10 in ogenschouw worden genomen. Experts in de werkgroep pleiten daarom voor terughoudendheid met het voorschrijven
11 van lichttherapie bij cutane mastocytose. Wanneer lichttherapie wordt ingezet gaat de voorkeur uit naar NB-UVB in plaats
12 van PUVA wegens een gelijkwaardig effect en gunstiger bijwerkingenprofiel.
13

14 **6.2.7 Aanbevelingen**

15 *Volwassenen:*

16 Wees terughoudend met het voorschrijven van fotherapie bij patiënten met cutane mastocytose, maar beschouw NB-
17 UVB als tijdelijke optie wanneer het huidbeeld een negatieve invloed heeft op het welzijn van de patiënt.
18

19 Behandel pruritus in eerste instantie met H1- en/of H2-antagonisten en overweeg stapsgewijze behandeling volgens de
20 appendix 'behandeling van mestcelactivatiesymptomen'.
21

22 *Kinderen*

23 Pas geen fotherapie toe bij kinderen met cutane mastocytose
24

25 Behandel pruritis in eerste instantie met H1- en/of H2-antagonisten en overweeg stapsgewijze behandeling volgens de
26 appendix 'behandeling van mestcelactivatiesymptomen'
27

28 **6.2.8 Referenties**

29 Gobello, T., Mazzanti, C., Sordi, D., Annessi, G., Abeni, D., Chinni, L. M., & Girolomoni, G. (2003).
30 Medium-versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot
31 study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(4), 679-684.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

2 **6.3 Cytoreductieve behandeling**

3
4 **6.3.1 Inleiding**

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

13
14 **6.3:** Welke cytoreductieve behandeling heeft een gunstig effect op patiënten met gevorderde mastocytose (ASM, SM-
15 AHN, MCL)?

16
17 Hierbij wordt gekeken naar de effectiviteit van Cladribine, Interferons en Proteïne-kinase remmers uitgedrukt in klinische
18 respons. Voor een klinische respons worden hierbij de *'International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms*
19 *Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria'*
20 voor gevorderde systemische mastocytose aangehouden (Gotlib et al., 2013).

21
22 **6.3.2 Literatuurstudie**

23 Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de
24 appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in het hoofdstuk 'Methode'.
25

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	- Originele studies - Systematische Reviews
Type patiënten	- Patiënten met ASM, SM-AHN, MCL
Onderwerp	- Effect cytoreductieve behandeling
Exclusiecriteria	- Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten - Artikelen gepubliceerd vóór 2008 - Onderzoek uit niet-westerse landen - Case reports - Brieven - Editorials - Publicaties met uitsluitend expert opinion

26
27
28 Omdat er over de behandeling van (systemische) mastocytose een recente richtlijn van het Amerikaanse National
29 Comprehensive Cancer Network beschikbaar is, heeft de werkgroep ervoor gekozen deze richtlijn deels te adapteren. De
30 deelvragen van deze richtlijn worden daarom in twee delen behandeld: één deel met evidence en conclusies uit de NCCN
31 Systemic Mastocytosis 2.0 (2018) en één deel met aanvullende literatuur uit de systematische zoekactie die voor deze
32 richtlijn is uitgevoerd.

33
34 Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 20) gelabeld als relevant voor deze vraag. Van deze
35 artikelen waren er (n = 13) geïncludeerd in de NCCN richtlijn, deze zijn daarom niet meer apart bekeken. Na het full tekst

1 beoordelen van (n = 7) artikelen zijn er (n = 4) alsnog geëxcludeerd wegens studiedesign (n = 2), verkeerde studiepopulatie
2 (n = 1) of uitkomsten in vitro (n = 1).
3
4

5 **6.3.3 Samenvatting literatuur**

6 6.1.3a NCCN Systemic Mastocytosis Guideline

7 **Midostaurin**

8 Midostaurin, een multikinaseremmer, heeft een gunstig effect laten zien op de overall en progressie vrije overleving van
9 patiënten met ASM, SM-AHN en MCL (Gotlieb et al, 2016; DeAngelo et al., 2018; Chandesris et al., 2016)., waarbij ASM het
10 het beste doet (mediane OS: ASM NR, SH-AHN 20 mnd. en MCL 9 mnd.).De respons volgens internationale criteria is
11 geëvalueerd in een open-label studie onder patiënten met gevorderde SM (n = 116), waaronder (n = 89) patiënten met
12 mastocytose gerelateerde orgaanschade. Na behandeling met 2dd 100mg midostaurin was de overall respons rate 60%
13 (Gotlieb et al., 2016). In deze studies waren de responspercentages vergelijkbaar tussen subtypen van gevorderde
14 mastocytose, ongeacht KIT-mutatiestatus. Misselijkheid en braken waren de meest voorkomende bijwerkingen, hetgeen
15 leidde tot dosisreductie en stoppen van de behandeling in 50% tot 25% van de patienten, respectievelijk.
16 Antimisselijkheidsmedicatie is zodoende een must en moet worden opgestart alvorens te starten met midostaurin.
17 Behandeling met midostaurin wordt daarom bij voorkeur uitgevoerd door artsen met ervaring met dit middel en met
18 mastocytose, of in ieder geval in overleg met een specialist op dit gebied.
19

20 **Cladribine**

21 Gevorderde systemische mastocytose is geen officiële indicatie voor cladribine maar het middel wordt off-label
22 voorgeschreven. Twee studies toonden een klinische respons aan bij patiënten met ASM, SM-AHN en MCL. In de analyse
23 van Lim et al. (2009) met 108 patiënten met SM die werden behandeld met cytoreductieve therapie, resulteerde cladribine
24 in een overall respons van 56% respectievelijk 50% en 55% bij patiënten met ISM, ASM en SM-AHN. De aanwezigheid van
25 circulerende onrijpe myeloïde cellen was een voorspeller voor een inferieure reactie. In een recentere studie die de
26 veiligheid en werkzaamheid van cladribine op lange termijn rapporteerde bij 68 patiënten met SM (Barete et al., 2015), was
27 de overall respons 72%, onderverdeeld in 92% voor patiënten met ISM (major response/ partial response, 56% / 36%) en
28 50% voor mensen met gevorderde mastocytose (major response / partial response, 38% / 13%). De gemiddelde duur van
29 respons was 4 jaar respectievelijk 3 jaar voor ISM en ASM.
30

31 **Interferon**

32 Standaard en gepegyleerde formuleringen van interferon- α (met of zonder aanvullend prednison) zijn geassocieerd met
33 een positieve klinische respons voor alle subtypes van SM (Lim et al., 2009; Delaporte et al., 1995; Cassasus et al., 2002;
34 Houswirth et al., 2004; Simon et al., 2004). In een retrospectieve studie waarin de werkzaamheid van verschillende
35 cytoreductieve therapieën bij SM werd onderzocht (Lim et al., 2009), bedroeg de respons rate 47% respectievelijk 57% bij
36 patiënten behandeld met interferon alfa met respectievelijk zonder prednison. De overall respons was per subtype was
37 60% voor ISM, 60% voor ASM en 45% voor SM-AHN. Vermoeidheid, depressie en trombocytopenie waren de meest
38 voorkomende bijwerkingen. Vanwege het werkingsmechanisme kan het langer duren voordat de respons optreedt,
39 hierdoor is het middel mogelijk meer geschikt voor patiënten met langzaam progressieve ziekte. Langwerkend interferon
40 moet niet te hoog gedoseerd worden gestart en geleidelijk in de tijd worden verhoogd. Het vereist enige ervaring van de
41 behandelend arts om maximale effectiviteit te bewerkstelligen voor de langere termijn.
42

43 **Imatinib**

44 Tyrosine-kinase remmer imatinib is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderde mastocytose zónder
45 de D816V mutatie in KIT. In verschillende studies is activiteit gezien van imatinib tegen de KIT F522C transmembraan
46 mutatie, V560G juxtamembraan mutatie, kiemlijn K509I-mutatie, deletie van codon 419 in exon 8, en p.A502_Y503dup-
47 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
48 et al., 2011). In een kleine studie onder patiënten zonder de D816V mutatie in KIT (n = 10) werd gekeken naar het klinisch

1 effect van imatinib (Alvarez-Twose et al., 2017). Behandeling met imatinib resulteerde in dit onderzoek in een overall
2 respons van 50%, waarbij 4 patiënten zelfs een vroege en aanhoudende respons lieten zien.

3 4 6.1.3b Aanvullende Literatuur uit Systematische zoekactie

5 **Brentuximab**

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

11 12 **6.3.4 Conclusies**

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met (gevorderde) systemische mastocytose een gunstige klinische respons laten zien op behandeling met midostaurin. <i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie gebaseerd op niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep.</i>
-------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: -	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. <i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie gebaseerd niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep.</i>
-------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: -	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. <i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep en casestudies.</i>
-------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met (gevorderde) mastocytose zonder D816V mutatie in KIT een gunstige klinische respons laten zien op behandeling met imatinib. <i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep en casestudies.</i>
-------------------------	---

Kwaliteit van bewijs : Zeer laag	Er zijn geen aanwijzingen dat CD30+ patiënten met (gevorderde) mastocytose een gunstige klinische respons laten zien op monotherapie met Brentuximab. <i>Bronnen: Gotlib et al., 2019</i>
----------------------------------	--

6.3.5 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het bewijs voor cyto-reductieve 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 7.1b. Naast de gepresenteerde resultaten in tabel 7.1b 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 7.1b: 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'.

Cyto-reductieve behandeling bij kinderen

1 Het gebruik van cytoreductie bij kinderen is zeer zelden nodig. Mocht er toch sprake zijn van hoog symptomatische- of
2 gevorderde systemische mastocytose dan zijn de hierna volgende cytoreductieve therapieën mogelijk ook voor kinderen
3 geschikt. Er is echter voor deze middelen weinig tot geen bewijs. Onderstaande berust dus op casuïstiek, expert opinie en
4 hypothesen. Behandeling met dergelijke middelen dient daarom in een expertisecentrum plaats te vinden. Voor Imatinib
5 en interferon- α is anecdotisch bewijs.

6 De uiteindelijke keuze zal afhangen van het bijwerkingen profiel, de klinische impact van de ziekte en locatie van de KIT-
7 mutatie:
8

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

39
40 Exon 10 en 11 zijn het transmembraneuze en juxtamembraneuze deel van de KIT-receptor.

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

42
43 Vanaf exon 12 bevindt de KIT-receptor zich intracellulair en dan zijn 3^e en 4^e generatie TKI's mogelijk effectief. Dat
44 zijn bij kinderen de volgende opties:

- 45 a. Midostaurin

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

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

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

7 Balans van gewenste en ongewenste effecten

8 Gebruik van cladribine gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op opportunistische infecties. Om die reden is
9 profylactische behandeling met antibacteriële, antivirale en antifungale therapie aangewezen. Interferon- α behandeling
10 kan gepaard gaan met griepachtige klachten, vermoeidheid, thrombocytopenie en depressie. Experts in de werkgroep zijn
11 van mening dat het belangrijk is voorlichting aan de patiënt te geven over de te verwachten bijwerkingen en waar
12 mogelijk persoonlijke wensen en voorkeuren van de patiënt te laten meewegen in de keuze voor een behandeling.
13 Midostaurin is momenteel het enige geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van gevorderde systemische
14 mastocytose. Het kent een vrij hoge respons frequentie als het in de juiste dosering wordt toegepast. Misselijkheid is een
15 veel voorkomende bijwerking van Midostaurin en soms een reden tot staken zijn van dit, in potentie effectieve, middel.
16 Toepassing van een granisetronpleister kan de misselijkheid verminderen in de ervaring van de werkgroepleden.

18 Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

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

22 **6.1.6 Rationale van de aanbeveling**

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

28 **6.1.7 Aanbevelingen**

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

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

36 Schrijf imatinib alleen voor bij patiënten zónder KIT D816V mutatie.

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

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

45 **6.1.8 Referenties**

deAngelo, D. J., Quiery, A. T., Radia, D., Drummond, M. W., Gotlib, J., Robinson, W. A., ... & Deininger, M. W. (2017). Clinical activity in a phase 1 study of Blu-285, a potent, highly-selective inhibitor of KIT D816V in advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *Blood*, 130(Supplement 1), 2-2.

Gotlib, J., Gerds, A. T., Bose, P., Castells, M. C., Deininger, M. W., Gojo, I., ... & Sundar, H. (2018). Systemic mastocytosis, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(12), 1500-1537.

Gotlib, J., Baird, J. H., George, T. I., Langford, C., Reyes, I., Abuel, J., ... & Verstovsek, S. (2019). A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. *Blood advances*, 3(15), 2264-2271.

Morren MA, Hoppé A, Renard M, et al. Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr*. 2013;162:205–7

Liu, M. M., Kohn, L. A., Roach, G. D., Sun, G., Garcia-Lloret, M. I., & Butte, M. J. (2019). Treatment of systemic mastocytosis in an infant with midostaurin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(8), 2929-2931.

Torun, Y. A., Ergul, A. B., Kazanci, E. G., Serbetci, M. C., & Sarıguzel, F. M. (2016). Indolent systemic mastocytosis in a child: A rare and difficult diagnosis. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 17(4), 306.

Bijlagen module 6

6.1 Summary Tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstma- ten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Jendoubi (2020)	SR zonder meta- analyse	Evaluëren klinisch effect van Omalizuma b op mestcelacti- vatiesympt omen	N = 69 Patiënten uit 16 studies Omalizumab studies onder adult patients met mastocytose volgens WHO criteria.	Omalizumab subcutaan 300mg (n=35) 150mg(n=32) 75mg (n=1) 375mg(n=s)	Klinisch effect op mestcel- activatie Symptomen op schaal 100% verbetering tot <0% (verslechter- ing)	Verschillende typen van mestcelactievati- e-symptomen reageerden verschillend op behandeling met omalizumab. Totale resolutie van symptomen (100% verbetert) werd gezien bij : 43% cardiovasculaire symp. 29% gastro- intestinale symp. 27% cutane symp. 11% neuropsychiatri- sche symp. 9% respiratoire symp. 0% musculoskeletal e symp.	N= 13 patiënten hadden bijwerkingen, n = 6 stopten hierdoor met behandeling. Ernstig larynx oedeem en Belangrijkste bijwerkingen: vermoeidheid (n=3), lokale reactie na injectie (n = 3), misselijkheid (n =3), buikpijn(n=2), bloedingen (n=2)	Systematic review is goed uitgevoerd maar de geïnccludeerde studies zijn van lage kwaliteit.
Hartman n 2020	Clinical trial	Evaluëren effect midostaurin op	n = 116 Patiënten met advanced	Midostaurin tablet 100 mg 2xddd. In 6	Memorial symptom assessment	Bij meer dan 80% van de patiënten was er een	Midostaurin wordt geassocieerd met	Mogelijk financieringsbia- s

		mestcelacti vatiesymptomen	systemic mastocytose	cycli van 28 dagen	scale (MSAS)	significante verbetering van alle symptomen, behalve de neuropsychiatri sche symptomen, die verbeterden bij 67% van de patiënten.	misselijkheid en braken, ondanks dit nam het aantal patiënten met deze klachten tussen cycles 3 en 6 af.	
Van Anrooij, 2017	Clinical trial open label	Evalueren effect midostaurin op symptooms core en kwaliteit van leven	N = 20 Ouder dan 18. Diagnose ISM of SSM. Niet zwanger of borstvoedend exl. ASM en maligniteiten	Midostaurin 10 mg 2 dd Premedicatie met anti- emetica	Mastocytosis symptom assessment Form (MSAF)	12 week mark: median 35% afname in symptomen ($P < .01$; interquartile range, 16% to 56%) – significante verbetering trad op bij 75% van de pt. 24 week mark: Gemiddeld 38% afname van symptomen Duidelijkste daling in symptomen van vermoeidheid en musculoskeletal e symptomen.		

1

2 6.1 Risk of Bias beoordelingen

3 Risk of bias table – ROBIS for systematic reviews

	1. study eligibility criteria	2. identification and selection of studies	3. Data collection and appraisal	4. Synthesis and findings	Risk of bias in the review
Jendoubi et al., 2020	☹️ kwaliteit van geïnccludeerd bewijs is laag door de observationale designs en kleine patiëntaantallen.	😊	😊	😊	😊

4

5

6 Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
van Anrooij, 2020	1. Case definition ☼	1. Controls for most important factor ☼	1. Ascertainment of exposure
	2. Representativeness ☼	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls n.v.t
	3. Control selection		3. Non-response rate or drop outs ☼
	4. Control definition		

Hartmann, 2020	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls n.v.t
	3. Control selection		3. Non-response rate or drop outs ⊕
	4. Control definition		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

6.1 Evidence profielen

Vraag 6.1 is beantwoord vanuit twee invalshoeken. Eerst is gekeken naar het bewijs uit een recente bestaande richtlijn van de NCCN. De NCCN is anders van opzet dan wat we in Nederlands gewoon zijn maar er is een grondige beoordeling van de geïncludeerde studies gedaan waarbij aan de hand van het bewijs één van deze scores per conclusie is toegekent:

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
 Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
 Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
 Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Alle conclusies die onder vraag 6.1 uit deze richtlijn zijn geadapteerd zijn geadapteerd als categorie 2A.

Naast de NCCN richtlijn is gekeken naar aanvullende literatuur uit systematisch literatuuronderzoek. Omdat er voor vraag 6.1 alleen niet-vergelijkende observationele studies zijn geïncludeerd, kon de body of evidence voor deze vragen niet met GRADE worden beoordeeld. 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 vraag (indirect bewijs).

1
2
3

Aantal studies (Patiënten)	Methodologische kwaliteit	Heterogeniteit	Imprecisie	Indirect bewijs	Publicatie bias
Uitkomstmaat: associatie midostaurin en vermindering mestcelactievatiesymptomen op symptoomscore Belang: 7					
2 (136)	In beide studies is niet beschreven of medicatie thuis of klinisch onder toezicht is genomen. Geen statement over gemiste doses	Beide studies gebruiken verschillend model voor symptoomscore (MASF en MSAS)	Niet belangrijk	Niet belangrijk	Niet gevonden
					7
					8
					9
					10
					11
Uitkomstmaat: associatie omalizumab en vermindering mestcelactievatiesymptomen op symptoomscore Belang: 7					
1 (69)	Lage kwaliteit geïncludeerde studies	Uiteenlopende doseringen tussen geïncludeerde studies	Klein totaal pt aantal	Niet belangrijk	Niet gevonden
					12
					13
					14
					15
					16

17
18
19

6.2 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Gobello, 2003	Clinical trial	Evalueren effect van foterapie op QOL bij cutane mastocytose.	N=23 Witte huidskleur, diagnose cutane mastocytose type UP/MPCM obv hisopathologie en klinische kenmerken	Bij n = 10 UVA1-foterapie Gedurende 2 weken 5 keer per week → blootstelling bij een enkele dosis van 130 J / cm2, resulterend in een cumulatieve UVA1-dosis van 1300 J / cm2 (hoge dosis). Bij n=12 UVA1 5 keer per week gedurende 3 weken → blootstelling enkele dosis van 60 J / cm2, resulterend in een cumulatieve UVA1 dosis van 900 J / cm2	QoL met Skindex-29 Pruritus op een 10 punts visual analoge schaal	QOL is geanalyseerd bij (n = 13) patiënten bij aanvang en 6 maanden na het einde van de behandeling. De totale scores namen significant af (P .03) ten opzichte van de baseline waarbij elke Skindex-schaal (dwz sociaal functioneren, emoties en symptomen) afzonderlijk ook aanzienlijk lager uitkwam dan bij baseline (P .05). Er kon geen significant verschil tussen groepen medium en hoge dosis worden vastgesteld.	Geen gemeld.	In deze trial is geen methoxyypsoralen gegeven.

			(medium dosis).		Pruritus verbeterde substantieel aan het eind van de behandeling, waarbij significant verschil werd gezien tussen nulmeting en eind van de behandeling (p=0.04). de verbetering hield aan gedurende de 6 maanden durende follow-up.		
--	--	--	-----------------	--	---	--	--

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

6.2 Risk of Bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Gobello, 2003	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls ⊕
	3. Control selection ⊕		3. Non-response rate or drop outs ⊕
	4. Control definition ⊕		

1 6.2 Evidence profielen
2

Quality assessment							Summary of findings			Quality	Importance	
No. of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect			
							Medium	High				
<i>Uitkomstmaat: kwaliteit van leven na medium versus high dosis UVA1</i>											10	
1	Pilot studie	Laag	Nb	Nb	Nb		N = 12	N = 10	Totale skindex score omlaag op 6 maand meting (P<0.03), ook elke individuele skindex score significant afgenomen (p<0.05)	Laag ++	5	11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

23

24
25
26
27
28

6.3 Summary tabel

Studie/ jaartal	Design	Doel studie	Aantal patiënten, Inclusiecriteria, follow-up en uitval	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Bijwerkingen	Opmerkingen
Gotlib, 2019	Clinical trial	Evalueren werkzaamheid van brentuximab	N = 10 CD30+ met ASM, SM-AHN of MCL met minimaal SM gerelateerde orgaanschade in 1 orgaan	Brentuximab IV 1.8mg/kg lichaamsgewicht eens per 3 weken, maximaal 8 doses of tot toxiciteit optrad.	Patient reported total symptom score, beenmerg histopathologie en mestcelbelasting.	Bij geen van de pt.trad verbetering op, 1 was niet evalueerbaar, 8 bleven stabiel en bij 1 gedroeg de ziekte zich progressief. Ook bleken er geen significante of duurzame verbeteringen in beenmerg histopathologie en mestcelbelasting op te treden.	Voornamelijk graad 1 en 2 bijwerkingen, niet hematologisch. Gemeld werden vermoeidheid, huiduitslag en maagdarmklachten.	Auteurs concluderen dat brentuximab als single treatment niet effectief is bij patiënten met mastocytose.

29

6.3 Risk of Bias beoordelingen

Risk of bias tabel - Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Selection	Comparability	Exposure
Gotlieb, 2019	1. Case definition ⊕	1. Controls for most important factor ⊕	1. Ascertainment of exposure ⊕
	2. Representativeness ⊕	2. Controls for additional factors	2. Same ascertainment for controls nvt
	3. Control selection		3. Non-response rate or drop outs ⊕
	4. Control definition		

6.3 Evidence profielen

Vraag 6.3 is beantwoord vanuit twee invalshoeken. Eerst is gekeken naar het bewijs uit een recente bestaande richtlijn van de NCCN. De NCCN is anders van opzet dan wat we in Nederlands gewoon zijn maar er is een grondige beoordeling van de geïncludeerde studies gedaan waarbij aan de hand van het bewijs één van deze scores per conclusie is toegekend:

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Alle conclusies die onder vraag 6.3 uit deze richtlijn zijn geadapteerd zijn geadapteerd zijn geclassificeerd als categorie 2A.

Naast de NCCN richtlijn is gekeken naar aanvullende literatuur uit systematisch literatuuronderzoek. Voor vraag 6.3 is alleen nog één niet-vergelijkende observationele studie aanvullend geïncludeerd. Het gaat om een trial met een zeer kleine patiëntengroep (n = 10). Omdat het slechts één studie betreft kon daar geen GRADE profiel en geen alternatief evidence profiel voor worden opgesteld.

1

2 Module 7 Organisatie van Zorg

3 In deze module zal worden ingegaan op enkele organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten
4 met mastocytose. De werkgroep doet aanbevelingen ten aanzien van het optimaliseren van de organisatie van de zorg
5 voor mastocytose patiënten. Hierbij spelen de beschikbaarheid van middelen (mensen, financiën en materieel), de
6 werkbaarheid van de aanbevelingen en de wensen en voorkeuren van patiënten een belangrijke rol in de overwegingen.
7 Dit hoofdstuk is gebaseerd op het visiedocument mastocytosezorg dat is opgesteld in 2019 door de Mastocytose
8 Vereniging Nederland in samenwerking met de expertisecentra en de VSOP.
9

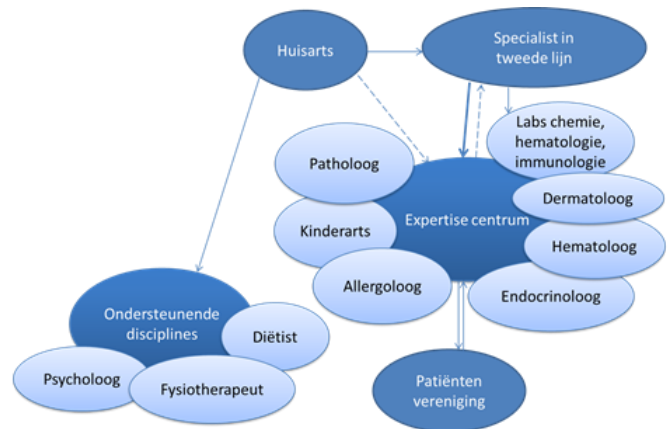
10 7.1 Expertisecentrum Mastocytose en uitgangspunten voor zorgorganisatie.

11 7.1.1 Samenvatting

12 De gezamenlijke ambitie van mastocytose zorgverleners is dat alle patiënten met mastocytose, zowel kinderen als
13 volwassenen, een snel en compleet diagnostisch traject krijgen volgens (inter)nationale standaarden (waaronder deze
14 richtlijn, de WHO-richtlijn en consensus documenten van het European Competence Network Mastocytosis) en
15 vervolgens adequate zorg krijgen die op het individu kan worden afgestemd. In een expertisecentrum kan een individueel
16 zorgplan opgesteld worden, waarna desgewenst een patiënt terug kan naar een behandelaar in de tweede lijn voor
17 reguliere controles. De huisarts dient te worden ingelicht over mastocytose en aandachtspunten hierbij, zoals het risico
18 op anafylaxie, maar verricht geen standaard controles.
19

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

- 22 • Alle disciplines uit figuur 1 zijn er vertegenwoordigd en scholen zich regelmatig bij op het gebied van mastocytose.
- 23 • Mogelijkheid tot uitvoeren van alle vereiste diagnostische onderzoeken op hoog niveau.
- 24 • De zorg voor mastocytose patiënten is multidisciplinair: er vindt regelmatig een multidisciplinair overleg plaats en
25 patiënten worden (indien nodig) laagdrempelig door meerdere specialismen gezien.
- 26 • Er vindt wetenschappelijk onderzoek plaats naar mastocytose.
- 27 • Er is mogelijkheid tot adviseren van collega's uit andere centra.



32 Figuur 1: Disciplines in de zorg voor mastocytose patiënten.

33
34 In het visiedocument mastocytosezorg zijn ook een aantal uitgangspunten vastgesteld voor een goede organisatie van
35 zorg. Deze uitgangspunten zijn:

- 36 1. 'Dichtbij wat kan en ver weg wat moet'.
- 37 2. Vroege signalering van mastocytose door behandelaren: verkleinen van diagnostische vertraging.
 - 38 ○ Awareness vergroten; informatieverstrekking;
 - 39 ○ Bereiken van alle mogelijk betrokken specialisten;
 - 40 ○ Huisartsenfolder door VSOP voor mastocytose patiënten bekend bij de huisarts.
- 41 3. Een snelle en complete work-up volgens de (inter)nationale standaarden
- 42
- 43

- 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/>

7.1.2 Aanbevelingen

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

7.2 Rol van de Patiëntenvereniging

7.2.1 Samenvatting

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 MastroCafé'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.

7.2.2 Aanbeveling

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

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.

1 Aanverwante producten

- 2
- 3 A. Appendix Pathologisch onderzoek
- 4 B. Appendix ander laboratorium onderzoek
- 5 C. Appendix Perioperatieve medicatie en adviezen bij patiënten met mastocytose
- 6 D. Appendix Teratogeniciteit
- 7 E. Appendix Behandeling van mestcelactivatiesymptomen
- 8 F. Appendix Mastocytosis Symptom Assesment Form
- 9 G. Volledige Zoekstrategie

A. Appendix: Pathologisch onderzoek

Deze appendix beschrijft het weefselonderzoek dat gebruikt wordt bij de diagnostiek van patiënten met een verdenking op mastocytose, welke materialen daarvoor nodig zijn en hoe deze dienen te worden afgenomen en welke kwaliteitseisen er aan de test worden gesteld.

Beenmergbiopt

Afname

Beenmergbiopt van de crista.

Beoordeling/test

Beoordeling van het beenmergbiopt is een essentieel onderdeel in de diagnostiek van systemische mastocytose.

Extrapolerend uit de WHO-classificatie zijn er een aantal criteria die beoordeeld en verslagen moeten worden (Valent et al., 2012). De major en minor criteria hebben betrekking op de mestcellen en deze criteria dienen beoordeeld te worden obv een immunohistochemische mestcelkleuring, bij voorkeur tryptase en/of cKIT (CD117).

Er wordt aan het major criterium voldaan als er meer dan 1 mestcelhaard aanwezig is in het biopt. Een mestcelhaard is gedefinieerd als tenminste 15 geclusterde mestcellen.

Het minor criterium bestaat uit de aanwezigheid van meer dan 25% spoelvormige of anderszins duidelijk atypische mestcellen ten opzichte van het totaal aantal mestcellen.

Indien er een minor en/of major criterium voor systemische mastocytose is, dient er altijd een uitspraak gedaan te worden over de mogelijke aanwezigheid van een geassocieerde hematologische aandoening, met name myelodysplastische/myeloproliferatieve neoplasmata. Er kunnen mestcelhaard-geassocieerde reactieve lymfoide aggregaatjes zijn, waarin vaak relatief veel B-cellen, maar systemische mastocytose geassocieerd B-cel lymfoom is zeldzaam. Daarnaast moet er op basis van de architectuur van de botbalkjes aangegeven worden of er osteoporose of osteosclerose is.

Kwaliteitseisen en registratie

Voor correcte beoordeling van het major criterium is de kwaliteit van het biopt zeer belangrijk. Bij een biopt van goede kwaliteit is er ten minste 2 cm goed beoordeelbaar merg aanwezig (Horny et al., 2009).

De conclusie vermeldt bij voorkeur:

- uitspraak over de geschiktheid van het biopt (≥ 2 cm, zeker als er geen major of minor criterium is)
- wel/geen minor criterium
- wel/geen major criterium
- indien er minor en/of major criterium is:
 - aanduiding hoog aantal mestcellen als $>30\%$ van de beenmergcellen uit mestcellen bestaat
 - wel/geen osteoporose/sclerose
 - wel/geen geassocieerde hematologische neoplasma

Gastro-intestinale biopten

Afname

Biopt uit de gastro-intestinale mucosa middels endoscopie of gastroscopie. Er kan geen exacte locatie voor het biopt worden geduïd. 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.

Beoordeling/test

Lokalisatie systemische mastocytose in de tractus digestivus kan onder andere diarreeklachten geven en bij deze klachten kan het aantal mestcellen verhoogd zijn. Een hoog aantal mestcellen in het slijmvlies is echter geen bewijs voor systemische mastocytose. Duidelijke aanwezigheid van spoelvormige mestcellen en clustering van mestcellen is het best geassocieerd met lokalisatie systemische mastocytose, analoog aan de major en minor criteria in het beenmergbipt.

Kwaliteitseisen

In principe zijn gastro-intestinale bipten niet geschikt om een primaire diagnose systemische mastocytose vast te stellen of uit te sluiten. Zelfs als er sterke aanwijzingen voor systemische mastocytose in deze bipten aanwezig zijn, doordat er clustering van mestcellen en mestcellen met afwijkende vorm gezien worden, wordt een beenmergbipt ter bevestiging van de diagnose sterk aangeraden.

Huidbipt

De diagnose van een vorm van mastocytose in de huid is meestal te stellen op het klinisch beeld (positief teken van Darier) en afname van een huidbipt is daarvoor niet noodzakelijk. Gezien de zeldzaamheid van de diagnose bestaat er ondanks een duidelijk positief teken van Darier toch vaak de behoefte om de diagnose histopathologisch te bevestigen. Bij een negatief teken van Darier is histologisch onderzoek de enige manier om mastocytose te bevestigen.

Afname

Een 3 mm huidstansbipt is voldoende om een diagnose op te stellen. Mestcellen dienen zoals in het beenmerg te worden aangetoond met tryptase en/of CD117. Het huidbipt toont een toename van mestcellen, voornamelijk in de bovenste 1/3 van de huid, vaak met bijmenging van eosinofiele granulocyten en gelegen rondom teleangiectatisch verwijde vaten.

Beoordeling/test

Wanneer het aantal mestcellen is toegenomen kunnen er verschillende ontstekingspatronen worden gezien variërend van een papillair dermaal opvullingspatroon, een perivasculair en/of interstitieel patroon of een nodulair patroon. Vaak is er toename van de melanogenese en daarmee epidermale basale hyperpigmentatie. Mestcellen kunnen soms kernpolymorfie tonen en ook bipolaire mestcellen (Wolff et al. 2001).

De exacte afkapwaarde voor een verhoogd aantal mestcellen in de huid is in de literatuur niet eenduidig. Er zijn echter voorzichtige aanwijzingen dat $> 75 \text{ MC/mm}^2$ moet worden beschouwd als suggestief voor een vorm van mastocytose in de huid. Daarbij moet rekening worden gehouden dat het aantal mestcellen iets hoger kan uitvallen wanneer alleen in de superficiële dermis wordt geteld of in bipten van het gezicht, de onderarmen en handen, onderbenen en voeten (Weber 2003; Janssens, 2005). Wat moet worden opgemerkt is dat in bepaalde vormen van mastocytose ook zeer lage mestcelwaarden gevonden kunnen en dat $< 75 \text{ MC/mm}^2$ mastocytose niet uitsluit. In dergelijke subtielere gevallen kan het soms nodig zijn om een bipt van gezonde huid af te nemen om te vergelijken met lesionale huid. Uiteindelijk is clinicopathologische correlatie essentieel voor een uiteindelijke definitieve diagnose.

Kwaliteitseisen en registratie

Bij een histopathologisch compatibel beeld met bovenbeschreven kenmerken, wordt geadviseerd in de conclusie te vermelden dat het gaat om "een vorm van mastocytose in de huid" en dat clinicopathologische correlatie is geïndiceerd. Er is vooralsnog geen bewijs dat het klinische subtype geassocieerd is met het histopathologisch of immuunhistochemisch (CD2, CD25, CD30) fenotype en dit dient dan ook in de conclusie te worden vermeden. Een conclusie van "cutane mastocytose" dient eveneens te worden vermeden, omdat dit suggereert dat het een primair cutaan proces betreft, zoals dat met name bij kinderen wordt gezien.

1 **Referenties**

2 Valent, P., Akin, C., Arock, M., Brockow, K., Butterfield, J. H., Carter, M. C., ... & Metcalfe, D. D. (2012). Definitions, criteria
3 and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus
4 proposal. *International archives of allergy and immunology*, 157(3), 215-225.

5
6 Horny, H. P. (2009). Mastocytosis: an unusual clonal disorder of bone marrow–derived hematopoietic progenitor
7 cells. *American journal of clinical pathology*, 132(3), 438-447.

8
9 Wolff, K., Komar, M., & Petzelbauer, P. (2001). Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leukemia*
10 *research*, 25(7), 519-528.

11
12 Weber, A., Knop, J., & Maurer, M. (2003). Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body
13 surface mapping. *British Journal of Dermatology*, 148(2), 224-228.

14
15 Janssens, A. S., Heide, R., Den Hollander, J. C., Mulder, P. G. M., Tank, B., & Oranje, A. P. (2005). Mast cell distribution in
16 normal adult skin. *Journal of clinical pathology*, 58(3), 285-289.

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

B. Appendix ander laboratoriumonderzoek

Cytologie van bloed en beenmerg

In aanvulling op beoordeling van het beenmergbiopt dient beoordeling van de morfologie van de individuele cellen (cytologie) in bloed en een beenmergspiraat plaats te vinden.

Afname

Voor hemocytometrie, differentiële telling en morfologische beoordeling van de bloedcellen dient EDTA-ontstold bloed te worden gebruikt.

Een beenmergspiraat wordt verkregen middels een cristabiopsie. Bij een cristabiopsie wordt bij voorkeur eerst een aspiraatspiraat en pas daarna een biopt afgenomen. Bij afname van eerst een biopt of bij herhaalde afnames op dezelfde punctieplaats is er verhoogde kans op beschadiging van cellen met een minder betrouwbare morfologische beoordeling van de cytologie en op bloedbimenging met verdunning van het beenmergspiraat en daardoor een onjuiste differentiële telling van de cellen en procentueel verminderd aantal mestcellen. Eventueel kan bij afname van eerst een biopt of bij herhaalde afnames via dezelfde incisie onder een andere hoek op een afstand van 0,5-1 cm van de eerste punctieplaats een aspiraatspiraat of tweede afname worden afgenomen (Lee et al., 2008).

Door bij afname gebruik te maken van een spuit/buis die reeds gevuld is met anticoagulans (EDTA voor morfologie, moleculaire diagnostiek en eventueel flowcytometrie en heparine voor flowcytometrie en karyotypering) en door direct naast het bed cytologiepreparaten (uitstrijken) te maken, worden respectievelijk snelle stolselvorming en het optreden van beschadiging van cellen voorkomen.

Beoordeling/test

In de cytologie dienen (subtiele) afwijkingen van de mestcellen (geringe spoelvorm, ontkorreling en/of atypie) beoordeeld te worden, waarbij naast de MGG (May-Grünwald Giemsa) of Wright kleuring de toluidine blauw kleuring niet mag ontbreken.

Ook voor beoordeling van aan- of afwezigheid van dysplasie of myeloproliferatieve kenmerken in de niet-mestcel cellijnen (één van de zogenaamde "B findings") en mogelijke aanwezigheid van een geassocieerde hematologische aandoening (SM-AHN) is beoordeling van de cytologie van het bloed en beenmergspiraat essentieel.

Kwaliteitseisen en registratie

Voor correcte beoordeling van de aan- of afwezigheid van het minor criterium van meer dan 25% afwijkende mestcellen, de aan- of afwezigheid van dysplasie of myeloproliferatieve kenmerken in de niet-mestcel cellijnen (één van de zogenaamde "B findings") en de mogelijke aanwezigheid van een geassocieerde hematologische aandoening (SM-AHN) is de kwaliteit van het beenmergspiraat zeer belangrijk. Naast onbeschadigde, goed beoordeelbare losliggende mestcellen dienen ook voldoende, goed beoordeelbare beenmergbrokjes in de preparaten aanwezig te zijn. Omdat het aantal losliggende mestcellen in een beenmergspiraat vaak erg laag is (bij de meeste patiënten <1%), is soms beoordeling van meerdere preparaten nodig. Voor een betrouwbare interpretatie dienen minimaal 20 mestcellen beoordeeld te worden.

KIT (D816V) mutatie analyse

Aanwezigheid van de KIT D816V mutatie is één van de minor criteria voor systemische mastocytose. De KIT D816V mutatiebepaling kan worden uitgevoerd op bloed en op beenmerg, waarbij in bloed niet alleen de aan- of afwezigheid belangrijk is maar ook de allelic burden van belang is, aangezien deze correleert met klinische uitkomst (Hoermann et al., 2014).

Afname

4-10 ml Bloed (EDTA-ontstold) en/of 2-3 ml beenmergspiraat (EDTA-ontstold).

Beoordeling/test

1 (Kwantitatieve) PCR test voor specifieke detectie van de KIT D816V mutatie.

3 Kwaliteitseisen

4 De KIT D816V assay moet voldoen aan de volgende voorwaarden:

- 5 1. Gevoeligheid van tenminste 0,01%. Omdat de tumorload in bloed en beenmerg laag kan zijn (in meeste patënten
6 <1%), is een gevoelige methode noodzakelijk. De minimale gevoeligheid die behaalt dient te worden is 0,01%.
7 Aangeraden wordt een allel-specifieke RQ-PCR te gebruiken (Arock et al., 2015; Kristensen et al., 2014; Erben et
8 al., 2014; Kristensen et al., 2011). NGS-gebaseerde technieken lijken vooralsnog onvoldoende gevoelig (Kristensen
9 et al., 2015). Er zijn commerciële, CE-IVD gecertificeerde RQ-PCR assays beschikbaar (Kristensen et al., 2020).
- 10 2. Voor vaststellen van allelic burden in bloed: een kwantitatieve test is vereist, en hiervoor wordt een RQ-PCR
11 aangeraden. Ook een digital-droplet PCR kan worden gebruikt (Greiner et al., 2017). Het wordt aangeraden om de
12 analyses uit te voeren op genomisch DNA en niet op mRNA (Kristensen et al., 2016).

14 Flowcytometrische analyse CD2 en/of CD25 expressie mestcellen

15 Aanwezigheid van CD25+ of CD2+/CD25+ mestcellen is één van de minor criteria voor systemische mastocytose. Deze
16 expressie kan worden bepaald met immunohistochemische kleuringen op het beenmergbiopt (zie boven) of middels
17 flowcytometrische analyse van een beenmergaspiraat.

19 Afname

20 2-3 ml beenmergaspiraat (heparine- of EDTA-ontstold)

21 Beoordeling/test

22 Voor de flowcytometrische analyse van het beenmergaspiraat wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van een lyse-stain-
23 wash methode. Hierbij worden in een eerste stap de erythroïde cellen gelyseerd en wordt er een kleuring ingezet op de
24 verrijkte witte bloedcellen. Voordeel is dat er een hoog aantal witte bloedcellen gekleurd kan worden zodat er ook
25 voldoende mestcellen kunnen worden gemeten. Voor de identificatie van de mestcellen is het gebruik van CD45 en
26 CD117 aangeraden, daarnaast dient minimaal CD25 in het panel aanwezig te zijn en is CD2 optioneel.

28 Kwaliteitseisen

29 Aangezien het percentage mestcellen laag kan zijn, dienen minimaal 1.000.000 leukocyten te worden gemeten. Voor een
30 betrouwbare interpretatie dienen minimaal 20 mestcellen aantoonbaar te zijn.

32 Serum Tryptase

33 Afname

34 Voor het aantonen van een chronisch aanhoudende verhoogde uitscheiding van tryptase door mestcellen (basale
35 tryptaseconcentratie) is afname van 4-10 ml bloed in een stolbuis (serum) nodig.

36 Voor het bevestigen van een allergische of anafylactische reactie is afname nodig van 4-10 ml bloed in een stolbuis
37 (serum) binnen 5 minuten tot 3 uur na een gebeurtenis die mestcelactivatie kan veroorzaken.

38 Lipemische, hemolytische of microbiële gecontamineerde monsters kunnen vals verhoogde waarden geven.

39 Bewaaromstandigheden serum: 2 weken bij 4 graden Celsius of enkele maanden bij -20 graden Celsius.

41 Test/beoordeling

42 De meest gebruikte analysemethode is een Fluoro Enzyme Immuno Assay (FEIA). Door complexvorming van tryptase met
43 een enzym-gebonden anti-tryptase antilichaam ontstaat een antigeen-antilichaamcomplex en wordt een substraat
44 omgezet waardoor een fluorescerend product ontstaat. De hoeveelheid fluorescerend product is een maat voor de
45 hoeveelheid aanwezig tryptase.

1 De referentiewaarden voor tryptase in het kader van anafylaxie is < 11,4 microgram/L. De basale tryptaseconcentratie is
2 voor een persoon vaak constant. Een stijging van de tryptaseconcentratie kan ook relevant zijn wanneer de
3 tryptaseconcentratie < 11,4 microgram/L blijft (Borer-Reinhold et al., 2011). De afkapwaarde voor het diagnostisch minor
4 criterium voor systemische mastocytose is 20 microgram/L. Wanneer er een geassocieerde hematologische maligniteit
5 (SM-AHN) aanwezig is, kan de tryptaseconcentratie extra verhoogd zijn en geldt de afkapwaarde van 20 microgram/L niet
6 meer.

7 8 Kwaliteitseisen

9 Er dient rekening mee gehouden te worden dat serum tryptaseconcentraties ook verhoogd kunnen zijn bij
10 nierinsufficiëntie, andere hematologische maligniteiten en aanwezigheid van heterofiele antistoffen.

11 12 MH/MIMA in urine

13 Synthese, opslag en excretie van histamine vinden voornamelijk plaats in mestcellen en basofiele granulocyten.
14 Vrijgekomen histamine wordt in het bloed snel enzymatisch gedeactiveerd en als histaminemetabolieten methylhistamine
15 (MH) en methylimidazolazijnzuur (MIMA) uitgescheiden in de urine.

16 17 Afname

18 Voor het aantonen van een chronisch aanhoudende verhoogde uitscheiding van histamine door mestcellen dient de
19 excretie in de urine van de histaminemetabolieten methylhistamine (MH) en methylimidazolazijnzuur (MIMA) in een
20 nuchtere tweede portie ochtendurine (na uitplassen van een eerste fractie urine) of in een portie uit een 24 uren
21 verzamelde urine gebruikt te worden. De urine dient te worden opgevangen in een urinebokaal (bij voorkeur geen glazen
22 bokaal/container vanwege absorptie van aminen aan de glaswand), waarin vooraf circa 0,5 ml chloorhexidine 20%
23 oplossing is toegevoegd, omdat de concentratie van de histaminemetabolieten in de urine kan toenemen door bacteriële
24 contaminatie.

25 Voor het bevestigen van een allergische of anafylactische reactie dient urine 1 tot 2 uur na het optreden van een
26 aanval/reactie verzameld te worden, de excretie is dan maximaal. MIMA vertoont een tragere uitscheiding dan MH en kan
27 tot vele uren na het optreden van een reactie nog verhoogd blijven. Tevens wordt sterk aanbevolen om ook een portie
28 urine uit een aanvalsvrije periode, als referentie, te verzamelen.

29 Met een bacteriostaticum (chloorhexidine) afgenomen urine kan bij kamertemperatuur (maximaal 2 weken), 4 graden
30 Celsius (3 maanden) of ingevroren (onbeperkt) bewaard worden en dient bij het Laboratorium Bijzondere Chemie van de
31 afdeling Laboratoriumgeneeskunde van het UMCG afgeleverd te worden (zie NVKC website: <https://www.nvkc.nl/>).

32 33 Test/Beoordeling

34 De bepaling van histamine en metabolieten in urine (XLC-MS/MS) bestaat uit het toepassen van een combinatie van
35 verschillende technieken: monstervoorbewerking (derivatiseren), monster-opzuivering m.b.v. solid phase extractie ((SPE),
36 vloeistofchromatografische scheiding van interferenties (LC) en tandem massaspectrometrische detectie (MS/MS).

37 Er dient rekening mee gehouden te worden dat de urine excretie van histamine metabolieten extra verhoogd kan zijn bij
38 aanwezigheid van een geassocieerde hematologische maligniteit (SM-AHN) of bij bepaalde andere hematologische
39 maligniteiten, m.n. waarbij een toename van het aantal basofiele granulocyten wordt gevonden, zoals bij Chronische
40 Myeloïde Leukemie (CML) en Polycythemia Vera (PV).

41 De referentiewaarden voor volwassenen zijn voor MH < 150 micromol/mol Kreat en voor MIMA 0,9 – 1,9 millimol/mol
42 Kreat. De excretie van histaminemetabolieten in de urine is leeftijdsafhankelijk en bij kinderen hoger dan bij volwassenen.

43 44 Kwaliteitseisen

45 Omdat door inname van histaminerijk voedsel, zoals zuurkool, kaas, yoghurt, spinazie, aubergines, vis uit blik en wijn, de
46 excretie van histaminemetabolieten verhoogd wordt, dienen vanaf de dag voorafgaande aan de dag van afname van de
47 urine deze voedingsmiddelen en dranken niet meer ingenomen te worden.

Referenties

Lee, S. H., Erber, W. N., Porwit, A., Tomonaga, M., Peterson, L. C., & International Council for Standardization In Hematology. (2008). ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *International journal of laboratory hematology*, 30(5), 349-364.

Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, Kundi M, Greiner G, Wimazal F, Hadzijusufovic E, Mitterbauer G, Mannhalter C, Valent P, Sperr WR. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014 Jun;69(6):810-3. doi: 10.1111/all.12409. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24750133; PMCID: PMC4896381.

Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Dubreuil P, Sperr WR, Hartmann K, Gotlib J, Cross NC, Haferlach T, Garcia-Montero A, Orfao A, Schwaab J, Triggiani M, Horny HP, Metcalfe DD, Reiter A, Valent P. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015 Jun;29(6):1223-32. doi: 10.1038/leu.2015.24. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25650093; PMCID: PMC4522520.

Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB, Broesby-Olsen S; Mastocytosis Centre, Odense University Hospital (MastOUH). Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*. 2014 May;89(5):493-8. doi: 10.1002/ajh.23672. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24443360.

Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, Horny HP, Jawhar M, Sotlar K, Fabarius A, Teichmann M, Schneider S, Ernst T, Müller MC, Giehl M, Marx A, Hartmann K, Hochhaus A, Hofmann WK, Cross NC, Reiter A. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol*. 2014 Jan;93(1):81-8. doi: 10.1007/s00277-013-1964-1. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24281161.

Kristensen T, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011 Mar;13(2):180-8. doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.10.004. PMID: 21354053; PMCID: PMC3279709.

Kristensen T, Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB; Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). Targeted ultradeep next-generation sequencing as a method for KIT D816V mutation analysis in mastocytosis. *Eur J Haematol*. 2016 Apr;96(4):381-8. doi: 10.1111/ejh.12601. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26095448.

Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB, Broesby-Olsen S; Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). Clinical validation of a new commercial highly sensitive KIT D816V mutation analysis in mastocytosis. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1489-1491. doi: 10.1111/all.14165. Epub 2020 Jan 31. PMID: 31883383.

Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, Witzeneder N, Simonitsch-Klupp I, Mitterbauer-Hohendanner G, Mayerhofer M, Müllauer L, Sperr WR, Valent P, Hoermann G. Digital PCR: A Sensitive and Precise Method for *KIT* D816V Quantification in Mastocytosis. *Clin Chem*. 2018 Mar;64(3):547-555. doi: 10.1373/clinchem.2017.277897. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29237714; PMCID: PMC7115889.

Kristensen T, Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB; Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). Comparison of gDNA-based versus mRNA-based KIT D816V mutation analysis reveals large differences between blood and bone marrow in systemic mastocytosis. *Br J Haematol*. 2017 Jul;178(2):330-332. doi: 10.1111/bjh.14123. Epub 2016 May 16. PMID: 27196380.

1 Borer-Reinhold, M., Haeberli, G., Bitzenhofer, M., Jandus, P., Hausmann, O., Fricker, M., ... & Müller, U. (2011). An
2 increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a
3 prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(12), 1777-1783.
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

C. Appendix Perioperatieve medicatie en adviezen bij patiënten met mastocytose

1. Profylaxe en adviezen voor volwassenen bij hoger risico ingrepen

Pre-medicatie

- Start 1-2 uur voor de operatie met het toedienen van benzodiazepine om angst/stress te verminderen.
- Corticosteroïden: 12 en 2 uur voor de procedure 0,5 mg / kg prednisolon of equivalent voor orale toediening (maximale dosis 60 mg); of, voor een noodprocedure 200 mg hydrocortison intraveneus.
- Histaminereceptorantagonisten: 2 uur voor de procedure 10 mg levocetirizine of gelijkwaardige snelwerkende H1-receptorantagonist oraal en 300 mg ranitidine of gelijkwaardige H2-receptorantagonist oraal; of, 15 minuten voor de procedure 2 mg clemastine of gelijkwaardige H1-receptorantagonist intraveneus en 300 mg ranitidine of gelijkwaardige H2-receptorantagonist intraveneus.

Perioperatieve adviezen

- Nauwlettende monitoring door een anesthesioloog.
- Beperk veranderingen in omgevingstemperatuur.
- Vermijd frictie of druk op de huid zoveel mogelijk, met name bij patiënten met uitgebreide cutane mastocytose
- Vermijd medicatie die wordt afgeraden (Tabel 1).
- Houd adrenaline aangepast aan het gewicht van de patiënt klaar voor gebruik en binnen handbereik.

Postoperatieve adviezen

- Vermijd medicatie die wordt afgeraden (Tabel 1)
- Neem algemene overwegingen voor het vermijden van fysieke prikkels in acht.

Tabel 1. Veiligheid van medicatie bij Mastocytose patiënten

22

	I.V. hypnotica	Inhalatie hypnotica	Locale anesthetica*	Neuromusculaire blockers	
Aanbevolen	Etomidat	Desflurane	Amide-type (b.v. lidocaine)	Succinylcholine	24
	Ketamine	Isoflurane		Cis-atracurium	25
	Propofol	Sevoflurane		Pancuronium	26
		Nitrous oxide		Vecuronium	27
Onduidelijk	Thiopental		Ester-type (b.v. procaine)	Rocuronium	28
Afgeraden				Rapacuronium	29
				Atracurium	30
				Mivacurium	31
					32
	Analgetica	Antiseptica	Plasma vervangers	Overige	
Aanbevolen	Fentanyl	Chloor-hexidine	Albumine	Atropine	34
	Sufentanil	Povidone jodium	Gelatine	Ondansetron	35
	Remifentanil			Oxytocine	36
	Alfentanil				37
	Paracetamol				38
Onduidelijk	Morfine‡		HES	Protamine	39
	NSAID's†				40
Afgeraden	Codeïne			Aprotinine (wondlijm)	41
	Nefonam				42
					43
					44
					45
					46

* Ernstige systemische reacties op locale anesthetica zijn zeer zeldzaam.

† Extra voorzichtig zijn indien patiënt nog nooit NSAID's gebruikt heeft.

‡ Dosis geleidelijk titreren, snelle infusie kan meestal activatie triggeren.

Bron: Hermans, M. A., Arends, N. J., van Wijk, R. G., van Hagen, P. M., Kluijn-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.

1 2. Profylaxe en adviezen voor kinderen bij hoger risico ingrepen

2 Conform volwassen met eventueel dosisaanpassing aan de hand van het gewicht bij kinderen **tot 30 kilo**.

3 Bij kinderen met uitgebreide MPCM (met of zonder blaren) dient met bewust te zijn van het risico op excessieve lokale
4 mestcelrelease. Plak daarom geen pleisters op huidlaesies en verwijder pleisters daarom altijd langzaam en met behulp
5 van *medical adhesive remover*.

6
7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

1
2

D. Appendix Teratogeniciteit

Category A: The safest drugs to take during pregnancy. No known adverse reactions.
 Category B: No risks have been found in humans.
 Category C: Not enough research has been done to determine if these drugs are safe.
 Category D: Adverse reactions have been found in humans.

Group	Medication	Risk Category	Pregnancy Implication	Lactation Implications
First-generation H1 antihistamines	Brompheniramine	C	Increased risk of birth defects	Use with caution
	Chlorpheniramine	C	No increased risk of birth defects	Excreted in breast milk, use with caution
	Dimenhydrinate	B	Crosses placenta, no increased risk of fetal abnormalities	Excreted in breast milk, use with caution
	Diphenhydramine	B	Cross placenta, unclear historical association with cleft palate	Excreted in breast milk, breastfeeding contraindicated
	Doxylamine	C	Historical association with neural tube defects, oral clefts, hypoplastic left heart	Breastfeeding contraindicated
	Hydroxyzine	Not assigned	Crosses placenta, no increased risk of birth defects but not recommended in early pregnancy	Breastfeeding not recommended
	Meclizine	B	No increased risk of birth defects	Unknown if excreted into breast milk
Second-generation H1 antihistamines	Cetirizine	B	No increased risk of birth defects	Excreted in breast milk
	Levocetirizine	B	No increased risk of birth defects	Unknown if excreted into breast milk, not recommended
	Loratadine	B	No increased risk of birth defects, prior historical association with hypospadias	Small amounts excreted into breast milk
	Fexofenadine	C	Limited information available	Excreted in breast milk
	Desloratadine	C	Adverse side effects in animal studies	Excreted in breast milk
H2 antihistamines	Cimetidine	B	Crosses placenta, no increased risk of birth defects	Excreted in breast milk, breastfeeding not recommended
	Famotidine	B	Crosses placenta, no increased risk of birth defects	Excreted in breast milk, use with caution
	Ranitidine	B	Crosses placenta, no increased risk of birth defects	Excreted in breast milk, use with caution
Mast cell stabilizer	Cromolyn	B	Safe in pregnancy	No data on excretion into breast milk, use with caution
	Ketotifen	C	Adverse events in animal studies	Breastfeeding not recommended
Anti-IgE antibody	Omalizumab	B	No increased risk of birth defects	Likely excreted in breast milk, not recommended
Glucocorticoids	Hydrocortisone	C	Increased risk of oral clefts with use in the first trimester	Excreted in breast milk, wait 4 h after
	Prednisone	C/D	Increased risk of oral clefts with use in the first trimester	Excreted in breast milk
	Betamethasone	C	Increased risk of oral clefts with use in the first trimester, nonfluorinated corticosteroid preferred	Excreted in breast milk, wait 4 h after dose
	Dexamethasone	C	Increased risk of oral clefts with use in the first trimester, nonfluorinated corticosteroid preferred	Excreted in breast milk, wait 4 h after dose
Leukotriene receptor	Montelukast	B	No increased risk of birth defects	Unknown if excreted into breast milk, use with caution
Cytoreductive therapies	Cladribine	D	Teratogenic effects and fetal mortality observed	Not recommended
	Imatinib	D	Pregnancy not recommended (in mother or father) within 2 wk of last imatinib dose	Not recommended
	Interferon alpha-2b	C	No clear association, contraindicated in combination therapy with ribavirin	Excreted in breast milk

3
4
5
6

Bron: Gotlib, J., Gerds, A. T., Bose, P., Castells, M. C., Deininger, M. W., Gojo, I., ... & Sundar, H. (2018). Systemic mastocytosis, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(12), 1500-1537.

E. Appendix: Behandeling van mestcel mediator klachten

Symptoom	Medicament	Dosering	Meest voorkomende bijwerkingen
Jeuk	H1-antagonist	Maximaal 2xdaags 2 tabletten	Hoofdpijn, vermoeidheid, xerostomie
	H2-antagonist	Maximaal 2xdaags 2 tabletten	Buikpijn, obstipatie, hoofdpijn
	Leukotrieën antagonist	Montelukast 1xdaags 10mg	Hoofdpijn Voorzichtig bij gestoorde leverfunctie
	NB-UVB fotherapie *niet toepassen bij kinderen		
	Corticosteroid topicaal		
Flushing	H1-antagonist	Maximaal 2xdaags 2 tabletten	
	Acetylsalicylzuur	Startdosis 1xdaags 80mg, ophogen tot gunstig effect is bereikt, maximaal 1xdaags 500mg	Verhoogde bloedingsneiging, maag ulcus. Klein risico op overgevoeligheidsreactie, zie module 5.4
	Idiopathische anafylaxie/hypotensie	H1+H2 antagonist	Zie boven
Idiopathische anafylaxie/hypotensie	Acetylsalicylzuur	Startdosis 1xdaags 80mg, ophogen tot gunstig effect is bereikt, maximaal 1xdaags 500mg	Klein risico op overgevoeligheidsreactie, overweeg 1 ^e inname onder toezicht
	Omalizumab*	Startdosis 1x/4wkn 300mg, max 1x/4wkn 600mg	Gewichtstoename, spierpijn
	Pyrosis	H2-antagonist	Maximaal 2xdaags 2 tabletten
Protonpompremmer		Conform farmacotherapeutisch kompas	Buikpijn, misselijkheid, flatulentie, diarree
Diarree/buikkrampen	H2-antagonist	Maximaal 2xdaags 2 tabletten	Buikpijn, obstipatie, hoofdpijn
	Cromoglycaat sachet	Startdosis 4xdaags 200mg, maximaal 4xdaags 800mg	Inname 30 minuten voor de maaltijd en voor de nacht
Symptoom	Medicament	Dosering	Meest voorkomende bijwerkingen
Hoofdpijn (en cognitieve stoornis)	H1-antagonist	Maximaal 2xdaags 2 tabletten	Hoofdpijn, vermoeidheid, xerostomie

	Paracetamol en andere pijnstillers evt. migraine behandeling		
Depressiviteit, slaapstoornis	Selectieve serotonine reuptake inhibitor		
Osteoporose	Behandeling conform CBO-richtlijn		
Cytoreductieve therapie*	Midostaurin	Startdosis 2xdaags 75mg, maximale dosis 2xdaags 100mg	Misselijkheid en braken, myelosuppressie, leverenzymstoornis, oedeem, etc.
	Imatinib	1xdaags 100 – 400 mg	Myelosuppressie, levertestafwijkingen, diarree, oedeem. Niet werkzaam bij D816V mutatie
	Cladribine	0,10-0,14 mg/kg/dag gedurende 5 dagen. Totaal maximaal 6 keer in totaal met interval van 4-8 weken	Myelosuppressie, oppertunistische infecties waarvoor profylaxe noodzakelijk. <u>Voorbeeldschema profylaxe:</u> SDD, PCP en schimmel profylaxe (tot CD4 > 200x10 ⁶ /L) - co-trimoxazol 1x daags 480 mg p.o. - fluconazol 1x daags 200 mg p.o. - ciprofloxacin 2x daags (elke 12 uur) 500 mg p.o. Antivirale profylaxe - valaciclovir 2x daags (elke 12 uur) 500 mg p.o. Anti-emetica - granisetron 1x daags 1 mg i.v. conform weergave in injectieschema (dag 1 en evt. op indicatie dag 2 t/m 5 p.o.) <u>Premedicatie</u> - clemastine 2 mg i.v. dag 1 conform weergave in injectieschema, dag 2 t/m 5 p.o. bij afwezigheid van een reactie. Adviseer om de orale medicatie thuis in te nemen i.v.m. Cmax na 2 uur. - prednisolon 25 mg i.v. dag 1 conform weergave in injectieschema, dag 2 t/m 5 p.o. bij afwezigheid van een reactie. <u>Overig</u> - bloedproducten bestralen

Symptoom	Medicament	Dosering	Meest voorkomende bijwerkingen
	Corticosteroiden	Afhankelijk van indicatie	
	Interferon-alfa	<ul style="list-style-type: none"> - Dag 1-2: Start alvast met prednison 2 x per dag 15 mg per os. - Dag 3: Klinische of ambulante observatie regelen (waakinfuus, noodset klaar); Pegasys IFNa wwsp 90ug waarvan toedienen 20ug sc. met observatie die dag - Dag 7: Poliklinische evaluatie. <p>Vanaf dag 10: Pegasys 30ug/wk sc. Thuis. Voer controle uit na 4 en na 16 weken met bloedcontrole (bloedbeeld, leverenzymen, kreatinine en tryptase).</p> <p>Prednison geleidelijk afbouwen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Week 1 2xdaags 15mg - Week 2 2xdaags 12.5mg - Week 3 2xdaags 10mg - Week 4 2xdaags 7.5mg - Week 5 1xdaags 10mg en daarna de dagdosis minderen met 2.5mg per week tot stop. 	Griepachtig beeld, depressie, trombocytopenie en anafylaxie bij 1 ^e toediening. NB. heeft langzaam effect

		Pegasys dosis opbouwen afhankelijk van respons en bijwerkingen naar maximaal 90ug/wk bij normaal gewicht.	
	Avapritinib of andere tyrosine kinase inhibitor in studieverband		

*=Bij voorkeur in overleg met expertisecentrum.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67

1 **F. Appendix: Mastocytosis Symptom Assessment Form (MSAF)**

2

3 Please note the severity of your mastocytosis symptoms in the following table. Marking a 0 indicates that the symptom

4 is absent; whereas a 10 indicates that the symptom is very severe. If you suffer from one of the listed symptoms but

5 personally feel that it is not related to mastocytosis then please score it as a 0.

6

Symptoms	0 (<i>absent</i>) to 10 (<i>very severe</i>)											Comment
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Itchy skin												
Dizziness												
Headache												
Fatigue (during the last week)												
Runny nose												
Shortness of breath												
Chest pain/palpitations												
Nausea/vomiting												
Diarrhea, stomach ache, cramps												
Bone pain/ muscle pain												
Concentration problems												
Depression, somberness												
Other, namely:												
Attacks, with or without loss of consciousness.	Frequency per month											
											
Flushing	Frequency per week											
											

Rate with a number from 1 to 10 how much influence fatigue has had, in the last 24 hours, on:												
	0 (<i>no influence</i>) to 10 (<i>maximum influence</i>)											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Activities (general)												
Mood/temper												
Mobility												
Chores												
Relationships												
Happiness												
Other, namely:												

J.C. Kluin-Nelemans, University Medical Centre Groningen, Copyright ©2015, all rights reserved

1 G. Volledige zoekstrategie

No.	Query	Results
#12	#2 AND #11 Kinderen	1559
	<p>adolescen*:ti,ab,kw OR 'adolescence'/exp OR 'adolescent coping orientation for problem experiences'/exp OR 'adolescent development'/exp OR 'adolescent disease'/exp OR 'adolescent health'/exp OR 'adolescent parent'/exp OR 'adolescent pregnancy'/exp OR 'adolescent smoking'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent-family inventory of life events and changes'/exp OR babies:ti,ab,kw OR baby:ti,ab,kw OR 'birth weight'/exp OR boy:ti,ab,kw OR boyhood:ti,ab,kw OR boys:ti,ab,kw OR 'brazelton neonatal behavioral assessment scale'/exp OR 'child abuse'/exp OR 'child advocacy'/exp OR 'child behavior checklist'/exp OR 'child behavior'/exp OR 'child care'/exp OR 'child death'/exp OR 'child health care'/exp OR 'child health'/exp OR 'child nutrition'/exp OR 'child parent relation'/exp OR 'child psychology'/exp OR 'child restraint system'/exp OR 'child safety'/exp OR 'child welfare'/exp OR child*:ti,ab,kw OR 'child'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'childhood mortality'/exp OR 'childhood'/exp OR girl:ti,ab,kw OR girlhood:ti,ab,kw OR girls:ti,ab,kw OR 'high risk infant'/exp OR infan*:ti,ab,kw OR 'infant disease'/exp OR 'infant mortality'/exp OR 'infant nutrition'/exp OR 'infant welfare'/exp OR 'infanticide'/exp OR 'infantile diarrhea'/exp OR 'infantile hypotonia'/exp OR 'juvenile delinquency'/exp OR neonat*:ti,ab,kw OR 'neonatal weight loss'/exp OR 'newborn disease'/exp OR 'newborn morbidity'/exp OR 'newborn period'/exp OR newborn*:ti,ab,kw OR 'newborn'/exp OR nicu:ti,ab,kw OR 'only child'/exp OR paediatr*:ti,ab,kw OR pediater*:de,ab,ti,kw OR 'pediatric advanced life support'/exp OR 'pediatric anesthesia'/exp OR 'pediatric cardiology'/exp OR 'pediatric hospital'/exp OR 'pediatric intensive care nursing'/exp OR 'pediatric nurse practitioner'/exp OR 'pediatric nursing'/exp OR 'pediatric rehabilitation'/exp OR 'pediatric surgery'/exp OR 'newborn hypoxia'/exp OR 'pediatric ward'/exp OR 'pediatrics'/exp OR perinat*:ti,ab,kw OR 'perinatal development'/exp OR 'perinatal period'/exp OR 'persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy'/exp OR picu:ti,ab,kw OR postnat*:ti,ab,kw OR 'postnatal care'/exp OR 'postnatal development'/exp OR 'postnatal growth'/exp OR postneonat*:ti,ab,kw OR preschool*:ti,ab,kw OR puberty:ti,ab,kw OR 'runaway behavior'/exp OR 'school child':ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR 'severe myoclonic epilepsy in infancy'/exp OR suckling*:ti,ab,kw OR teen:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR teens:ti,ab,kw OR toddler*:ti,ab,kw OR 'transient hypogammaglobulinemia of infancy'/exp OR youth:ti,ab,kw OR youths:ti,ab,kw</p>	5715510
#10	#2 AND #9 Diagnostiek	4009
#9	<p>'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR sensitiv* OR detect* OR accura* OR specific* OR reliab* OR positive OR negative OR diagnos*</p>	15657846
#8	#2 AND #7 Observatieel en prognostisch	1218

No.	Query	Results
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR 'time'/exp OR 'risk'/exp OR 'prognosis'/exp	7751973
#6	#2 AND #5 RCT	374
#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2406698
#4	#2 AND #3 SR	60
#3	('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	499987
#2	#1 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6204
#1	'mastocytosis'/exp OR 'mastocyto*':ti,ab,kw OR 'nettleship disease':ti,ab,kw OR 'nettleship syndrome':ti,ab,kw OR 'urticaria pigmentosa':ti,ab,kw OR 'mast cell disease*':ti,ab,kw OR 'mast cell activation syndrome':ti,ab,kw OR 'mast cell syndrome':ti,ab,kw	9924