

Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie

(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Osteoporose bei systemischer  
Mastozytose:  
eine Kohortenstudie mit 43 Patienten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Niels Schmidt**

aus

Recklinghausen

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuerin: Prof. Dr. med. H. Siggelkow

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. S. Sehmisch

### **Prüfungskommission**

Referentin: Prof. Dr. med. H. Siggelkow

Ko-Referent: PD Dr. med. Daniel Hoffmann

Drittreferentin: Prof. Dr. med. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 23.11.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Osteoporose bei systemischer Mastozytose: eine Kohortenstudie mit 43 Patienten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Gehlen M, **Schmidt N**, Pfeifer M, Balasingam S, Schwarz-Eywill M, Maier A, Werner M, Siggelkow H. (2021): Osteoporosis Caused by Systemic Mastocytosis: Prevalence in a Cohort of 8392 Patients with Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* doi: 10.1007/s00223-021-00887-4. E-pub ahead of print.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Osteoporose.....	1
1.1.1 Definition der Osteoporose mit Frakturen.....	1
1.1.2 Pathogenese von Frakturen bei Osteoporose.....	1
1.1.3 Epidemiologie von osteoporoseassoziierten Frakturen.....	4
1.1.4 Klinische Bedeutung der Osteoporose und Klinik von Frakturen .....	6
1.1.5 Diagnostik.....	6
1.1.6 Therapie der Osteoporose .....	10
1.2 Mastozytose.....	12
1.2.1 Definition der Mastozytose und mastozytoseassoziiierter Osteoporose .....	12
1.2.2 Prävalenz und Epidemiologie der mastozytoseassoziierten Osteoporose.....	13
1.2.3 Pathophysiologie von Mastozytose und mastozytoseassoziiierter Osteoporose .....	14
1.2.4 Klinisches Bild bei Mastozytose und mastozytoseassoziiierter Osteoporose.....	16
1.2.5 Diagnostik der Mastozytose .....	17
1.2.6 Therapie der mastozytoseassoziierten Osteoporose.....	18
1.3 Fragestellung .....	19
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Studiendesign .....	20
2.2 Rekrutierung der Patienten .....	20
2.2.1 Anzahl der Patienten und Studiendauer .....	20
2.2.2 Auswahl der Patienten.....	20
2.3 Individuell erhobene Untersuchungsparameter .....	21
2.3.1 Anamnese .....	21
2.3.2 Klinische Untersuchung.....	22
2.3.3 Bildgebende Diagnostik und knochenhistologische Untersuchungen .....	22
2.4 Biochemische Analysemethoden .....	25
2.5 Osteodensitometrie.....	26
2.5.1 Messprinzip .....	27
2.5.2 Dosis und Strahlenbelastung.....	27
2.5.3 Durchführung der Messung.....	27
2.5.4 Referenzdaten .....	27
2.5.5 T-Score und Z-Score .....	28
2.6 Suche der Akten.....	28
2.6.1 Alter und Geschlecht.....	28
2.6.2 Größe, Gewicht, BMI.....	29
2.6.3 Laborparameter.....	29

---

2.6.4	Messparameter der Knochendichte.....	29
2.6.5	Frakturen.....	29
2.6.6	Symptome der Mastozytose.....	29
2.6.7	Begleiterkrankungen.....	30
2.6.8	Variabler Teil.....	30
2.6.9	Statistische Analysen.....	32
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
3.1	Patientenrekrutierung.....	33
3.2	Patientencharakterisierung.....	33
3.2.1	Grundgesamtheit der im Beobachtungszeitraum zwischen 2005 und 2015 durchgeführten Knochenbiopsien.....	33
3.2.2	Basisdaten und Alter.....	33
3.2.3	Körpergrößenverlust bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose bei Frauen und Männern.....	34
3.2.4	Rauchen.....	35
3.2.5	Hautbeteiligung bei systemischer Mastozytose.....	35
3.2.6	Laborwerte bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose.....	35
3.2.7	Knochendichte bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose.....	38
3.2.8	Frakturen bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose.....	38
3.2.9	Verlaufskontrolle der Laborparameter bei Frauen über 81 Monate und Männern über 69 Monate unter einer Bisphosphonat-Therapie.....	39
3.2.10	Knochendichte und Wirbelkörperfrakturen bei Frauen und Männern im Verlauf einer Bisphosphonat-Therapie.....	43
3.2.11	Non-vertebrale Frakturen.....	46
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>47</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologie mit perivaskulären Mastzellen (Pollähne et al. 2003). .....	24
Abbildung 2: Beispielbilder Urticaria pigmentosa (Pollähne et al. 2003). .....	30
Abbildung 3: Veränderungen der Knochenumsatzparameter alkalische Phosphatase und Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Morgen-Spot-Urin bei Frauen im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 28, 43, 67 und 81 Monaten. ....	42
Abbildung 4: Veränderungen der Knochenumsatzparameter alkalische Phosphatase und Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Morgen-Spot-Urin bei Männern im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 22, 33, 51 und 69 Monaten. ....	42
Abbildung 5: Veränderungen der Knochendichteparameter (LWS, Schenkelhals, Hüfte Total) bei Frauen im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 28, 43, 67 und 81 Monaten.....	45
Abbildung 6: Veränderungen der Knochendichteparameter (LWS, Schenkelhals, Hüfte Total) bei Männern im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 22, 33, 51 und 69 Monaten.....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtigste Risikofaktoren nach der DVO-Leitlinie 2017.....	7
Tabelle 2: Basislabor nach DVO-Leitlinie 2017 .....	9
Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der Osteoporose in Anlehnung an die DVO-Leitlinie 2017....	11
Tabelle 4: Mastozytose und Sonderformen der systemischen Mastozytose, entsprechend einer WHO-Klassifikation (Modifiziert nach Rossini et al. 2016) .....	13
Tabelle 5: Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose (Modifiziert nach Valent et al. 2001).....	17
Tabelle 6: Mögliche Symptome einer Mastozytose.....	22
Tabelle 7: Laborparameter .....	23
Tabelle 8: Apparative Diagnostik.....	23
Tabelle 9: Standardmethodik der Laboranalyse.....	25
Tabelle 10: Normwerte der im Rahmen der Studie untersuchten Laborwerte.....	26
Tabelle 11: Laborverlaufparameter .....	31
Tabelle 12: Knochendichteverlaufparameter.....	32
Tabelle 13: Anzahl der Knochenbiopsien .....	33
Tabelle 14: Alter der Patienten bei Erstdiagnose „Osteoporose“ .....	34
Tabelle 15: Alter der Patienten bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ .....	34
Tabelle 16: Baseline-Charakteristika der Patienten bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ ....	34
Tabelle 17: Körpergrößenverlust bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ bei Frauen und Männern .....	35
Tabelle 18: Laborparameter bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ bei Frauen n = 19.....	36
Tabelle 19: Laborparameter bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ bei Männern n = 24 .....	37
Tabelle 20: Knochendichte bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ .....	38
Tabelle 21: Anzahl Wirbelkörperfrakturen bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“.....	39
Tabelle 22: Verlaufskontrolle der Laborparameter bei Frauen unter einer Bisphosphonat-Therapie .....	40
Tabelle 23: Verlaufskontrolle der Laborparameter bei Männern unter einer Bisphosphonat- Therapie.....	41
Tabelle 24: Knochendichte und Wirbelkörperfrakturen bei Frauen unter einer Bisphosphonat- Therapie.....	43
Tabelle 25: Knochendichte und Wirbelkörperfrakturen bei Männern unter einer Bisphosphonat- Therapie.....	44



## Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BAP	knochenzellspezifische alkalische Phosphatase
BB	Blutbild
BMD	<i>bone mineral density</i> (Knochenmineralsalzgehalt)
BMI	<i>body mass index</i>
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
CTX	C-terminales Telopeptid
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	<i>dual x-ray absorptiometry</i>
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
ED	Erstdiagnose
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ISCD	<i>the international society for clinical densitometry</i>
LWS	Lendenwirbelsäule
MAO	mastozytoseassoziierte Osteoporose
MDRD	<i>modification of diet in renal disease</i>
OPG	Osteoprotegerin
PTH 1-84	Parathormon
RANK	<i>receptor activator of NF-<math>\kappa</math>B</i>
RANKL	<i>receptor activator of NF-<math>\kappa</math>B ligand</i>
rhPTH 1-34	Teriparatid
SERMs	Östrogen-Rezeptor-Modulatoren
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon
VAS	visuelle analoge Schmerzskala
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## 1.1 Osteoporose

### 1.1.1 Definition der Osteoporose mit Frakturen

Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine geringe Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist. Dies führt zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und Bruchanfälligkeit. Im letzten Jahrhundert wurde der Begriff "Osteoporose" erstmals in Frankreich und Deutschland eingeführt. Er bedeutet "poröser Knochen" und implizierte ursprünglich eine histologische Diagnose. Später wurde die Bedeutung jedoch neu definiert, als Knochen, der normal mineralisiert, aber in der Quantität und Qualität verringert ist. Klinisch ist die Osteoporose schwer zu definieren: Mittels Messung des Knochenmineralsalzgehaltes (BMD) können nicht alle Risikofaktoren für eine Fraktur erfasst werden. Andererseits kann eine ausschließlich auf Risikofaktoren beruhende Definition eine Identifizierung von Risikopopulationen ermöglichen. Entsprechend einer Definition der WHO von 1994 (Kanis 1994) wurde die Osteoporose in Bezug auf den Knochenmineralsalzgehalt und frühere Frakturen klassifiziert. Folglich berücksichtigt die WHO-Definition nicht die spongiösen und kortikalen Veränderungen, die den Knochen unabhängig von dem BMD schwächen könnten. In jüngster Zeit wurden Algorithmen entwickelt, um eine Bewertung des individuellen Frakturrisikos vornehmen zu können (DVO 2017). Inzwischen stehen webbasierte Tools zur Verfügung, die unter Berücksichtigung von klinischen Risikofaktoren erlauben, das absolute Risiko von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen innerhalb der nächsten zehn Jahre zu berechnen. In diese Tools ist der BMD nur partiell aufgenommen (Kanis et al. 2008; Tang et al. 2009; Hippisley-Cox und Coupland 2012).

### 1.1.2 Pathogenese von Frakturen bei Osteoporose

Skelettale Traumata treten bei älteren Menschen in erster Linie in Zusammenhang mit Stürzen auf. Die Stürze entstehen vor allem durch eine gewisse Gebrechlichkeit ab einem bestimmten Lebensalter. Stürze können unter anderem durch neuromuskuläre Anomalien, Sedativa, das Orthostasesyndrom und Gefahren in der häuslichen Umgebung (rutschende Teppiche, elektrische Kabel und das Fehlen von Sicherheitseinrichtungen) verursacht werden. In der

Vergangenheit lag der Schwerpunkt auf der Skelettmasse, welche klinisch als Knochendichte (BMD) gemessen wurde. Faktoren, die die Knochendichte während der Kindheit und im Erwachsenenalter verbessern (globaler Ernährungszustand, körperliche Aktivität, Gene), konnten das Bruchrisiko senken. Ebenfalls wurden Faktoren beschrieben, die den Verlust der Knochendichte in der Menopause und im fortgeschrittenen Alter (u. a. Fettmasse, körperliche Aktivität, Calciumaufnahme, Vitamin D Status) verzögern konnten (Reid et al. 1992; Reid et al. 1994a; Reid et al. 1994b).

Während des gesamten Lebens wird die Knochenmasse durch interkurrente Erkrankungen, Körpergewicht, Lebensstilfaktoren und durch Medikamente, insbesondere Glukokortikoide, beeinflusst. Bei Frauen ist die Knochenmasse wesentlich vom Östrogenspiegel abhängig und kann bis zu einem gewissen Grad mit postmenopausalem Östrogensatz aufrechterhalten werden (Lindsay 1988). In einer Beobachtung konnte jedoch gezeigt werden, dass die Knochenmasse nicht der einzige Faktor ist, welcher das Bruchrisiko beeinflusst. Es zeigt sich, dass das ansteigende Alter das Frakturrisiko unabhängig von der Knochendichte erhöht. Bei einer 80-jährigen Frau mit einem Oberschenkelhals-T-Score von -3,0 ist das Risiko für eine Fraktur sechsmal höher als bei einer 50-jährigen Frau mit identischer Knochendichte (Kanis et al. 2000). Eine ähnliche Zunahme des Bruchrisikos, unabhängig von der Knochendichte, konnte bei Glukokortikoid-Einnahme gezeigt werden (van Staa et al. 2003). Aufgrund dessen erfolgte in den letzten Jahren eine zunehmende Fokussierung sowohl auf die Knochenqualität als auch auf die Knochendichte. Die verschiedenen Komponenten der Knochenqualität werden weiterhin wissenschaftlich untersucht. Einbezogen werden die Knochenarchitektur an sich und die Materialeigenschaften der proteinartigen Matrix als auch der Mineralisationsphase des Knochens. Große Störungen in der Matrix, wie zum Beispiel bei der Osteogenesis imperfecta, haben eine eindeutige Auswirkung auf die Skelett-Fragilität. Es ist jedoch offensichtlich, dass die Kollagenvernetzung, der Zustand der Vernetzungsisomerisierung und unterschiedlich fortgeschrittene Glykosylierungs-Endprodukte ebenfalls einen Einfluss auf die Skelettstärke haben (Tang et al. 2009). Diese Aspekte der Knochenmatrixbiologie werden von Knochenumsatzraten beeinflusst, welche unter dem Einfluss von Sexualhormonen, Zytokinen sowie genetischen Faktoren stehen (Kelly et al. 1991). Darüber hinaus werden die fortgeschrittenen Glykosylierungs-Endprodukte durch die Umgebungsglukosekonzentrationen beeinflusst und treten in Gegenwart von Diabetes mellitus vermehrt auf. Dies trägt wahrscheinlich zu dem höheren Frakturrisiko von Diabetikern unabhängig von der Knochendichte bei (Schwartz et al. 2011). Einige Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein von Mikrotraumata im Knochen, die mit geringeren Knochenumsatzraten in Zusammenhang stehen könnten, die Skelettfestigkeit beeinträchtigen (Allen et al. 2006). In einigen Tierstudien, in denen Hochdosen

Bisphosphonate verwendet wurden, wurde darauf hingewiesen, dass negative Veränderungen dieser Parameter zu einer Reduzierung der Knochenfestigkeit beitragen (Allen et al. 2008; Tang et al. 2009). Jüngere Studien an Menschen haben jedoch ergeben, dass diese charakteristischen Faktoren nur einen geringen Anteil an der Knochenfestigkeit haben und diese vor allem durch das trabekuläre Knochenvolumen bestimmt wird (Follet et al. 2011). Bei pathologischen Situationen (z. B. Morbus Paget) kann ein hoher Umsatz Störungen des normalen lamellären Musters von Kollagenfibrillen verursachen, was zu der Entstehung von Geflechtknochen führen kann, welcher schlechtere mechanische Eigenschaften aufweist. Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder das Vorhandensein von beeinflussenden Medikamenten (wie Fluorid oder hochdosiertem Etidronat) können die normale Mineralisation verändern. Eine Abnahme der Druckfestigkeit des Knochengewebes ergibt sich infolgedessen. Die Mikroarchitektur des Knochens hat Auswirkungen auf seine Festigkeit. Sobald Knochenmasse verloren geht, treten Perforierungen in einzelnen Trabekeln auf. Dies trägt dazu bei, dass die Knochenfestigkeit viel mehr beeinträchtigt wird, als die isolierte Abnahme der Knochenmasse vermuten lässt. Dieser Verlust der trabekulären Kontinuität wird häufiger bei Patienten mit osteoporotischen Frakturen beobachtet als bei Kontrollgruppen (Parfitt et al. 1983). Dieses erhöhte Frakturrisiko wird jedoch wahrscheinlich auch durch die höhere Knochenverlustrate während High-Turnover-Phasen erklärt (Rogers et al. 2000). In der Kortikalis kommt es zu einer erhöhten Osteoklastenaktivität mit dadurch bedingter Porosität. Diese führt zum Verlust der Knochenfestigkeit und letztlich zum Verlust der Kortikalis an sich (Zebaze et al. 2010). In den ersten 15 Jahren nach der Menopause übersteigt der trabekuläre den kortikalen Knochenverlust. Anschließend steigt jedoch der kortikale Knochenverlust, sobald der Kortex poröser wird und eine größere Oberfläche zum Umbau bietet. Zu diesem Zeitpunkt vermindert der Verlust an trabekulären Elementen die dort vorhandene Resorptionsoberfläche (Zebaze et al. 2010). Die Makroarchitektur hat ebenfalls Auswirkungen auf die Knochenbrüchigkeit. Dies wurde am eindrucklichsten anhand des positiven Zusammenhangs zwischen der Länge des Schenkelhalses und dem Hüftfraktur-Risiko dargestellt (Faulkner et al. 1993). Die im Verlauf der letzten 60 Jahre durch die global verbesserte Ernährung erreichte Zunahme der Körpergröße und die damit einhergehende Zunahme der Schenkelhalslänge haben zur Erhöhung des internationalen Hüftfrakturrisikos beigetragen (Reid et al. 1994a). Makroarchitekturveränderungen könnten in einem gewissen Umfang dem Verlust der Knochenmasse im Alter entgegenwirken. Beispielsweise demonstrierten Ahlborg et al. (2003) steigende medulläre und periostale Durchmesser an den Unterarmen postmenopausaler Frauen, welche durch die dauerhafte Ungleichheit zwischen Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität verursacht werden und dadurch zum Erhalt der Knochenstabilität beitragen.

Die erhöhten Durchmesser hatten einen verbesserten Widerstand gegen Biege- und Torsionsbewegungen zur Folge. Die oben genannten Paradigmen untergliedern die Skelettgebrechlichkeit hinsichtlich der anatomischen Komponenten, welche dem Knochen zu Grunde liegen. Jede dieser Komponenten steht unter verschiedensten Einflüssen, welche das Alter, die Ernährung (Kalzium, Vitamin D, Proteine, Fette) und den Lebensstil (Alkohol, Rauchen, physische Aktivität) beinhalten. Als wesentlich einzustufen sind ebenfalls die Effekte von Krankheiten und Medikamenten. Somit ist ein Schema verschiedener Einflüsse auf multiple skelettale Ziele entstanden. Diese Interaktionen bestimmen letztendlich das Frakturrisiko eines Individuums. In der Klinik können Elemente der Pathogenese quantifiziert und kombiniert werden, um daran eine numerische Einschätzung des Frakturrisikos unter Nutzung verfügbarer Scores vorzunehmen (Nguyen et al. 2007; Kanis et al. 2008). Diese verschiedenen Scores haben mittlerweile weltweit Verbreitung gefunden. Bekannt sind unter anderem der „FRAX-Score“, der „Q-Fracture-Score“ bzw. in Deutschland der „DVO-Score“. Die wesentlichen Inhalte, nach denen die Scores berechnet werden, deuten darauf hin, dass Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Knochendichte und Frakturvorgeschichte die entscheidenden Faktoren bzgl. des Frakturrisikos sind. Weiterhin spielen Stürze, Rauchen, Alkoholkonsum, Glukokortikoidmedikation, Körpergröße, Familienanamnese bzgl. Frakturen und das Vorliegen anderer Erkrankungen eine Rolle (Bolland et al. 2011). Dieses spiegelt wiederholt die Interaktionen zwischen multiplen Faktoren und Endpunkten in der Voraussage skelettaler Fragilität wider.

### 1.1.3 Epidemiologie von osteoporoseassoziierten Frakturen

Daten aus der „European Vertebral Osteoporosis Study“ (EVOS) haben gezeigt, dass die altersstandardisierte Prävalenz der Osteoporose in der Bevölkerung Europas für Frauen 12,0 % und für Männer 12,2 % im Alter von 50 bis 79 Jahren beträgt (O'Neill et al. 1996; Raspe et al. 1998). In der sogenannten Best-Studie (Hadjji et al. 2013) wurden zwischen 2006 und 2009 die Daten von großen Krankenversicherungen herangezogen um eine sogenannte retrospektive „real-world“ Analyse durchzuführen. Zu den Einschlusskriterien zählten ein Alter von mindestens 50 Jahren, die Diagnose einer Osteoporose oder die Verschreibung eines Medikamentes zur Behandlung einer Osteoporose. Innerhalb der Beobachtungsperiode von drei Jahren erlitten 27 % der Osteoporose-Patienten Frakturen. Von denjenigen mit Frakturen hatten 69 % multiple Knochenbrüche. Für die Patienten mit mehreren Frakturen und ohne medikamentöse Behandlung betrug die Rate für eine erneute Fraktur nach 360 Tagen 85 %. Innerhalb der Patientenpopulation differierten nach einem Jahr die Persistenzraten zwischen 58 % bei Parathormon und zwei Prozent bei anderen zur Behandlung der Osteoporose zugelassenen

Medikamenten. In Deutschland ist die Anzahl der Patienten mit osteoporoseassoziierten Frakturen hoch. Es gibt erhebliche Defizite im Hinblick auf eine wirksame ärztliche Behandlung als auch beim konsequenten Durchführen einer Behandlung durch die Patienten. Diese geringe Rate der Persistenz der Behandlung führt zu einer relativ hohen Anzahl an Patienten mit Folgefrakturen (Hadji et al. 2013).

Ursprünglich wurde vermutet, dass Wirbelkörperfrakturen bei Frauen häufiger vorkommen als bei Männern. Die EVOS-Daten deuten jedoch darauf hin, dass dies vor allem im jüngeren Alter nicht der Fall ist. Die Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen ist bei fünfzig- bis sechzigjährigen Männern ähnlich, wenn nicht sogar höher als bei Frauen. Dies ist möglicherweise bedingt durch eine größere Inzidenz an Traumata bei Männern (O'Neill et al. 1996). Bei älteren Frauen dagegen tritt die Mehrheit der Wirbelkörperfrakturen bei alltäglichen Aktivitäten, wie z.B. dem Heben von leichten Gegenständen auf. Dabei spielen Stürze keine besondere Rolle. Die Daten der EVOS-Studie haben eine genaue Beurteilung der radiologisch definierten Wirbelkörperfrakturen in einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung Europas ermöglicht. Im Alter von 75 bis 79 Jahren betrug die Inzidenz der so definierten Wirbelkörperfrakturen 29,3 pro 1000 Personenjahre für Frauen und 13,6 pro 1000 Personenjahre für Männer (Felsenberg et al. 2002). Dieses Geschlechterverhältnis verändert sich drastisch mit zunehmendem Lebensalter. Im Alter zwischen 75 und 84 Jahren betrug die Inzidenz 9,8 pro 1000 Personenjahre bei Frauen und 0,2 pro 1000 Personenjahre bei Männern. Diese Daten waren vergleichbar mit einer früheren Studie aus Rochester, Minnesota (Cooper et al. 1992).

Die distalen Radiusfrakturen zeigen eine andere Häufigkeitsverteilung als Hüft- und Wirbelkörperfrakturen. Bei kaukasischen Frauen im Alter zwischen 45 und 60 Jahren zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz, die dann ein Plateau erreicht. Dies ist möglicherweise zurückzuführen auf veränderte neuromuskuläre Reflexe mit zunehmendem Lebensalter. Dadurch werden Stürze mit Seit- oder Rückwärtsneigung begünstigt, die dann, beim Versuch sich mit ausgestrecktem Arm abzufangen, zur Fraktur führen. Die meisten dieser Frakturen treten bei Frauen auf. Dabei sind 50 % älter als 65 Jahre. In einer 2009 durchgeführten Studie aus den Niederlanden, bei der 4140 postmenopausale Frauen mit Wirbelkörperfrakturen nachbeobachtet wurden (van Geel et al. 2009), zogen sich innerhalb von 5 Jahren 54 % eine erneute Fraktur zu. Dies unterstützt die These, dass die erste Wirbelkörperfraktur einen wesentlichen Risikofaktor für Folgefrakturen darstellt. Das relative Risiko einer Folgefraktur sinkt mit der Zeitspanne nach der Erstfraktur. Beispielsweise beträgt das relative Risiko einer Folgefraktur im ersten Jahr 5,3 %, zwischen dem 2. und 5. Jahr 2,8 % und zwischen dem 6. und 10. Jahr dann nur noch 1,4 %.

### 1.1.4 Klinische Bedeutung der Osteoporose und Klinik von Frakturen

Die Osteoporose ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der Knochenmasse. Als primäres Symptom tritt der Knochenbruch auf. Der Knochensubstanzverlust an sich bleibt ohne spezifische Klinik. Erst durch Frakturen können Schmerzen mit einem unvorstellbaren Ausmaß auftreten (Begerow et al. 1999). Aufgrund dieses Schmerzzustandes ist es den Patienten oft nicht mehr möglich, alltägliche Situationen zu meistern (z.B. das Ziehen eines Staubsaugers) (Leidig-Bruckner et al. 1997). Weiter kommt es durch eine nicht behandelte Osteoporose mit zunehmenden Wirbelkörperfrakturen zu einer verminderten Rumpfgroße, da sich die Rippen an die Beckenkämme annähern bzw. diese berühren können (Minne et al. 1988). Dies hat eine mögliche Verkürzung und Kontraktur der Rumpfmuskulatur zur Folge (Pfeifer et al. 2001). Ebenso tritt eine Reduktion des Lungenvolumens mit einhergehender Behinderung der Atmung auf (Schlaich et al. 1998). Nicht unbedeutend und sehr schmerzhaft sind Oberschenkelhalsfrakturen, die fast immer einer chirurgischen Intervention bedürfen. Diese Frakturen sind mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden (Schürch et al. 1996; Weycker et al. 2016).

Die distale Radiusfraktur, eine der häufigsten Frakturen des Menschen, als auch die proximale Humerusfraktur, bedürfen ebenfalls häufig einer operativen Versorgung. Diese Patienten erleiden im Verlauf einer konservativen Behandlung oftmals Dauerschäden und sind aufgrund dessen in ihrer Mobilität eingeschränkt (Ikpeze et al. 2016).

### 1.1.5 Diagnostik

Die Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, klinischem Befund, einer DXA-Knochendichtemessung und einem Basislabor. Eine weitere bildgebende Diagnostik wird durchgeführt, sobald klinische Hinweise für Wirbelkörperfrakturen bei Osteoporose vorliegen. Das primäre Ziel der Anamnese besteht in der Erfassung von Risikofaktoren entsprechend den DVO-Leitlinien 2017. International unterliegt das Vorgehen in der Anamnese dem Algorithmus des FRAX Score (DVO 2017).

Tabelle 1: Wichtigste Risikofaktoren nach der DVO-Leitlinie 2017

Einzelne Wirbelkörperfraktur 1. Grades	Zöliakie
Nichtvertebrale Frakturen > 50. LJ mit Ausnahme von Zehen-, Finger-, Knöchel-, Schädel-frakturen	Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann
Multiple intrinsische Stürze	Rheumatoide Arthritis
Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter	Primärer Hyperparathyreoidismus
Herzinsuffizienz mit Bewegungsmangel	Spondylitis ankylosans
Rauchen, COPD, und/oder hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide	Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistent
Antiepileptika/Epilepsie	Aromatasehemmer
Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (chronisch)	Knochenbaumaarker im 4. Quartil als Einzelfallentscheidung
Antidepressiva/Depressionen (Lithium)	Subklinischer Hyperkortisolismus
Wachstumshormonmangel	C-Reaktives Protein erheblich erhöht
Glitazone	

Lebensjahr (LJ), chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Einen wesentlichen diagnostischen Beitrag liefert die Knochenmineralsalz-Bestimmung mittels Messung der Knochendichte durch ein DXA-Verfahren. Dabei gilt die WHO Definition eines T-Scores < -2,5. Allerdings haben Therapiestudien bereits für T-Scores zwischen -2,0 und -2,5 eine ähnlich effektive Fraktursenkung wie für tiefere T-Scores gezeigt (Schuit et al. 2004; van der Klift et al. 2004).

Zur Bestimmung des mittleren T-Scores an der Lendenwirbelsäule werden Wirbelkörper zwischen einschließlich L1 und L4 in die Auswertung einbezogen. Dabei müssen mindestens zwei Wirbelkörper beurteilbar sein. In höherem Lebensalter steigt jedoch das Risiko, dass Messergebnisse an der Wirbelsäule durch verschleißbedingte Verdichtungen positiv verfälscht werden (z. B. Spondylophyten, degenerative Veränderungen > Grad 2 nach Copp, Skoliosen > 15° oder ausgeprägte Aortensklerose). In diesen Fällen ist eine Auswertung nicht möglich. Es kann unter diesen Umständen eine Messung am proximalen Femur weiterhelfen. Dabei sind der T-Score für die gesamte Femur-Region (Femur-Gesamt) und der T-Score am Schenkelhals



(Femur-Hals) für die Risikobeurteilung und die Abschätzung der therapeutischen Effizienz am besten geeignet (Minne et al. 2002).

Zur Erfassung von Wirbelkörperfrakturen wird bei akuten, neu aufgetretenen, starken und/oder unverändert über Tage anhaltenden umschriebenen Rückenschmerzen eine bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule empfohlen. Dies gilt auch für chronische Rückenschmerzen, die bisher noch nicht abgeklärt worden sind. Beim Vorliegen zusätzlicher klinischer Risikofaktoren (hohes Lebensalter, Größenverluste seit dem 25. Lebensjahr um mehrere Zentimeter, ein Rippen-Becken-Abstand von weniger als 2 cm, atraumatische bis geringtraumatische Vorfrakturen) kann eine weitere Abklärung mittels Röntgen sinnvoll sein. Dabei gelten Röntgenaufnahmen der BWS und LWS, jeweils in zwei Ebenen, als adäquat (Ferrar et al. 2005).

Computertomographie, Kernspintomographie und Ganzkörperszintigraphie haben keinen routinemäßigen Stellenwert in der Basisdiagnostik der Osteoporose. Diese Methoden können aber bei der differentialdiagnostischen Abklärung von bestimmten Fragestellungen eine wichtige Rolle spielen (z. B. Alter einer Fraktur, Stabilität einer Fraktur, Abgrenzung zu pathologischen Traumen) (Pollähne et al. 2003).

Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung und zum Erkennen einer sekundären Osteoporose sollte ein Basislabor zur Prüfung der wichtigsten laborchemischen Risikofaktoren durchgeführt werden. Dabei ist am häufigsten eine Osteomalazie, die ebenfalls mit niedrigen Knochendichtemesswerten einhergeht, auszuschließen (Jamal et al. 2005). Zur ausführlichen Darstellung des Basislabors siehe Tabelle 2:

Tabelle 2: Basislabor nach DVO-Leitlinie 2017

BB, CRP, BSG
Kalzium, Phosphat, optional Natrium
Alkalische Phosphatase, GGT
Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault
Serum-Eiweiß-Elektrophorese
TSH
Testosteron ggf. bei Männern
25-Hydroxy-Vitamin-D3 ggf. in Einzelfällen
Knochenresorptionsparameter ggf. in Einzelfällen

Blutbild (BB), C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), thyroideastimulierendes Hormon (TSH)

Die Knochenbiopsie wird nötig bei Verdacht auf eine sekundäre Ursache der Osteoporose (z. B. Mastozytose, Plasmozytom, Lymphom). Sie erlaubt am unentkalkten Schnitt eine Beurteilung von Mineralisationsstörungen und kommt in Frage bei unplausiblen Befunden oder klinischen Verläufen (siehe Fragestellung Kapitel 3).

Laut Delling und Minne war die Einführung der transiliakalen Beckenkammbiopsie nach Bordier eine wichtige Entwicklung in der histologischen Beurteilung der unterschiedlichen Osteoporoseformen. Es können hierbei ca. 8 mm breite und ca. 28 mm lange Biopsiezylinder gewonnen werden. Wichtig ist die richtige Entnahmestelle im Bereich des Beckenkammes, ca. 5-10 cm dorsal und 3 cm kaudal der Spina iliaca anterior superior am Tuberculum iliacum. Die Beckenschaufel ist an dieser Stelle sehr breit und die Struktur der Spongiosa ist hier repräsentativ für das gesamte Skelett (Zipf et al. 1994).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen zu der systemischen Mastozytose stellen bei der histologischen Untersuchung unter anderem das Plasmozytom, vorrangig die Knochenmetastasen von Prostata- und Mammakarzinomen sowie lymphozytäre Infiltrationen im Sinne von Lymphomen dar.

### 1.1.6 Therapie der Osteoporose

Eine spezielle Therapie der Osteoporose nach der DVO-Leitlinie 2017 wird dann erforderlich, wenn das Risiko einer Fraktur des proximalen Femurs bzw. einer Wirbelkörperfraktur in den nächsten zehn Jahren bei 30 % oder höher liegt. Zur Beurteilung dieses Risikos werden eine verminderte Knochendichte in Verbindung mit Risikofaktoren (siehe Tabelle 1) herangezogen. Wenn das Risiko > 30 % liegt und der oder die Betroffene mit der Therapie einverstanden ist, können spezifische Substanzen als spezielle Therapie eingesetzt werden.

Zur spezifischen Therapie der Osteoporose wurden seit 1995 im Rahmen zahlreicher klinischer Studien neue Substanzen entwickelt. Hierzu zählen beispielsweise die Bisphosphonate in oraler und intravenöser Applikationsform, die selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) sowie die Analoga zum Parathormon (Teriparatid und PTH 1-84). Neuerdings werden ebenfalls monoklonale humane Antikörper, die sehr spezifisch die Entwicklung und Aktivität von Osteoklasten unterbinden, eingesetzt. Dadurch steht inzwischen ein umfangreiches therapeutisches Arsenal zur medikamentösen Therapie unterschiedlicher Formen der Osteoporose zur Verfügung (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der Osteoporose in Anlehnung an die DVO-Leitlinie 2017. Die Buchstaben A-D geben den Grad der Evidenz wieder, wobei eine A-Graduierung das Vorliegen mehrerer randomisierter kontrollierter prospektiver Therapiestudien voraussetzt, während beispielsweise eine D-Graduierung lediglich auf einem Expertenkonsensus beruht (Kallenbach und Abou Elnaga 2018).

Bei Patienten mit einer ausreichenden parenteralen antiresorptiven Therapie ist auf eine tägliche Zufuhr von mindestens 1 g Kalzium sowie auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D (800 – 1000 I.E. pro Tag) zu achten.
Eine Reduzierung des Wirbelkörperfrakturrisikos bei postmenopausalen Frauen ist sicher belegt (Evidenz A) für: Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Teriparatid (rhPTH 1-34), Risedronat, Raloxifen sowie Zoledronat.
Eine Reduzierung des peripheren Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen ist belegt für: Alendronat (A), Bazedoxifen (für ausgewählte Frauen, B), Ibandronat (für ausgewählte Frauen, B), Denosumab (A), Teriparatid (B), Östrogene (A), Risedronat (A) sowie Zoledronat (A).
Bei Frauen, die sich in der postmenopausalen Phase befinden, die wegen vasomotorischer Symptome primär mit Östrogenen therapiert werden, ist mit Ausnahme sehr niedrig dosierter Präparate in der Regel keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie notwendig (D). Nehmen postmenopausale Frauen wegen der spezifischen Beschwerden Tibolon ein, ist auch hier eine Reduzierung des Frakturrisikos zu erwarten (A).
Bei der Osteoporose-Therapie des Mannes sind folgende Medikamente zugelassen: Alendronat (10 mg täglich), Risedronat (35 mg pro Woche), Teriparatid sowie Zoledronat.
Bei postmenopausalen Frauen, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, sind Alendronat (10 mg täglich), Risedronat (5 mg täglich), Teriparatid und Zoledronat zugelassen. Bei Männern mit einer Osteoporose, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, sind Alendronat (10 mg täglich), Teriparatid und Zoledronat zugelassen.
Denosumab ist zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Denosumab signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit einem Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko ist Denosumab ebenfalls zugelassen.
Bei anderen sekundären Osteoporosen werden auf die Therapieempfehlungen der jeweiligen Leitlinie sowie Empfehlung der Fachgesellschaften verwiesen.

Internationale Einheit (I.E.)

Neben der medikamentösen Therapie der Osteoporose spielen nichtmedikamentöse Verfahren wie beispielsweise die regelmäßige Durchführung einer Bewegungstherapie zur Muskelkräftigung und Sturzprävention eine essenzielle Rolle (Pfeifer et al. 2004). Im Rahmen weiterer rehabilitativer Maßnahmen können auch operative Verfahren, wie beispielsweise die Kypho- und Vertebroplastie, eingesetzt werden. Hiervon profitieren vor allem Patienten mit hochakuten, therapieresistenten und immobilisierenden Schmerzen. Bei leichteren Beschwerden und chronischen funktionellen Einschränkungen können auch Rückenorthesen eingesetzt werden (Pfeifer et al. 2011).

## **1.2 Mastozytose**

### **1.2.1 Definition der Mastozytose und mastozytoseassoziiierter Osteoporose**

Der Begriff der Mastozytose umfasst verschiedene Ausprägungen einer seltenen Erkrankung, die durch eine abnormale Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark gekennzeichnet ist, wobei die Mastzellen zwar bevorzugt im Knochen und in der Haut vorkommen, aber auch im Gastrointestinaltrakt, in Lymphknoten und der Milz anzutreffen sind. Entsprechend vielfältig können die klinischen Symptome sein. Die Hautbeteiligung kann gekennzeichnet sein durch eine Urticaria pigmentosa mit Juckreiz und einer Flush-Symptomatik. Die Darmbeteiligung kann mit Durchfällen, Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Die Knochenbeteiligung der Mastozytose ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer Osteoporose, die bevorzugt die Wirbelsäule betrifft und eine besonders schwere Verlaufsform mit multiplen Wirbelkörperfrakturen aufweist (Arock und Valent 2010). Verschiedene Ausprägungen der Mastozytose und Sonderformen der systemischen Mastozytose, entsprechend einer Klassifikation der WHO, sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Mastozytose und Sonderformen der systemischen Mastozytose, entsprechend einer WHO-Klassifikation (Modifiziert nach Rossini et al. 2016)

Kutane Mastozytose
Systemische Mastozytose: - Indolent (90 %) - Systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzelle zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung (SM-AHMND) (< 10 %) - Aggressive Form (selten) - Mastzelleukämie (sehr selten)
Mastzellsarkom
Extrakutanen Mastozytom

systemic mastocytosis-associated clonal hematological non-mast cell lineage disease (SM-AHMND)

### 1.2.2 Prävalenz und Epidemiologie der mastozytoseassoziierten Osteoporose

Die Beteiligung von Knochen zählt zu den häufigsten Symptomen der systemischen Mastozytose beim Erwachsenen. Dabei berichten Patienten über starke Knochenschmerzen, die sich mitunter schwer lokalisieren lassen. Gleichzeitig kommt es zu einer Minderung des Knochenmineralsalzgehaltes oder einer Osteoporose mit Frakturen, besonders im Bereich der Wirbelsäule. Daneben kann aber auch ein Mischbild aus fokalen osteosklerotischen Herden, zusammen mit osteolytischen Läsionen und/oder einer diffusen Osteosklerose auftreten (Rossini et al. 2014). Beruhend auf der ursprünglichen WHO-Definition der Osteoporose, beschrieben mit einem Knochenmineralgehalt im T-Score < -2,5, beträgt die Häufigkeit der Osteoporose bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose, je nach Studie, zwischen 18 und 31 % (Rossini et al. 2011). Besonders bei starker Infiltration im Knochenmark stehen heftige, die Lebensqualität erheblich einschränkende Knochenschmerzen im Vordergrund des Beschwerdebildes. Dieses sollte den Verdacht auf eine sekundäre Ursache einer Osteoporose nahelegen. Aufgrund der Tatsache, dass viele Untersucher des Krankheitsbildes (wie z. B. in erster Linie Hautärzte) keine vollständige radiologische Abklärung bei Patienten mit Mastozytose durchführen, variieren die Angaben zu fokalen osteolytischen oder osteosklerotischen Knochenläsionen erheblich. Auch bezüglich der Häufigkeit der Osteoporose bei Formen mit oder ohne Hautbeteiligung ist die Datenlage sehr unterschiedlich. Barete et al. berichten in einer

Untersuchung im Jahre 2010 an 75 Patienten, dass es keinen Zusammenhang zwischen Hautbefall (Urticaria pigmentosa), niedriger Knochendichte oder osteoporoseassoziierten Frakturen gebe (Barete et al. 2010). Derzeit ist die Häufigkeit von Osteoporose bei Patienten mit systemischer Mastozytose nicht sicher bekannt. Die eingeschränkte Datenlage zur Prävalenz der systemischen Mastozytose in der Allgemeinbevölkerung wird möglicherweise zusätzlich noch unterschätzt und beträgt etwa 0,5 - 1 pro 10.000 Personen (Cohen et al. 2014).

### 1.2.3 Pathophysiologie von Mastozytose und mastozytoseassoziiierter Osteoporose

Die meisten Frakturen treten im Bereich der Wirbelsäule auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der trabekuläre Knochen wesentlich stärker betroffen ist als die kortikalen Knochenanteile. Schließlich siedeln sich die Mastzellen fast ausschließlich im blutbildenden Knochenmark des spongiösen Knochens an. In Studien bei Patienten mit einer Osteoporose, bei denen eine knochenhistologische Abklärung mittels Knochenbiopsie durchgeführt wurde, konnten sowohl eine erhöhte (Seitz et al. 2013) als auch eine normale Anzahl an Osteoklasten nachgewiesen werden (Delling et al. 2001). In einer histomorphologischen Analyse konnte bei Patienten mit einer indolenten systemischen Mastozytose eine reduzierte Knochenstruktur (Abnahme der Knochen trabekel) sowie ein erhöhter Nachweis von Osteoklasten und Osteoblasten nachgewiesen werden (Seitz et al. 2013). Dies ähnelt dem histologischen Bild einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose, die auch mit einer ähnlichen klinischen Progredienz und vergleichbarem Beschwerdebild verlaufen kann. In aller Regel ist die systemische Mastozytose mit einem erhöhten Knochenumsatz assoziiert, wobei das Ausmaß der Aktivität der Knochenzellen von der Anzahl der Mastzellen abhängt. Die Osteoporose bei einer systemischen Mastozytose ist entweder auf eine neoplastische Infiltration oder auf die lokale Freisetzung von Mediatoren (Histamin, Heparin, Tryptase und Zytokine) zurückzuführen. Die Aktivierung von Mastzellen erfolgt entsprechend den drei folgenden Phasen:

In der ersten Phase kommt es innerhalb weniger Sekunden zu einer Degranulation von sowohl vorgesteuerten Mediatoren wie Histamin und Tryptase als auch anderen Proteasen, Proteoglykanen (Heparin, Chondroitinsulfate) und Zytokinen (TNF-alpha, IL-4, FGF) (Metcalf 2008).

In der zweiten Phase, die innerhalb von Minuten passiert, kommt es zur Mastzellsynthese und Freisetzung von Lipidmediatoren wie Prostaglandinen, Leukotrienen und Aktivierungsfaktoren von Thrombozyten (Schwartz 1987).

In der dritten Phase, die innerhalb von Minuten bis Stunden nach der ersten Phase auftritt, synthetisieren Mastzellen größere Mengen unterschiedlicher entzündlicher Zytokine (TNF-

alpha, IL-1, IL-5, IL-6, IL-8 sowie IL-13). Insbesondere können Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 und IL-6 die Osteoblasten hemmen sowie die Osteoklastenaktivität fördern (Chiappetta und Gruber 2006). Unter den Schlüsselmediatoren ist Histamin am häufigsten und vielleicht am wichtigsten. Hier wurden stimulierende Effekte auf Osteoklasten und ihre Vorläufer sowohl autokrin als auch parakrin nachgewiesen (Galli und Tsai 2008). In einem Mausmodell wurde der Einfluss des Histamins auf das Knochenremodeling histologisch untersucht. Dabei ergab sich eine reduzierte Osteoklastenzahl mit einer erhöhten Knochenbildung. Die weiterhin erforderliche Rolle des Histamins für das Knochenremodeling wurde in einer Knockout-Mausmodell-Studie für Histidin-Decarboxylase bewiesen. Histologische Untersuchungen bei diesen Mäusen zeigten eine reduzierte Osteoklastenzahl, einhergehend mit einer erniedrigten Knochenneubildung (Biosse-Duplan et al. 2009). Weiterhin konnte der Zusammenhang zwischen Histamin-Metaboliten und dem Risiko für eine osteoporoseassoziierte Fraktur gezeigt werden (van der Veer et al. 2012). Interessanterweise konnten gerade die Vorläuferzellen der Osteoklasten als die Hauptquelle von Histamin identifiziert werden. Damit gibt es sowohl einen direkten Einfluss von Osteoklasten auf die Knochenresorption als auch einen indirekten Weg, der über das RANK/RANKL-(Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta Ligand)-System und Osteoblasten vermittelt wird (Chiappetta und Gruber 2006). In einigen In-vivo-Studien wurden Daten erhoben, die darauf hinweisen, dass knochenschützende Wirkungen der Antagonisten der H1- und H2-Rezeptoren möglich sind (Hadzijušević et al. 2010). Einige Autoren berichten über eine Zunahme von Osteoprotegerin (OPG) und der RANKL-Synthese bei Mastozytosepatienten, was auf eine Beteiligung des RANK/RANKL/OPG-Systems bei der mastozytoseassoziierten Osteoporose (MAO) hindeutet (Rabenhorst et al. 2013). Der systematische Knochenumbau kann durch die Verwendung von Knochenumbauparametern wie z. B. der knochenzellspezifischen Alkalischen Phosphatase (BAP) oder des C-terminalen Telopeptids (CTX) beschrieben werden. Bei Patienten mit Osteoporose können die Knochenumsatzmarker sowohl erhöht als auch erniedrigt oder im Bereich der Norm gefunden werden. Keiner der untersuchten Knochenumsatzmarker bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose konnte im Hinblick auf Wirbelkörperfrakturen eine prädiktive Aussage ermöglichen (Rossini et al. 2016). In einer kürzlich veröffentlichten Longitudinal-Studie wurden erhöhte Werte des Serum-CTX als möglicher Risikofaktor für zukünftige geringtraumatische Frakturen bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose gewertet (van der Veer et al. 2014). Die CTX-Werte bei Patienten mit einer aggressiven systemischen Mastozytose waren im Vergleich zur kutanen bzw. indolenten systemischen Form deutlich höher und korrelierten signifikant mit dem Serum-Tryptase-Spiegel (Guillaume et al. 2013). Nach entsprechenden Studien korreliert der Serum-Tryptase-Spiegel bei Patienten mit einer indolenten



systemischen Mastozytose signifikant mit dem BAP-Serumspiegel (Rossini et al. 2014). Der BAP-Serumspiegel und eine sehr hohe Serum-Tryptase-Konzentration können andererseits auch mit einer diffusen Osteosklerose assoziiert sein (Rossini et al. 2011). Diese Korrelationen zwischen der Serumtryptase und den Serumspiegeln der Knochenumbaumarker unterstreichen die Bedeutung eines Zusammenhangs zwischen dem Knochenumbau und der Anzahl der Mastzellen.

#### **1.2.4 Klinisches Bild bei Mastozytose und mastozytoseassoziiierter Osteoporose**

Die systemische Mastozytose sollte als eine mögliche Differentialdiagnose bei allen prämenopausalen Frauen mit einer besonders schweren und schmerzhaften Verlaufsform einer Osteoporose sowie multiplen Frakturen in kurzen Zeitabständen in Erwägung gezogen werden. Bei Männern im mittleren Lebensalter mit gering- bis atraumatischer Fraktur und besonders schmerzhaftem, rasch progredientem Verlauf sollte ebenfalls an das Vorliegen einer Mastozytose gedacht werden. Dies gilt ebenfalls bei einer erheblich verminderten Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit Verdacht auf das Vorliegen einer sekundären Osteoporose.

Dermatologisch ist in den meisten Fällen die Diagnose einer Mastozytose aufgrund ihrer typischen Hautläsionen relativ einfach zu stellen. Es besteht eine Urticaria pigmentosa, die durch symmetrisch verteilte, etwa 0,5 cm große, rot-braune Papeln gekennzeichnet ist. Gleichzeitig besteht oft ein Erythem mit Quaddeln und durch Pruritus bedingte Kratzartefakte (Darier-Zeichen). Schwierig wird es in den Fällen, in denen keine Hautbeteiligung vorliegt. Dieses ist, je nach Studie, in bis zu 50 % der Patienten der Fall (Rossini et al. 2016).

Unabhängig von den oben beschriebenen charakteristischen Hautmanifestationen sollte auch an eine Mastozytose gedacht werden, wenn rezidivierende Anaphylaxien beim Patienten auftreten. Diese Anaphylaxien können entweder spontan oder als Reaktion auf unterschiedliche Reize, wie z. B. Insektenstiche, Nahrungsmittel, Kälte- und/oder Hitzeexposition, Drogen oder Alkohol auftreten. Gelegentlich zeigen sich Anaphylaxien in diesem Fall auch als Reaktion auf emotionalen Stress.

Andere klinische Symptome, die auf die Freisetzung von Mediatoren der Mastzellen zurückzuführen sind, umfassen Gesichtsrötung, Pruritus, Herzklopfen, Schwindel, Episoden von Hypotonien bis hin zu Synkopen sowie Angioödeme und Atembeschwerden. Bei Infiltrationen der Mastzellen im Magen- und Darmbereich können typischerweise abdominelle Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle auftreten. Weiterhin sind auch

unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwitzen, allgemeine Müdigkeit, diffuse Arthralgien und Myalgien sowie Ängste und Depressionen möglich (Valent et al. 2014).

### 1.2.5 Diagnostik der Mastozytose

In vielen Fällen können sich eine sog. idiopathische Osteoporose oder geringtraumatische Wirbelkörperfrakturen als einzige klinische Hinweise auf eine Mastozytose, auch ohne das Vorhandensein von Triggerfaktoren für eine Anaphylaxie, darstellen. In diesen Fällen wird die Bestimmung der Serumtryptase als Screening-Instrument bei Verdacht auf das Vorliegen einer Mastozytose empfohlen. Allerdings ist ein erhöhter Tryptasespiegel nicht pathognomonisch für eine systemische Mastozytose und auch eine Serumtryptase im Normbereich kann die Diagnose einer systemischen Mastozytose nicht ausschließen. Die endgültige Stellung der Diagnose einer systemischen Mastozytose erfordert entsprechend der WHO-Klassifikation das Vorliegen von mindestens einem Haupt- und einem Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose (Modifiziert nach Valent et al. 2001).

Hauptkriterium	Histologisch nachgewiesene, dichte, multifokale Mastzellinfiltrate (Mastzellansammlungen von 15 oder mehr Zellen) in Schnitten des Knochenmarks. Zusätzlich zählt auch der Befall eines oder mehrerer extrakutaner Organe nach positiver Tryptasefärbung als Hauptkriterium.
Nebenkriterien	Mehr als 25 % der Infiltratmastzellen in Schnitten des Knochenmarks oder eines anderen extrakutanen Organs sind spindelförmig oder weisen eine atypische Morphologie auf.  Nachweis einer KIT-Punktmutation in Kodon 816 im Blut, Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ.  Koexpression von KIT mit CD2 und/oder CD25 im Blut, Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ.  Gesamt-Tryptasewert im Serum dauerhaft > 20 mg/l.

Deshalb wird auch empfohlen im Knochenmarksausstrich eine Tryptasefärbung durchzuführen sowie gegebenenfalls auch eine zytometrische Analyse oder eine molekularbiologische Untersuchung zur Erfassung der KIT D816V Mutationen zu veranlassen. Die Knochenbeteiligung bei systemischer Mastozytose kann mit einem sehr vielfältigen klinischen Bild verknüpft sein. Dieses kann über eine Osteoporose bis hin zur Osteosklerose reichen.

Nachdem die Diagnose einer systemischen Mastozytose gestellt worden ist, sollte eine Reihe von Staging-Untersuchungen veranlasst werden. Hierzu zählen die Bestimmung der Knochenumbauparameter, die Messung des Knochenmineralsalzgehaltes mittels DXA sowie bei entsprechenden Beschwerden auch Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule jeweils in zwei Ebenen. Die Bedeutung der Knochenumsatzparameter im klinischen Alltag ist unsicher. Hohe Spiegel der Umsatzparameter sind verdächtig für das Vorliegen einer Knochenbeteiligung. Bei diffusen, beziehungsweise unklaren Knochenschmerzen, kann auch die Durchführung einer Knochenszintigraphie sinnvoll sein (Chen et al. 1994). Die Sensitivität und Spezifität einer Knochendichtemessung im Hinblick auf die Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen ist bei einer systemischen Mastozytose eingeschränkt (Rossini et al. 2014). Dies ist möglicherweise auf das Vorliegen von lokalen Mastzellherden oder anderen Knochenbeteiligungen zurückzuführen. Ansonsten können Knochendichtemessungen in jährlichen Abständen zur Verlaufskontrolle sinnvoll sein.

### **1.2.6 Therapie der mastozytoseassoziierten Osteoporose**

Aus der Pathophysiologie der systemischen Mastozytose lässt sich ableiten, dass die Knochenbeteiligung überwiegend durch eine Knochenresorption gekennzeichnet ist. Diese wird durch Osteoklasten vermittelt. Wie oben beschrieben, gibt es mehrere Möglichkeiten, wie diese Zellen stimuliert werden könnten. Deshalb ist es naheliegend eine antiresorptive Therapie der Osteoporose mit Bisphosphonaten in Erwägung zu ziehen. Bereits in kleinen Therapiestudien konnte durch eine Behandlung mit Bisphosphonaten eine Zunahme der Knochendichte an der LWS und zu einem geringeren Teil auch am Schenkelhals erreicht werden (Barete et al. 2010). Die erste Studie wurde durch Cundy et al. (1987) durchgeführt und zeigte eine Reduktion der Knochenumsatzmarker durch Clodronat. Zehn Jahre später veröffentlichten Marshall et al. (1997) eine kleine Fallserie mit drei Patienten, die durch eine jährliche intravenöse Pamidronatgabe einen positiven Effekt auf die Knochendichte der LWS zeigte. Dieses Ergebnis wurde durch Brumsen et al. (2002) bestätigt. Weiterhin wurde bei vielen Patienten mit einer systemischen Mastozytose und erheblichen Knochenschmerzen nach Einleitung einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine deutliche Linderung der Beschwerden beschrieben

(Escribano et al. 2006). Aufgrund der schlechten Compliance mit oralen Bisphosphonaten hat sich in neuester Zeit die intravenöse Gabe von Zoledronat durchgesetzt (Rossini et al. 2014). In Form einer Infusion einmal pro Jahr wird Zoledronat auch bei postmenopausalen Frauen und glukokortikoidinduzierter Osteoporose eingesetzt. In einer höheren Dosis von 4 mg pro Monat kann es auch auf onkologischem Gebiet zur Behandlung von Knochenmetastasen und dem multiplen Myelom hilfreich sein. Bei postmenopausaler Osteoporose beispielsweise kann die Wirkung einer Therapie mit 5 mg Zoledronat jährlich bis zu drei Jahren anhalten (Reid et al. 2013). Die typische mastozytoseassoziierte Osteoporose ist vergleichbar mit dem klinischen Bild der postmenopausalen Osteoporose. Deshalb empfehlen Rossini et al. (2016) die Art und Weise der Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose in Anlehnung an die Empfehlung zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose mit 5 mg Zoledronat i.v. jährlich durchzuführen. Ähnliches gilt für die Supplementation für Kalzium und Vitamin D. Bei besonders aggressiven Verlaufsformen der systemischen Mastozytose stellt die Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz dar (Verstovsek 2013).

### 1.3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war die retrospektive Datenanalyse von Patienten mit einer sekundären Osteoporose aufgrund einer systemischen Mastozytose. Die Selektion der Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, erfolgte anhand des Knochenbiopsiefundes. Dabei stand die Auswertung der Osteoporose bei einer systemischen Mastozytose vor dem Hintergrund folgender Fragestellungen im Fokus:

Es wurde die Häufigkeit der Diagnose einer mastozytoseassoziierten Osteoporose in den durchgeführten Beckenkammbiopsien ermittelt. Die Indikation für eine Beckenkammbiopsie wurde in der Klinik bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer sekundären Osteoporose gestellt. Gleichsam erfolgte durch die Datenerhebung die Erläuterung der Frage, ob von einer generellen Wirksamkeit der Bisphosphonate bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität bei einer mastozytoseassoziierten Osteoporose auszugehen ist. Es wurde ebenfalls untersucht, ob Bisphosphonate bei mastozytoseassoziiierter Osteoporose die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen beeinflussen und welche Rolle Knochenbiopsien in der Diagnose der systemischen Mastozytose spielen. Sowohl Knochenumsatzparameter als auch die Knochendichtemessungen in den Verlaufskontrollen der Therapie mit Bisphosphonaten bei mastozytoseassoziiierter Osteoporose wurden in dieser Arbeit ausgewertet.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten von Patienten, die sich zur stationären Rehabilitation bei Osteoporose in der Klinik „Der Fürstenhof“ in Bad Pyrmont über drei Wochen aufhielten und bei denen zur weiteren diagnostischen Abklärung ihrer Osteoporose eine Knochenbiopsie durchgeführt wurde.

### **2.2 Rekrutierung der Patienten**

#### **2.2.1 Anzahl der Patienten und Studiendauer**

Die in dieser Studie im Rahmen des stationären Heilverfahrens erhobenen Daten wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren (2005 bis 2015) gesammelt und archiviert. In diesem Zeitraum wurden 1374 Knochenbiopsien bei Patienten durchgeführt. Bei 43 der durchgeführten Biopsien wurde eine Mastozytose diagnostiziert. Ein Antrag auf ein Votum durch die Ethikkommission musste bei dieser Arbeit, einer retrospektiven epidemiologischen Studie ohne personenbezogene Daten, nicht gestellt werden. Dies ist vergleichbar dokumentiert in der Dissertation „Osteoporose bei Mastozytose – Zusammenfassung universitätsmedizinischer Daten“ (Reid 2015).

#### **2.2.2 Auswahl der Patienten**

Für die Auswertung wurden die Daten von denjenigen Patienten verwendet, bei denen im Rahmen der durchgeführten Knochenbiopsie eine systemische Mastozytose festgestellt wurde. Die Daten wurden aus den jeweiligen Patientenakten entnommen.

## 2.3 Individuell erhobene Untersuchungsparameter

### 2.3.1 Anamnese

Bei der zu Beginn des stationären Heilverfahrens in der Klinik “Der Fürstenhof“ durchgeführten Anamnese wurden sowohl Fragen zu aktuellen Beschwerden, Vorerkrankungen, Lebensgewohnheiten, medikamentöser Vorbehandlung als auch bzgl. Risikofaktoren einer Osteoporose und osteoporoseassoziiierter Frakturen gestellt. Bei Frauen erfolgte zusätzlich eine gynäkologische Anamnese. Die Erhebung der Risikofaktoren wurde entsprechend der DVO-Leitlinie zur Diagnostik, Behandlung und Therapie einer Osteoporose 2017 und den Vorgängerversionen dieser Leitlinie durchgeführt (DVO 2017). Die meisten Patienten stellten sich einmal jährlich in der Sprechstunde des ärztlichen Leiters Herrn Prof. Minne vor. Dabei wurde eine ausführliche laborchemische Abklärung durchgeführt. Zusätzlich wiederholte ein Großteil der Patienten entsprechend den gesetzlichen Vorgaben das stationäre Heilverfahren nach drei Jahren. Auch während dieses stationären Aufenthaltes wurden relevante Daten gesammelt und dokumentiert.

Im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Mastozytose wurden insbesondere weiterhin abgefragt:

Tabelle 6: Mögliche Symptome einer Mastozytose

Anaphylaktische Reaktion oder Unverträglichkeit nach Genuss von Nahrungsmitteln sowie Einnahme von Medikamenten und/oder Insektenstichen
Hautveränderungen im Sinne einer kutanen Ausprägung einer Mastozytose wie z. B. Urticaria pigmentosa, Juckreiz der Haut, „Flush“-Symptomatik
Kreislaufbeschwerden
Gastrointestinale Beschwerden wie gastroösophagealer Reflux und Durchfall
Kopf-, Gelenk- und Knochenschmerzen

### 2.3.2 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung wurden Körpergröße, Verlust der Körpergröße seit dem 25. Lebensjahr, Gewicht und Blutdruck bestimmt. Nach der Neutral-Null-Methode wurde die Beweglichkeit der großen Körpergelenke ermittelt. Weiterhin wurden Körperhaltung im Stehen, Klopfschmerzhaftigkeit über den Dornfortsätzen der Wirbelsäule sowie Fehlhaltungen und Einschränkungen der Mobilität der Wirbelsäule untersucht. Klinisch internistisch wurden im Bereich des Abdomens Untersuchungen im Hinblick auf Abwehrspannung und Vergrößerung von Leber und Milz durchgeführt. Aus endokrinologischer Sicht wurden die Größe der Schilddrüse und ihre Schluckverschieblichkeit untersucht. Bei Männern wurden die Größe der Hoden mittels Orchidometer nach Prader ermittelt und die Behaarung des gesamten Integuments beurteilt.

### 2.3.3 Bildgebende Diagnostik und knochenhistologische Untersuchungen

#### 2.3.3.1 Laborparameter

Im Rahmen der Diagnostik wurde den Patienten Blut für verschiedene Untersuchungen abgenommen, die im Folgenden beschrieben werden:

Tabelle 7: Laborparameter

Allgemeine Laborparameter	Blutbild, Differentialblutbild, Entzündungsparameter (CRP, BSG) und klinische Chemie (Kreatinin im Serum, Gesamtprotein im Serum, Albumin, Anorganisches Phosphat, Kalzium im Serum, AST, ALT, Alkalische Phosphatase, GGT)
Hormonanalytik	Intaktes Parathormon, 25-Hydroxyvitamin D3
Parameter des Knochenstoffwechsels	Knochenaufbau (Alkalische Phosphatase) und Knochenabbau (Desoxypyridinoline im Morgen-Spot-Urin)

C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)

### 2.3.3.2 Bildgebende Diagnostik

Bei fehlenden Vorbefunden und zutreffender Indikation wurde zusätzlich folgende apparative Diagnostik in der Klinik ‘‘Der Fürstenhof‘‘ durchgeführt:

Tabelle 8: Apparative Diagnostik

Knochendichtemessung	DXA-Messung am rechten Femur und an der unteren LWS (L1-L4)
Röntgen	Bildgebung der Wirbelsäule (BWS und LWS jeweils in zwei Ebenen) und peripherer Knochen bei lokalen Beschwerden

Dual x-ray absorptiometry (DXA), Lendenwirbelsäule (LWS), Brustwirbelsäule (BWS)

### 2.3.3.3 Knochenhistologische Untersuchung mittels Knochenmarksbiopsie

Nach lokaler Hautanästhesie mittels Xylocain 5 % erfolgte im Bereich der Spina iliaca anterior superior am Tuberculum iliacum ein 2 cm langer Hautschnitt. Danach wurde mit einer Schere das umliegende Muskel- und Unterhautfettgewebe gespreizt und dadurch die Knochenoberfläche freigelegt. Dann erfolgte mittels einer Hohlnadel, die in den Knochen eingedreht wurde und an deren Ende sich ein Konus befand, die Entnahme eines etwa 8 mm langen Biopsiezylinders. Dieser wurde nach der Entnahme in Formalin eingelegt. Der Verschluss der Wunde erfolgte durch eine Hautnaht, die in aller Regel nach 14 Tagen ohne Komplikationen entfernt werden konnte. Die weitere histologische Untersuchung erfolgte am unentkalkten



Schnittpräparat nach Goldner-Färbung und immunhistochemischer Antitryptasefärbung. Die Diagnose einer systemischen Mastozytose erfolgte beim Vorliegen von Mastzellaggregaten von mehr als 15 Zellen und/oder perivaskulär angeordneten fusiformen Zellformationen, die mehrere hundert Zellen umfassen können (Molderings et al. 2005).

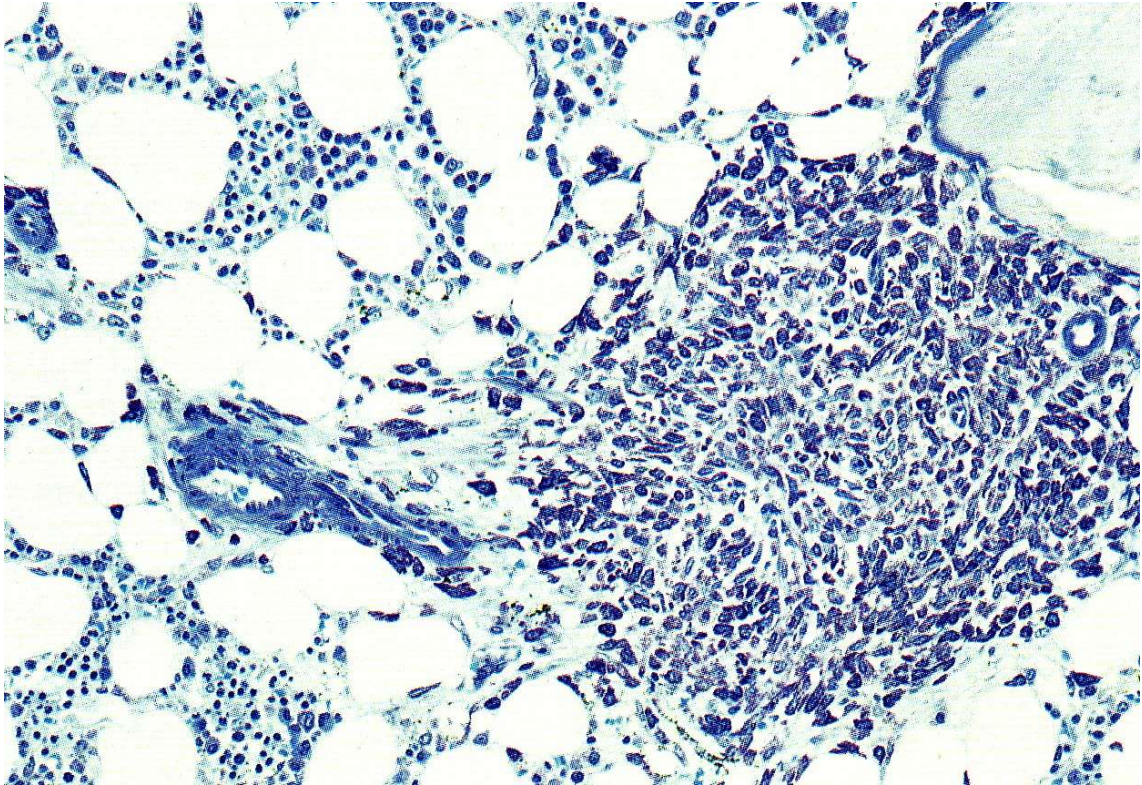


Abbildung 1: Histologie mit perivaskulären Mastzellen (Pollähne et al. 2003). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Urban & Vogel Verlags

## 2.4 Biochemische Analysemethoden

Die folgenden Parameter wurden durch das Labor Dr. Stibbe und Partner, Bad Pyrmont/Hannover nach den dort üblichen Standardmethoden ermittelt:

Tabelle 9: Standardmethodik der Laboranalyse

Labortestverfahren	Parameter
Roche, ECLIA	Intaktes Parathormon, 25-OH-Vitamin D, TSH basal
CLIA	25-OH-Vitamin D
Roche, ELISA	Desoxypyridinoline i.U./Kreat.

Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA), thyroideastimulierendes Hormon (TSH), Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Tabelle 10: Normwerte der im Rahmen der Studie untersuchten Laborwerte

Messgröße	Referenzwert	Einheit
Calcium	2,15-2,58	mmol/l
Phosphat	2,5-5,0	mg/dl
Kreatinin	< 1,2	mg/dl
GFR (MDRD-Formel)	> 64	ml/min
GGT	< 60	U/l
alk. Phosphatase	40-129	U/l
BSG 1. Stunde	< 10	Mm
TSH, basal (ECLIA)	0,27-4,20	mU/l
Leukozyten	4,0-9,0	G/l
Erythrozyten	3,9-5,3	T/l
Hämoglobin	12,0-16,0	g/dl
Thrombozyten	152-396	G/l
Desoxypyridinolin i.U./Kreat. (ELISA)	8,4-19,7	µg/g Krea
25-OH-Vitamin D (ECLIA, CLIA)	Circannuale 2,5-97,5; Perz.: 13- 118	nmol/l
Parathormon, intakt (ECLIA)	16-65	ng/l

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), modification of diet in renal disease (MDRD), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG), thyroideastimulierendes Hormon (TSH), Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)

## 2.5 Osteodensitometrie

Die Bestimmung des Knochenmineralsalzgehaltes erfolgte durch die international anerkannte und standardisierte Methode der Dual-energy-X-ray-Absorptiometry (DXA). Die Messung erfolgte in der Klinik "Der Fürstenhof" mit dem Gerät Hologic QDR 2000 (Hologic Inc., Waltham, MA, USA).

### **2.5.1 Messprinzip**

Die Knochendichtemessung mittels DXA erlaubt eine Berechnung des Knochenmineralsalzgehaltes in Gramm pro Quadratcentimeter. Dabei wird Gadolinium 153 als Radionuklidquelle benutzt, wobei zwei Energiemaxima die Bestimmung des Knochenmineralsalzgehalts auch an Messorten erlauben, die ungleichmäßig von Weichgewebe umgeben sind. Dadurch werden Messungen der LWS, der Hüfte, des Unterarms sowie des Ganzkörpers möglich. Bei der DXA-Technik ersetzt eine Röntgenröhre die in früheren Geräten eingesetzte Photonenquelle. Der hierdurch erhöhte Photonenfluss verbessert die Präzision der Methode und die Randauflösung. In zahlreichen prospektiven klinischen Studien wurde sie dazu eingesetzt, Frakturrisiken zu erkennen.

### **2.5.2 Dosis und Strahlenbelastung**

Unter Einhaltung der vorgegebenen Betriebsbedingungen ist beim Einsatz des Hologic QDR 2000 die Strahlenbelastung mit etwa 0,02-0,05 mSv gering. Die Jahresdosis für Mitarbeiter liegt im Bereich von 0,3 mSv. Zum Vergleich beträgt die Strahlenexposition einer lateralen Röntgenaufnahme der LWS 0,7 mSv (Kalender 1991).

### **2.5.3 Durchführung der Messung**

Um die jeweiligen zu untersuchenden Abschnitte optimal zu messen, wurde der Patient entsprechend einer von der Firma Hologic zur Verfügung gestellten Anleitung auf den Tisch des Gerätes gelegt. Die in dieser Studie durchgeführten Messungen betrafen den ersten bis vierten Lendenwirbel und die Hüfte („Total“ und „Femurhals“). In Abhängigkeit von Gerät, Messort und funktioneller Beweglichkeit des Patienten dauerte eine Untersuchung 10 bis 15 Minuten.

### **2.5.4 Referenzdaten**

Die bei der Untersuchung ermittelten Daten wurden mit Referenzdaten verglichen. Dabei stammen die Referenzdaten des Gerätes der Firma Hologic aus ca. 10.000 Referenzmessungen gesunder Männer und Frauen, wie sie im Rahmen der NHANES-II-Studie (Nationale bevölkerungsbezogene Untersuchung in den USA zur Überprüfung des Gesundheitszustandes der nordamerikanischen Bevölkerung) erhoben wurden.

### 2.5.5 T-Score und Z-Score

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Messungen der Knochendichte bei verschiedenen Messgeräten und unterschiedlichem Alter der Patienten wurden der T-Score und der Z-Score eingeführt. Dabei bezieht sich der T-Score auf den Mittelwert eines Vergleichskollektivs gesunder 30-jähriger Patienten gleichen Geschlechts. Der Z-Score hingegen umfasst gleichaltrige gesunde Personen von gleichem Geschlecht. Da bekanntermaßen die Knochendichte mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich abnimmt, hat sich international der T-Score als entscheidender Vergleichsmaßstab durchgesetzt. So beruht beispielsweise die Diagnose einer Osteoporose entsprechend einer WHO-Definition von 1994 auf einem T-Score  $< -2,5$ . Dementsprechend wurden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse der Knochendichtemessungen in Bezug auf den T-Score ausgewertet.

## 2.6 Suche der Akten

Die im Rahmen dieser retrospektiven Studie gewonnenen Daten stammen aus dem Archiv der Klinik "Der Fürstenhof" in Bad Pyrmont. Es wurden alle Knochenbiopsien von 2005 bis 2015 entsprechend des Biopsieregisters nach der Diagnose einer systemischen Mastozytose durchgesehen. Hierbei wurden insgesamt 1374 Knochenbiopsien durchgeführt und bei 43 Patienten konnte histologisch eine systemische Mastozytose diagnostiziert werden. Nach einer ausführlichen Durchsicht der Akten wurden die gewonnenen Daten in einer Excel-Tabelle in dem Programm Office 2000 der Firma Microsoft eingefügt. Dabei wurde jedem Patienten zur Anonymisierung eine Nummer zugeteilt (1-43). Somit konnten der Name und das Geburtsdatum mit der jeweiligen Patientennummer für Dritte verschlüsselt werden. Auf die wichtigsten Daten dieser Studie und deren Codierung wird im Folgenden ausführlich eingegangen.

### 2.6.1 Alter und Geschlecht

Es wurde das Lebensalter des jeweiligen Patienten in Jahren bei Erstdiagnose einer Osteoporose sowie das Alter bei der Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose erfasst; zusätzlich noch die Differenz zwischen der Erstdiagnose Osteoporose und der Erstdiagnose der systemischen Mastozytose in Monaten. Das Geschlecht wurde wie folgt verschlüsselt: 0 = weiblich; 1 = männlich.

### 2.6.2 Größe, Gewicht, BMI

Die Körpergröße im Alter von 25 Jahren (Größe im Personalausweis), der Körpergrößenverlust und die Körpergröße bei Erstdiagnose systemische Mastozytose wurden in Zentimetern (cm) angegeben. Das Körpergewicht in Kilogramm (kg). Der Body Mass Index (BMI) wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Körpergröße}^2},$$

die Angabe des Gewichtes erfolgte in Kilogramm, die Größe wurde in Metern angegeben.

### 2.6.3 Laborparameter

Die Laborparameter der jeweiligen Patientenakten wurden in die oben erwähnte Excel-Tabelle eingetragen.

### 2.6.4 Messparameter der Knochendichte

Die DXA-Werte wurden ebenfalls in die Excel-Tabelle eingefügt. Es wurden jeweils die Knochendichtewerte der LWS-Gesamt, der Hüfte „Neck“ und der Hüfte „Total“, getrennt niedergeschrieben. Erfasst wurde der Knochenmineralgehalt in g/cm<sup>2</sup> und als T-Score.

### 2.6.5 Frakturen

Wirbelkörperfrakturen, die Patienten bei der Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose aufwiesen (nur radiologisch verifizierte Frakturen), wurden numerisch erfasst. Periphere Frakturen (distale Radiusfraktur und Femurfraktur) wurden getrennt verschlüsselt nach 0 = „keine Fraktur“, 1 = „Fraktur“.

### 2.6.6 Symptome der Mastozytose

Hatten Patienten eine Hautbeteiligung (Urticaria pigmentosa) wurde diese mit 1 = „mit Hautbeteiligung“ und 0 = „ohne Hautbeteiligung“ in die Excel-Tabelle eingetragen. Siehe Abbildung 2.



Abbildung 2: Beispielbilder Urticaria pigmentosa (Pollähne et al. 2003). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Urban & Vogel Verlags.

### 2.6.7 Begleiterkrankungen

Weitere Begleiterkrankungen wurden folgendermaßen in der Tabelle anonymisiert und eingetragen: 1 = „kardiovaskuläre Erkrankungen“ (KHK, art. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Apoplex); 2 = „Fettstoffwechselstörungen/Diabetes mellitus“; 3 = „chronische Polyarthrit, Polyarthrose“; 4 = „Morbus Parkinson“, „andere neurodegenerative Erkrankungen mit Sturzrisiko“; 5 = „Niereninsuffizienz“.

### 2.6.8 Variabler Teil

Für diesen Abschnitt wurden folgende Parameter (siehe auch Tabelle 7 und 8) bei erneuter Wiedervorstellung zunächst nach zwei Jahren und danach in jährlichen Abständen erfasst.

Tabelle 11: Laborverlaufsparmeter

Messgröße	Normwerte	Einheit
Calcium	2,15-2,58	mmol/l
Phosphat	2,5-5,0	mg/dl
Kreatinin	< 1,2	mg/dl
GFR (MDRD-Formel)	> 64	ml/min
GGT	< 60	U/l
alk. Phosphatase	40-129	U/l
Leukozyten	4,0-9,0	G/l
Erythrozyten	3,9-5,3	T/l
Hämoglobin	12,0-16,0	g/dl
Thrombozyten	152-396	G/l
Knochen-AP-Isoenzym	< 68 U/l	U/l
Desoxypyridinolin i.U./Kreat.	8,4-19,7	µg/g Krea

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), modification of diet in renal disease (MDRD), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase (alk.), alkalische Phosphatase (AP), im Urin (i.U.)



Tabelle 12: Knochendichteverlaufparameter

Messgröße	Normwerte	Einheit
Knochendichte LWS Gesamt	> -1,0	T-Score
Knochendichte Hüfte „Neck“	> -1,0	T-Score
Knochendichte Hüfte „Total“	> -1,0	T-Score

Lendenwirbelsäule (LWS)

Alle Teilnehmer erhielten eine spezifische osteologische Therapie mittels Zoledronat 5 mg alle zwölf Monate sowie eine Basis-Therapie (800 I.E. Vit. D pro Tag, 1200 mg Calcium pro Tag). Die Verlaufskontrollen wurden bis zu sechs Jahre lang durchgeführt.

### 2.6.9 Statistische Analysen

Da nicht in allen Fällen, aufgrund der geringen Fallzahl, von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde anstatt des üblichen Student-t-Test der verteilungsunabhängige U-Test nach Mann-Whitney verwandt. Die Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm von Office-Excel. Als statistisch signifikant wurde  $\alpha < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenrekrutierung

Insgesamt konnten 43 Patienten in diese Studie aufgenommen werden. Die Daten stammen alle aus der Klinik „Der Fürstenhof“ in Bad Pyrmont. Die Patienten ließen sich im Rahmen einer stationären Rehabilitation aufgrund von Osteoporose behandeln.

#### 3.2 Patientencharakterisierung

##### 3.2.1 Grundgesamtheit der im Beobachtungszeitraum zwischen 2005 und 2015 durchgeführten Knochenbiopsien

Tabelle 13: Anzahl der Knochenbiopsien

	Frauen	Männer	Gesamt
Anzahl der Knochenbiopsien	959	415	1374
Mastozytosen	19	24	43
Prozentualer Anteil (%)	1,98	5,78	3,13

##### 3.2.2 Basisdaten und Alter

Die Geschlechterverteilung in dieser Studie betrug nahezu 1:1. Es konnten 19 Frauen und 24 Männer eingeschlossen werden. Das Alter bei der Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose lag bei den Frauen zwischen 39 und 76 Jahren, bei den Männern zwischen 30 und 76 Jahren. In den folgenden Tabellen werden die Daten über das Alter bei Erstdiagnose einer Osteoporose und der Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose dargestellt. Weiterhin werden die Basisdaten tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 14: Alter der Patienten bei Erstdiagnose „Osteoporose“

Alter	Frauen n = 19		Männer n = 24		Gesamt n = 43	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter	52,89	± 9,81	51	± 13,46	51,84	± 11,89

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl der Personen (n)

Tabelle 15: Alter der Patienten bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“

Alter	Frauen n = 19		Männer n = 24		Gesamt n = 43	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter	57,37	± 11,75	54,38	± 12,33	55,69	± 12,03

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl der Personen (n)

Tabelle 16: Baseline-Charakteristika der Patienten bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“

Basisdaten	Frauen n = 19		Männer n = 24		Gesamt n = 43	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Größe bei ED „Mastozytose“ in cm	161,9	± 8,0	177,4	± 7,7	170,6	± 11,0
Gewicht in kg	66,6	± 16,5	87,4	± 13,7	78,2	± 18,4
BMI	25,5	± 5,2	28,2	± 4,1	26,9	± 4,7

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl der Personen (n), Erstdiagnose (ED)

### 3.2.3 Körpergrößenverlust bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose bei Frauen und Männern

Der Größenverlust wurde im Zusammenhang mit dem 25. Lebensjahr entsprechend der Passgröße erfragt bzw. gemessen. Im Folgenden ist dies tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 17: Körpergrößenverlust bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ bei Frauen und Männern

	Frauen = 19		Männer = 24		Statistik
	MW	SD	MW	SD	
Körpergrößenverlust in cm bei ED „Mastozytose“ vs 25. Lebensjahr	5,3	± 4,3	3,7	± 5,2	p = 0,41

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl der Patienten (n), Erstdiagnose (ED)

### 3.2.4 Rauchen

In dieser Studie, die insgesamt 43 Patienten umfasst, gab es unter den Frauen neun Raucherinnen (47,37 %) und unter den Männern zehn Raucher (41,67 %).

### 3.2.5 Hautbeteiligung bei systemischer Mastozytose

Bei dieser Studie hatten insgesamt 14 der 43 Patienten (32,56 %) eine histologisch gesicherte Urticaria pigmentosa. Bei den Frauen hatten drei Patientinnen (15,79 %) und bei den Männern elf Patienten (45,83 %) eine gesicherte Hautbeteiligung.

### 3.2.6 Laborwerte bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose

Die initialen Laborparameter, die in dieser Studie bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose bestimmt wurden, sind in den folgenden Tabellen (Tabelle 18 und 19) aufgeführt. Bis auf die Desoxypyridinolinausscheidung im Morgen-Spot-Urin waren alle Laborparameter im Normbereich.

Tabelle 18: Laborparameter bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ bei Frauen n = 19

Laborparameter	Normwerte	Mittelwert der Patienten	Standardabweichung
Erythrozyten (T/l)	3,9-5,3	4,4	± 0,5
Hämoglobin (g/dl)	12,0-16,0	13,5	± 1,1
Thrombozyten (G/l)	152-396	253	± 61,0
Leukozyten (G/l)	4,0-9,0	6,38	± 1,99
Calcium (mmol/L)	2,15-2,58	2,45	± 0,23
Phosphat (mg/dl)	2,5-5,0	3,8	± 0,5
GFR (ml/min) (MDRD-Formel)	> 64	97,4	± 20,9
alk. Phosphatase (U/l)	40-129	96,2	± 57,0
DPD i.U./Krea (µg/g Krea)	prämenopausal: 11,0-27,0  postmenopausal: 11,0–34,7	42,7	± 36,9
Parathormon, intakt (ng/l)	16-65	28,7	± 9,9
25-OH-Vitamin D (nmol/l)	circannuale 2,5-97,5 Perz.: 13-118	66,2	± 32,3
Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	0,7	± 0,2
GGT (U/l)	< 60	22,8	± 10,7
BSG 1. Stunde (mm)	< 20	11,1	± 6,0
TSH basal (mU/l)	0,3-4,0	1,6	± 0,7

Anzahl der Patienten (n), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), modification of diet in renal disease (MDRD Formel), alkalische Phosphatase (alk. Phosphatase), Desoxypyridinoline im Urin pro Kreatinin-Wert (DPD i.U./Krea), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), thyroideastimulierendes Hormon (TSH)

Tabelle 19: Laborparameter bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“ bei Männern n = 24

Laborparameter	Normwerte	Mittelwert der Patienten	Standartabweichung
Erythrozyten (T/l)	3,9-5,3	4,8	± 0,4
Hämoglobin (g/dl)	12,0-16,0	14,9	± 1,1
Thrombozyten (G/l)	152-396	256	± 74
Leukozyten (G/l)	4,0-9,0	7,34	± 1,8
Calcium (mmol/L)	2,15-2,58	2,33	± 0,13
Phosphat (mg/dl)	2,5-5,0	4,5	± 3,8
GFR (ml/min) (MDRD-Formel)	> 64	99,5	± 19,5
alk. Phosphatase (U/l)	40-129	82,7	± 31,6
DPD i.U./Krea (µg/g Krea)*	8,4-19,7	23,4	± 15,6
Parathormon, intakt (ng/l)	16-65	31,8	± 19,2
25-OH-Vitamin D (nmol/l)	circannuale 2,5- 97,5 Perz.: 13- 118	70,1	± 31,4
Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	0,9	± 0,1
GGT (U/l)	< 60	35,3	± 24,0
BSG 1. Stunde (mm)	< 15	8,8	± 6,8
TSH basal (mU/l)	0,3-4,0	1,7	± 1,0

Anzahl der Patienten (n), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), modification of diet in renal disease (MDRD Formel), alkalische Phosphatase (alk. Phosphatase), Desoxypyridinoline im Urin pro Kreatinin-Wert (DPD i.U./Krea), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), thyroideastimulierendes Hormon (TSH)

### 3.2.7 Knochendichte bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose

In der folgenden Tabelle 20 sind die initialen Knochendichtewerte getrennt nach Frauen und Männern bei der Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose aufgelistet. Die Knochendichte an der LWS war deutlich niedriger als die im Bereich von Schenkelhals und Hüfte „Total“. Entsprechend der WHO-Definition besteht für die LWS eine Osteoporose bei einem T-Score von  $< -2,5$ .

Tabelle 20: Knochendichte bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“

	Frauen n = 19		Männer n = 24		Statistik
	MW	SD	MW	SD	
Knochendichte (T-Score) LWS	-2,65	$\pm 1,16$	-2,59	$\pm 1,08$	p = 0,74
Knochendichte (T-Score) Hüfte „Neck“	-2,03	$\pm 0,86$	-1,96	$\pm 0,8$	p = 0,73
Knochendichte (T-Score) Hüfte „Total“	-1,83	$\pm 1,13$	-1,36	$\pm 0,76$	p = 0,07

Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl der Patienten (n)

### 3.2.8 Frakturen bei Erstdiagnose einer systemischen Mastozytose

Die Wirbelkörperfrakturen, die bei den Patienten in dieser Arbeit bereits vorhanden waren, wurden mittels Röntgen der BWS und LWS jeweils in zwei Ebenen diagnostiziert. Die Spanne reichte von 2 bis zu 14 Wirbelkörperfrakturen. In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen getrennt nach Geschlecht aufgeführt. Im Mittelwert ergaben sich vier Frakturen, wobei sich kein Unterschied zwischen Frauen und Männern nachweisen ließ.

Tabelle 21: Anzahl Wirbelkörperfrakturen bei Erstdiagnose „systemische Mastozytose“

	Frauen n = 19		Männer n = 24		Statistik
	MW	SD	MW	SD	
Wirbelkörperfrakturen	4,6	± 3,8	4,3	± 3,5	p = 0,81

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl der Patienten (n)

### 3.2.9 Verlaufskontrolle der Laborparameter bei Frauen über 81 Monate und Männern über 69 Monate unter einer Bisphosphonat-Therapie

Die Therapie der Osteoporose bei systemischer Mastozytose mittels Bisphosphonaten (Zoledronat 5 mg alle zwölf Monate als Kurzinfusion) wurde zunächst nach zwei Jahren und dann in jährlichen Abständen kontrolliert. Bei fünf Frauen und sechs Männern traten bei der Erstgabe die für die intravenöse Bisphosphonat-Applikation typischen Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome, Gelenk-, Gliederschmerzen und Schüttelfrost auf. Diese Begleiterscheinungen wurden nach der Zweitapplikation nicht mehr beobachtet. Bei den Frauen konnten die im Folgenden dokumentierten Daten über einen Zeitraum von 81 Monaten erhoben werden; bei den Männern über insgesamt 69 Monate. Die Fallzahlen bei den Frauen betragen nach 81 Monaten noch drei Patientinnen und bei den Männern nach 69 Monaten noch fünf Patienten.



Tabelle 22: Verlaufskontrolle der Laborparameter bei Frauen unter einer Bisphosphonat-Therapie

	Baseline (n=5)		Monat 28 (n=5)		Monat 43 (n=3)		Monat 67 (n=3)		Monat 81 (n=3)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Calcium 2,18-2,58 mmol/L	2,48	± 0,05	2,38	± 0,05	2,31	± 0,05	2,43	± 0,04	2,44	± 0,05
Phosphat 2,5-5,0 mg/dl	3,8	± 0,1	3,5	± 0,2	3,5	± 0,1	3,3	± 0,1	3,6	± 0,5
GFR > 64 ml/min	107,2	± 15,7	99,4	± 6,0	100,8	± 6,6	103,1	± 6,1	92,7	± 3,3
alk. Phos. 40-129 U/L	102,7	± 24,0	75,0	± 8,6 p<0,01#	73,3	± 17 p<0,01#	80,1	± 8,8 p<0,01#	85,4	± 11,2 p<0,01#
DPD i.U./ Krea (µg/g Krea)*	62,3	± 43,2	25,2	± 5,7 p<0,01#	27,7	± 9,9 p<0,01#	21,6	± 2,1 p<0,01#	20,7	± 2,7 p<0,01#

Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), alkalische Phosphatase (alk. Phosphatase), Desoxypyridinoline im Urin pro Kreatinin-Wert prämenopausal: 11,0-27,0; postmenopausal: 11,0-34,7 (DPD i.U./Kreatinin), # = Signifikanzniveau jeweils Verlaufskontrolle gegenüber Baseline

Tabelle 23: Verlaufskontrolle der Laborparameter bei Männern unter einer Bisphosphonat-Therapie

	Baseline (n=8)		Monat 22 (n=8)		Monat 33 (n=6)		Monat 51 (n=6)		Monat 69 (n=5)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Calcium 2,18-2,58 mmol/L	2,34	± 0,15	2,42	± 0,1	2,36	± 0,1	2,33	± 0,08	2,38	± 0,1
Phosphat 2,5-5,0 mg/dl	3,8	± 0,6	3,4	± 0,5	4,4	± 0,6	3,4	± 0,2	3,8	± 0,2
GFR > 64 ml/min	99,8	± 23,2	101,6	± 31,3	108,6	± 44,8	100,9	± 29,2	83,5	± 13,2
alk.Phos. 40-129 U/L	83,5	± 31,6	95,0	± 31,2 p=0,56	93,4	± 31,5 p=0,86	97,2	± 38,8 p=0,45	81,8	± 32,9 p=0,80
DPD i.U./Krea (µg/g Krea)*	31,4	± 21,6	22,5	± 6,9 p<0,01#	24,4	± 8,4 p<0,01#	36,6	± 22,9 p=0,52	17,2	± 2,6 p<0,01#

\* Desoxypyridinoline im Urin pro Kreatinin-Wert, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl der Patienten (n), # = Signifikanzniveau jeweils Verlaufskontrolle gegenüber Baseline.

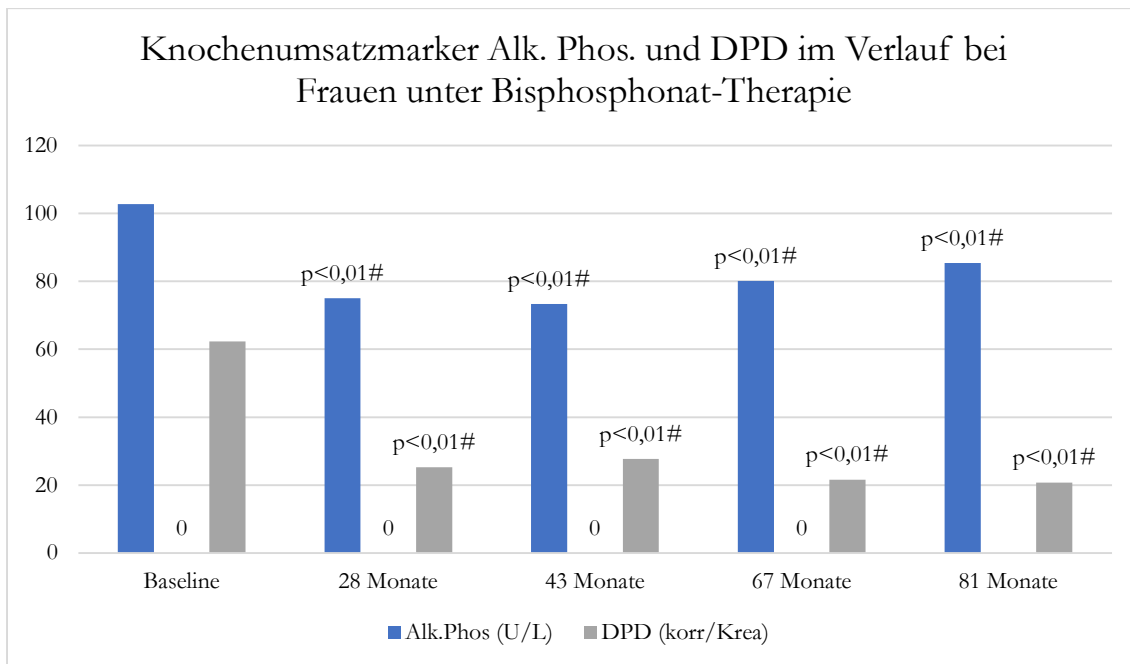


Abbildung 3: Veränderungen der Knochenumsatzparameter alkalische Phosphatase und Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Morgen-Spot-Urin bei Frauen im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 28, 43, 67 und 81 Monaten. # = Signifikanzniveau, jeweils Verlaufskontrolle gegenüber Baseline (unter Zoledronat 5 mg einmal jährlich, alle Patienten wurden therapiert)

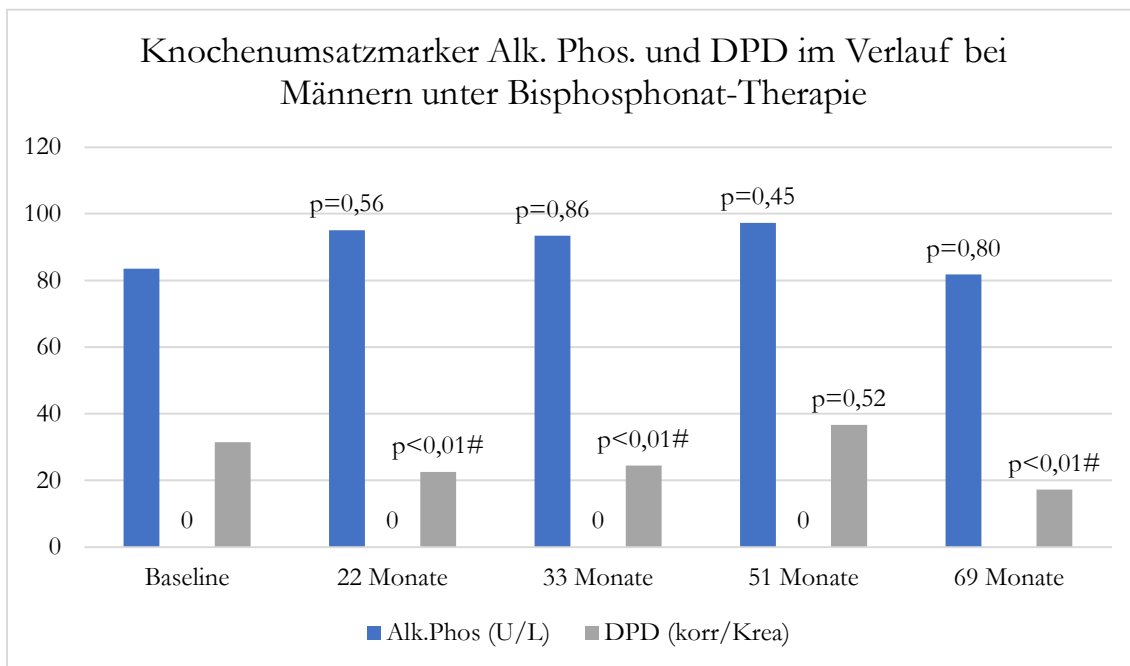


Abbildung 4: Veränderungen der Knochenumsatzparameter alkalische Phosphatase und Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Morgen-Spot-Urin bei Männern im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 22, 33, 51 und 69 Monaten. # = Signifikanzniveau, jeweils Verlaufskontrolle gegenüber Baseline.

Insgesamt zeigt sich bei Frauen, dass sowohl die alkalische Phosphatase als auch die Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Morgen-Spot-Urin unter der Therapie mit Zoledronat signifikant rückläufig sind. Bei Männern hingegen gilt dies nur für die Desoxypyridinolin-Ausscheidung.

### 3.2.10 Knochendichte und Wirbelkörperfrakturen bei Frauen und Männern im Verlauf einer Bisphosphonat-Therapie

Im Folgenden werden die Daten bezüglich der Knochendichte im Verlauf und der Frakturen vorgestellt. Die folgende Tabelle zeigt die Inzidenz neuer Frakturen im Beobachtungszeitraum. Therapiert wurde mit 5 mg Zoledronat alle zwölf Monate intravenös.

Tabelle 24: Knochendichte und Wirbelkörperfrakturen bei Frauen unter einer Bisphosphonat-Therapie

	Baseline (n = 5)		Monat 28 (n = 5)		Monat 43 (n = 3)		Monat 67 (n = 3)		Monat 81 (n = 3)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
LWS T-Score	-2,98	± 1,52	-2,33	± 1,66 p = 0,87	-2,22	± 2,35 p = 0,81	-1,99	± 1,87 p = 0,42	-2,06	± 1,96 p = 0,59
Hüfte „Neck“ T-Score	-1,98	± 0,1	-1,68	± 0,86 p = 0,01*	-2,79	± 0,61 p = 0,01*	-3,06	± 0,5 p = 0,01*	-2,4	± 0,4 p = 0,01*
Hüfte „Total“ T-Score	-1,97	± 0,71	-1,8	± 0,89 p = 0,67	-2,27	± 0,15 p = 0,95	-2,27	± 0,25 p = 0,09	-2,34	± 0,77 p = 0,12
Anzahl neue WK- Frakturen	0,2	± 0,4	0,2	± 0,5	0	± 0	0	± 0	0,33	± 0,58

Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Lendenwirbelsäule (LWS), Wirbelkörper (WK), \* signifikanter Abfall gegenüber Baseline, der möglicherweise auf eine zu geringe Fallzahl (n = 3) zurückzuführen ist.

Es zeigt sich somit zwar formal eine bessere mittlere Knochendichte an der LWS bei drei Frauen, die aber wegen der niedrigen Zahl nicht signifikant ist. Im Verlauf der Beobachtung ist es allerdings zu einem signifikanten Verlust der Knochendichte im Bereich des Femurhalses

und zu einem Zeitpunkt auch an der Gesamthüfte gekommen. Neue Frakturen sind im Zeitraum der Beobachtung nicht aufgetreten.

Tabelle 25: Knochendichte und Wirbelkörperfrakturen bei Männern unter einer Bisphosphonat-Therapie

	Baseline		Monat 22		Monat 33		Monat 51		Monat 69	
	(n = 8)		(n = 8)		(n = 6)		(n = 6)		(n = 5)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
LWS T-Score	-2,85	± 0,49	-2,2	± 0,79	-2,3	± 0,73	-2,11	± 0,76	-2,22	± 0,55
				p = 0,11		p = 0,25		p = 0,06*		p = 0,03*
Hüfte „Neck“ T-Score	-2,2	± 0,84	-2,09	± 0,74	-2,25	± 0,44	-2,29	± 0,8	-2,09	± 0,76
				p = 0,87		p = 0,33		p = 0,97		p = 0,89
Hüfte „Total“ T-Score	-1,47	± 0,72	-1,44	± 0,63	-1,35	± 0,33	-1,16	± 0,84	-1,21	± 0,77
				p = 0,84		p = 0,82		p = 0,66		p = 0,65
Anzahl neue WK- Frakturen	0,8	± 1,0	0,5	± 0,9	0	± 0	0,5	± 0,8	0	± 0

Anzahl der Patienten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Lendenwirbelsäule (LWS), Wirbelkörper (WK), \* signifikanter Anstieg gegenüber Baseline der möglicherweise auf eine zu geringe Fallzahl (n = 5) zurückzuführen ist

Bei Männern hingegen zeigt sich eine signifikant höhere mittlere Knochendichte an der LWS. Bei den fünf Männern im Monat 69 ist diese auch signifikant, aber wegen der niedrigen Fallzahl ist sie nur eingeschränkt beurteilbar (siehe auch Abbildungen 5 und 6). Zu einem Abfall der Knochendichte kommt es nicht. Formal würde der Anstieg der Knochendichte der Zielsetzung einer Zoledronat-Therapie entsprechen.

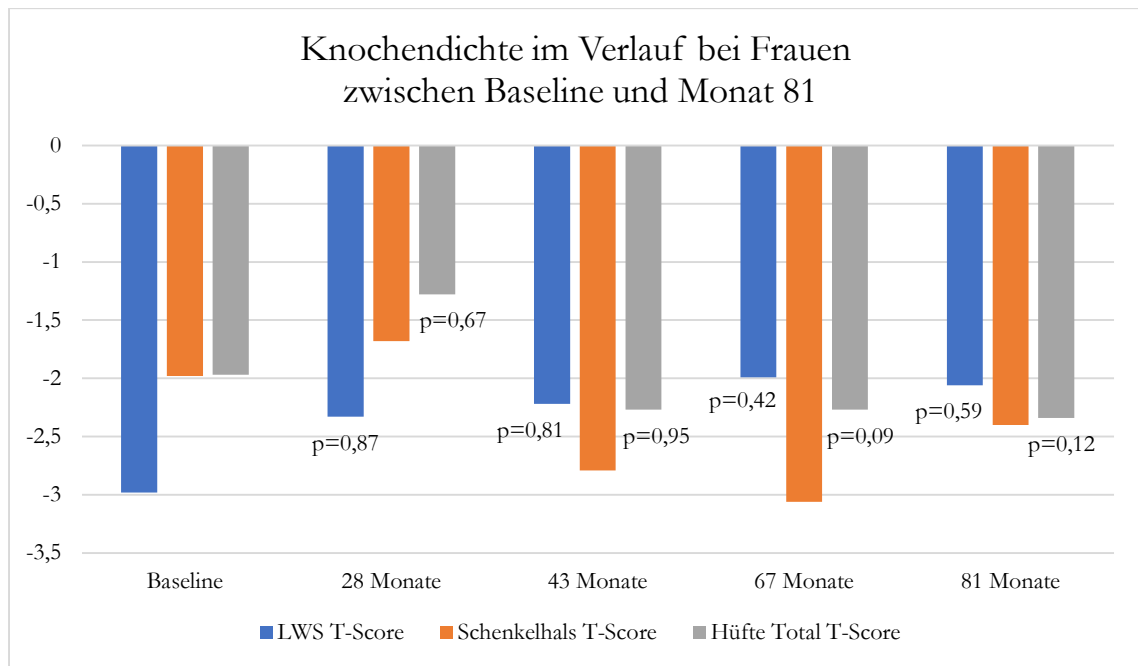


Abbildung 5: Veränderungen der Knochendichteparameter (LWS, Schenkelhals, Hüfte Total) bei Frauen im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 28, 43, 67 und 81 Monaten.

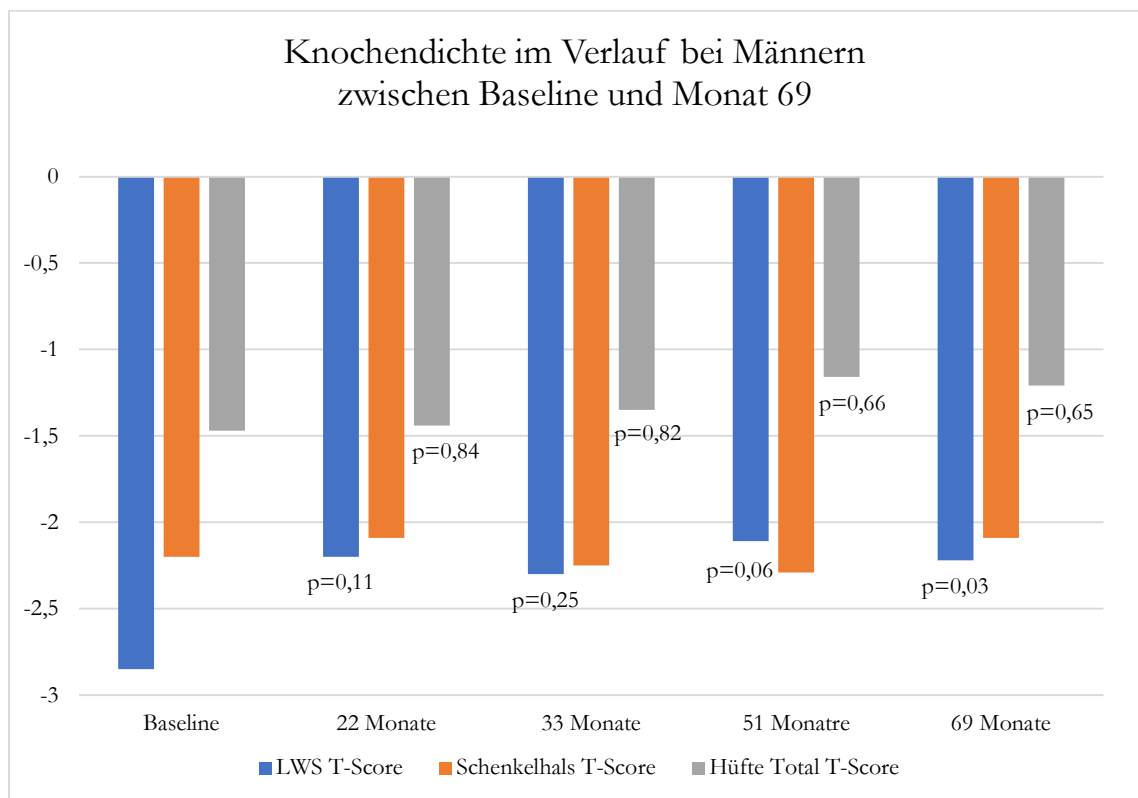


Abbildung 6: Veränderungen der Knochendichteparameter (LWS, Schenkelhals, Hüfte Total) bei Männern im Verlauf unter einer Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat nach 22, 33, 51 und 69 Monaten.

### **3.2.11 Non-vertebrale Frakturen**

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern traten im Beobachtungszeitraum unter Bisphosphonat-Therapie keine non-vertebralen Frakturen auf.

## 4. Diskussion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie von Patienten mit einer sekundären Osteoporose aufgrund einer systemischen Mastozytose. Die Selektion der Patienten, welche in diese Studie eingeschlossen wurden, erfolgte anhand des Knochenbiopsiebefundes. Für genauere Daten bezüglich der Häufigkeit einer Mastozytose im Rahmen der Abklärung einer Osteoporose wären systematische epidemiologische Untersuchungen zur sekundären Ursache von Osteoporose erforderlich.

Die ergänzenden klinischen Untersuchungs- und Laborparameter konnten dem Krankenblattarchiv der Klinik „Der Fürstenhof“ entnommen werden. In diesem Krankenblattarchiv wurden alle klinischen Befunde über zehn Jahre noch in analoger Form aufbewahrt, sodass eine vollständige Rekonstruktion der Daten von Patienten nach durchgeführter Beckenkammbiopsie lückenlos zur Verfügung stand. Die spezielle Auswahl der Patienten, bei denen eine systemische Mastozytose histologisch diagnostiziert worden war, konnte aufgrund einer separat geführten Liste, in der alle Biopsien mit den entsprechenden Patientendaten erfasst wurden, getroffen werden. Damit steht eine umfassende Datensammlung zur Verfügung, mit der die 43 Patienten mit mastozytoseassoziiertem Osteoporose im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wissenschaftlich untersucht werden konnten.

Bei den Frauen ergaben die durchgeführten Biopsien den Befund einer systemischen Mastozytose in 24 von 959 = 2,5 % der Fälle und bei den Männern lauteten die korrespondierenden Zahlen 19 von 415 = 4,6 % ( $p = 0,18$ ). Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Rossini et al. (2016), die davon ausgehen, dass bei drei bis neun Prozent der als idiopathisch bezeichneten männlichen Osteoporoseerkrankungen eine Mastozytose als sekundäre Ursache vorliegt. Dellling et al. beschrieben in ihrer Untersuchung aus dem Jahre 2001 Charakteristika von 159 Patienten mit mastozytoseassoziiertem Osteoporose, wobei aus dieser Arbeit aber keine Rückschlüsse auf die Gesamtzahl der durchgeführten Biopsien möglich sind. Ein entsprechendes Vorgehen wählten Kann et al. (2006), die 99 konsekutive Fälle über einen Zeitraum von 14 Jahren sammelten, wobei deren Analyse sich lediglich auf knochenhistologische Parameter beschränkte. Barete et al. (2010) beschrieben überwiegend eine Knochenbeteiligung in einer Kohorte von 75 Patienten mit einer systemischen Mastozytose. Ansonsten beschränken sich viele veröffentlichte Untersuchungen auf Kohorten mit geringen Fallzahlen oder Kasuistiken.



Die vorliegende Stichprobe bezieht sich auf insgesamt 1374 Knochenbiopsien, die bei 959 Frauen (69,8 %) und 415 Männern (30,2 %) durchgeführt wurden. Aufgrund des histologischen Befundes wurde die Diagnose einer Mastozytose bei insgesamt 43 Betroffenen gestellt (24 Frauen und 19 Männer). Bezogen auf die Zahl der betroffenen Patienten liegt die Häufigkeit für Frauen bei  $24/43 = 55,8\%$  und für Männer bei  $19/43 = 44,2\%$ . Das Durchschnittsalter der betroffenen Frauen mit mastozytoseassoziiierter Osteoporose lag bei  $53 \pm 10$  Jahren (Spannweite: 27-72 Jahre) und betrug bei den Männern  $51 \pm 13$  Jahre (Spannweite: 30-86 Jahre).

Hierzu beschrieben Kann et al. (2006) in einer ähnlichen retrospektiven Analyse eine Häufigkeit für eine mastozytoseassoziierte Osteoporose bei Frauen von  $31/99 = 31,3\%$  und für Männer von  $68/99 = 68,7\%$ . Somit war die Diagnose in der Arbeit von Kann et al. (2006) bei Männern häufiger, während sie in der vorliegenden Arbeit bei Frauen häufiger diagnostiziert wurde. Die Gesamtzahl der untersuchten Biopsien, die über 14 Jahre konsekutiv gesammelt wurden, lag in der Arbeit von Kann et al. (2006) bei 99. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug  $45 \pm 9$  Jahre (Spannweite: 20-75 Jahre) und bei Männern  $43 \pm 8$  Jahre (Spannweite: 22-74 Jahre). Damit entsprach das Alter der Patienten in etwa dem vorliegenden Kollektiv. In weiteren Untersuchungen fanden sich bei Escribano et al. (2009) eine Häufigkeit für Frauen von  $82/145 = 56,6\%$  (Spannweite: 25-81 Jahre) und für Männer von  $63/145 = 43,4\%$  (Spannweite: 22-78 Jahre). Das Durchschnittsalter der untersuchten Gesamtpopulation wurde mit 46 Jahren angegeben. Die Unterschiede zu den hier vorliegenden Daten ergeben sich dadurch, dass Escribano et al. (2009) die Durchführung von Biopsien vom Vorliegen einer Urticaria pigmentosa abhängig machten. Dadurch ergibt sich ein Untersuchungskollektiv mit einem per se erhöhten Risiko für eine mastozytoseassoziierte Osteoporose. Van der Veer et al. (Bolland et al. 2011; 2012) beschrieben eine Häufigkeit für Frauen von  $92/157 = 58,6\%$  und für Männer bei  $65/157 = 41,4\%$  (Durchschnittsalter der Gesamtpopulation  $54 \pm 12$  Jahre). Weiterhin publizierten Rossini et al. (2014) in ihrer Arbeit eine Häufigkeit bei Frauen von  $81/199 = 40,7\%$  (Spannweite: 20-84) und bei Männern  $118/199 = 59,3\%$  (Spannweite: 23-79 Jahre; Durchschnittsalter der Gesamtpopulation 51 Jahre). In einigen oben genannten Studien waren mehr Frauen betroffen. Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien die Diagnose der Mastozytose im Biopsiegut eher bei den Männern.

Die oben beschriebene Datenlage spricht dafür, dass es sich bei der systemischen Mastozytose bei Osteoporose um ein Krankheitsbild handelt, welches prinzipiell in jedem Lebensalter geschlechtsunabhängig auftreten kann.

Die weitere systematische Literatursuche ergab eine Vielzahl an Veröffentlichungen, denen weniger als zehn Patienten zugrunde lagen, sodass aus diesen Arbeiten keine weiteren sicheren Schlussfolgerungen gezogen werden können. Diese Arbeiten werden an dieser Stelle nicht diskutiert.

In der vorliegenden Untersuchung betrug bei Frauen der zeitliche Abstand zwischen der Erstdiagnose der Osteoporose und der sekundären Feststellung einer systemischen Mastozytose  $51,95 \pm 52,64$  Monate und bei Männern  $41,75 \pm 67,77$  Monate ( $p = 0,28$ ). Zu dieser Fragestellung fanden sich keine weiteren Angaben in der systematisch durchgeführten Literaturrecherche. Insgesamt dauerte es somit zum damaligen Zeitpunkt (2005 bis 2015) über vier Jahre bei den Frauen und über drei Jahre bei den Männern bis die Diagnose einer systemischen Mastozytose im Rahmen des Aufenthaltes in der Klinik „Der Fürstenhof“ gestellt werden konnte. Diese Zeitverzögerung bis zu der richtigen Diagnosestellung spricht dafür, dass aufgrund der relativen Seltenheit der Erkrankung deren Diagnose oft nur in spezialisierten Zentren gestellt wird. Zusätzlich unterstreicht es die Notwendigkeit zur Durchführung von histologischen Abklärungen mittels Beckenkammbiopsie. Weiterhin spricht dieser Punkt dafür, dass bei der Abklärung einer unklaren Osteoporose die Bestimmung der verschiedenen zusätzlichen Laborparameter, einschließlich der Messung der Tryptase als relevanter Wert zur Diagnose einer Mastozytose, sinnvoll erscheint.

Neben der vorliegenden Osteoporose mit progredienten Frakturen zeigte sich in dem hier vorgestellten Untersuchungskollektiv als wichtigstes klinisches Symptom das Vorliegen einer Urticaria pigmentosa. Hiervon waren drei der 959 bioptierten Frauen betroffen. Dies entspricht 16 % der Frauen mit mastozytoseassoziiierter Osteoporose. Unter den 415 Männern zeigten elf Patienten eine Hautbeteiligung im Sinne einer Urticaria pigmentosa. Dies entspricht 46 % der männlichen Patienten, die eine mastozytoseassoziierte Osteoporose hatten.

Trotz der in Kapitel 2 unter Material und Methoden beschriebenen sorgfältigen und systematischen Anamneseerhebung konnten weitere in der Literatur aufgeführte klinische Symptome der Mastozytose, wie beispielsweise eine „Flush-Symptomatik“ und/oder vermehrte Diarrhoen, nicht festgestellt werden.

In einer aktuellen Studie von 2019 beschreiben Macri und Cook, dass die häufigsten Hautbeteiligungen als Zeichen der klinischen Mastozytose interessanterweise bei Kindern auftreten und mit zunehmendem Lebensalter bis zum Erwachsenen tendenziell etwas abnehmen. Die klinische Mastozytose kommt sowohl bei Kaukasiern, Asiaten und Farbigen vor (Macri und Cook 2019). Es gibt keine Geschlechtspräferenz und die meisten Patienten weisen keine familiäre Vorgeschichte auf. Vereinzelt wurden allerdings familiär auftretende

Formen beschrieben. In einem dermatologischen Patientenkollektiv liegt die Häufigkeit einer kutanen Mastozytose zwischen 15 % und 50 % (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2008).

Ganz anders stellt sich die Situation aus einer dermatologischen Betrachtungsweise dar. Hier werden Kinder beschrieben, die aufgrund von makulopapulösen Veränderungen der Haut und dem vermehrten Auftreten von klinischen Symptomen wie beispielsweise Pruritus, Flush und Hypotonie auffallen. Diese erhalten aufgrund einer Biopsie der Haut oder des Knochenmarks die Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose. Allerdings finden sich in den histologischen Schnitten des Knochenmarks oder anderen extrakutanen Organen nur in etwa 25 % der Fälle spindelförmige Mastzellen mit der charakteristischen atypischen Morphologie. Inwieweit diese Kinder im Verlauf ihres weiteren Lebens eine Osteoporose entwickeln ist unklar, da entsprechende Langzeitbeobachtungen nicht zur Verfügung stehen (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2008).

Diese Sichtweise wird in einer Untersuchung von Proelss et al. (2007) geteilt. In diese Studie wurden 33 Patienten (16 Frauen und 17 Männer, Durchschnittsalter 50,1 Jahre, Altersspanne 2-72 Jahre) entweder aufgrund einer charakteristischen Hautmanifestation und/oder eines positiven Knochenmarkbefundes eingeschlossen. Unter diesen Patienten zeigten lediglich 16 ausschließlich kutane Symptome, wie beispielsweise ein positives Darier-Zeichen und zusätzliche systemische Manifestationen im Gastrointestinaltrakt, der Leber, sowie eine Anreicherung von Mastzellen in Lymphknoten ohne einen Befall des Knochenmarks. Im vorliegenden Untersuchungskollektiv hatten drei Frauen und elf Männer eine Urticaria pigmentosa im Sinne einer kutanen Mastozytose. Keinen Hautbefall hatten 956 Frauen und 404 Männer das entspricht einem Anteil von 98 % bei den Frauen und 94,2 % bei den Männern. Dieser beschriebene Sachverhalt spricht einmal mehr für die große Heterogenität des Krankheitsbildes der systemischen Mastozytose. Die Erkrankung kann äußerst variabel auftreten und verlaufen. Es kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinerlei wissenschaftlich fundierte Schlussfolgerung hinsichtlich des klinischen Bildes, Alter der Erstmanifestation, klinischem Verlauf oder Prognose abgegeben werden. Hier besteht weiterer interdisziplinärer Forschungsbedarf zwischen Dermatologen, Osteologen und Gastroenterologen. Wichtig ist, bei Patienten mit schwerer Osteoporose auch ohne Hautbefall an die Möglichkeit einer Mastozytose als Ursache zu denken.

In den durchgeführten Laboruntersuchungen (Routinelabor) lagen die erhobenen Laborparameter sowohl bei den 19 Frauen als auch bei den 24 Männern mit nachgewiesener systemischer Mastozytose fast gänzlich im Normbereich. Eine Ausnahme bildete lediglich die

Desoxypyridinolinausscheidung im Morgen-Spot-Urin, die sowohl bei den Frauen mit 42,7 µg/g Kreatinin und bei den Männern mit 23,4 µg/g Kreatinin erhöht gemessen wurde. Bei Frauen kann dies auch mit einem peri- oder postmenopausalen Status einhergehen. Hinzu kommt, dass die zum Teil frischen Wirbelkörperfrakturen für die erhöhte Desoxypyridinolinausscheidung verantwortlich sein könnten, sodass hier kein sicherer Bezug zur systemischen Mastozytose nachzuweisen ist. Diese erhöhten Parameter des Knochenumsatzes reduzierten sich nach Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie mit 5 mg Zoledronat pro Jahr bei Frauen auf eine Desoxypyridinolinausscheidung von 20,2 µg/g Kreatinin und bei Männern auf eine Desoxypyridinolinausscheidung von 17,1 µg/g Kreatinin innerhalb eines Zeitraumes von vier Jahren. Bei Frauen ist möglicherweise denkbar, dass der Eintritt der Menopause die Ausscheidung der Knochenumsatzparameter erhöht hat. Dennoch ergab sich nach gründlicher Literaturrecherche, dass diese Effekte einer Therapie bei einer größeren Gruppe von Patienten mit mastozytoseassoziiierter Osteoporose bisher nie beschrieben wurden. Die Tatsache, dass im Gegensatz zu Frauen bei Männern unter Bisphosphonat-Therapie die alkalische Phosphatase nicht signifikant rückläufig war, ist höchstwahrscheinlich auf die zu geringe Fallzahl (n=5) zurückzuführen.

Aufgrund der Tatsache, dass in der vorliegenden Studienkohorte ausschließlich Patienten nach dem Erreichen der sogenannten Peak-Bone-Mass vertreten waren, wurden als Orientierung bei der Knochendichtemessung mittels DXA ausschließlich T-Score Werte zur Beurteilung herangezogen. Demnach betragen bei Frauen die Mittelwerte an der LWS -2,65 +/- 1,16 (Spannweite: -5,1 bis -1,3) und am rechten Schenkelhals („Neck“-Region) -2,03 +/- 0,86 (Spannweite: -4,0 bis -1,6). Bei den Männern lagen die Mittelwerte an der LWS bei -2,59 +/- 1,08 (Spannweite: -4,6 bis -1,2) und am rechten Schenkelhals -1,95 +/- 0,80 (Spannweite: -3,2 bis -1,2). Entsprechend einer früheren und von der WHO autorisierten Version der Diagnose der Osteoporose (T-Score < -2,5) erfüllen bei den Frauen aufgrund der Knochendichtemessung an der LWS 11 von 19 (58 %) das Kriterium der Diagnose einer Osteoporose. Für Männer betragen die entsprechenden Werte 14 von 24 (58 %). Aufgrund einer Erhebung von Rossini et al. (2014) erfüllten 20 % aller Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose diese WHO-Kriterien und hatten demnach eine Osteoporose. Aufgetrennt nach Geschlechtern betragen die Werte 9 % bei Frauen und 28 % bei Männern. Dabei handelt es sich allerdings nicht um Patienten, die an einem stationären Rehabilitationsverfahren teilnahmen, sondern aufgrund von Knochen- und Gelenkbeschwerden, ambulant eine rheumatologische Praxis aufsuchten (Rossini et al. 2014), was erklärt, warum sie im Mittel jünger waren.

Dieses höhere Vorkommen der Osteoporose bei Männern im Vergleich zu Frauen wurde sowohl von van der Veer et al. (2012) als auch von Brumsen et al. (2002) beschrieben und ist konsistent mit einer angenommenen Prävalenz der Mastozytose bei neun Prozent der Männer mit idiopathischer Osteoporose bei denen eine Beckenkammbiopsie durchgeführt wurden. Nähert man sich der Erkrankung über die kutane Manifestation an, so berichten Barete et al. (2010) über eine Häufigkeit der Osteoporose von 46 % beim Vorliegen einer systemischen Mastozytose. Dieser Zahl liegt allerdings eine Leitlinie der Internationalen Gesellschaft für Knochendensitometrie („International Society for Clinical Bone Densitometry“) zugrunde, die für die Diagnose einer mastozytoseassoziierten Osteoporose die WHO Osteoporose Definition von  $-2,5$  auf  $-2,0$  angehoben hatte. Dieses Vorgehen wird begründet durch eine vergleichbare Entscheidung, wie sie bei der zystischen Fibrose getroffen wurde (The UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group 2007). In der Studie von van der Veer et al. (2012) wurde die Osteoporoseprävalenz bei 157 Patienten (65 Männer, 92 Frauen, Durchschnittsalter  $54 \pm 12$  Jahre) mit einer indolenten systemischen Mastozytose untersucht. Sie betrug bei Männern, die jünger als 50 Jahre alt waren, 46 % gegenüber einem Wert von 73 % bei denjenigen, die älter als 50 Jahre waren. Die Diagnose der Osteoporose erfolgte nach der Definition eines T-Score an der LWS  $< -2,0$  (ISCD). Bei Frauen lagen die korrespondierenden Zahlen bei 18 % jünger als 50 Jahre und 58 % älter als 50 Jahre. Dadurch erschienen ein höheres Lebensalter und ein männliches Geschlecht als voneinander unabhängige Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose bei Patienten mit einer indolenten systemischen Mastozytose (van der Veer et al. 2012). Diese Beobachtung wird durch eine weitere Studie von Seitz et al. (2013) bestätigt. Diese Forschungsgruppe analysierte retrospektiv 300 Patienten mit histologisch nachgewiesener indolenter systemischer Mastozytose des Knochenmarks. In einer Subgruppe von 159 Patienten wurde vor der Biopsie keinerlei Behandlung durchgeführt. Da 66 % der Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose nicht das charakteristische Bild der Hautbeteiligung aufwiesen, war es möglich, das Untersuchungskollektiv mit und ohne kutane Manifestation zu vergleichen. In beiden Formen der indolenten systemischen Mastozytose zeigte sich eine verminderte trabekuläre Knochenmasse, gleichzeitig aber auch eine erhöhte Zahl von Osteoklasten und Osteoblasten. Nach einer Analyse der Daten in Beziehung zur Verteilung der Mastzellen im Knochenmark zeigte sich, dass die Anzahl der Osteoklasten und Osteoblasten in der Nähe von Mastzellgranulomen gegenüber einer diffusen Verteilung der Mastzellen signifikant erhöht war. Zusätzlich ergaben sich Anhaltspunkte für einen erhöhten Knochenumsatz bei 16 Patienten mit einer Osteosklerose (Seitz et al. 2013). Diese wichtige Beobachtung wurde von Dellling et al. (2001) bestätigt, die ebenfalls eine diffuse Osteosklerose beschrieben haben. Die

diffuse Osteosklerose gehe in drei Prozent der Patienten mit systemischer Mastozytose einher (Delling et al. 2001). Diese Form der Osteosklerose soll allerdings nicht mit Wirbelkörperfrakturen assoziiert sein. In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv lag kein nennenswerter Anteil einer Osteosklerose vor. Dem gegenüber beschrieben Rossini et al. (2014) eine Häufigkeit der Osteosklerose zwischen zwei und acht Prozent bei Patienten mit systemischer Mastozytose und einem Geschlechterverhältnis Frauen zu Männern von drei zu eins. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht verifiziert werden. Osteosklerosen wurden nicht beschrieben.

Die in der Literatur beschriebenen erhöhten Werte für die knochenzellspezifische alkalische Phosphatase (Rossini et al. 2014) können durch die vorliegende Untersuchung weder widerlegt noch bestätigt werden, da als einzige Größe für den Knochenaufbau in dieser Studie nur die Gesamt-AP und nicht die knochenspezifische AP gemessen wurde. Die Gesamt-AP zeigt bei den Frauen eine signifikante Abnahme im Verlauf. Die Knochen-AP ist ein Teil der Gesamt-AP und somit ergibt sich der Hinweis, dass der Knochen bei den Frauen auf die Zoledronat-Therapie anspricht. Bei den Männern fand sich jedoch keine Änderung, was möglicherweise an der zu geringen Fallzahl liegen könnte.

Die zum Teil frischen Wirbelkörperfrakturen könnten für die erhöhte Desoxypyridinolinausscheidung verantwortlich sein, sodass hier kein sicherer Bezug zur systemischen Mastozytose nachzuweisen war. Diese erhöhten Parameter des Knochenumsatzes reduzierten sich nach Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie mit 5 mg Zoledronat pro Jahr bei Frauen auf 20,2 µg/g Kreatinin und bei Männern auf 17,1 µg/g Kreatinin innerhalb eines Zeitraumes von vier Jahren.

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie zeigten die Frauen bereits 4,5 +/- 3,8 und die Männer 4,3 +/- 3,5 ( $p = 0,70$ ) Wirbelkörperfrakturen, was für ein fortgeschrittenes und schweres Krankheitsbild spricht.

Während in der Literatur bei indolenter systemischer Mastozytose die Häufigkeit der Osteoporose zwischen 18 und 31 % geschätzt wird (Escribano et al. 2009; Barete et al. 2010), lag aus methodischen Gründen in der vorliegenden Arbeit die Häufigkeit der ausgeprägten Osteoporose bei 100 %. Denn sonst wäre in der Klinik "Der Fürstenhof" kein stationäres Heilverfahren durchgeführt und auch nicht mittels einer Beckenkammbiopsie histologisch untersucht worden. Somit ist das hier vorgestellte Kollektiv nur mit Einschränkungen zu anderen Kollektiven vergleichbar, da es schwerer betroffen war. Dieses erklärt auch das höhere Alter im Vergleich zu anderen Studien.

Das Vorhandensein von Frakturen zusammen mit dem Nachweis einer Mastzellvermehrung im Knochenmark bei indolenter systemischer Mastozytose wird von Valent (2013) mit etwa 30 % angegeben. Rossini et al. (2014) berichteten über eine Knochenbeteiligung und eine Osteoporose bei systemischer Mastozytose hinsichtlich der Osteoporoseprävalenz mit osteoporoseassoziierten Frakturen zwischen 28 und 37 %. Weiterhin stellte diese Arbeitsgruppe fest, dass Patienten ohne Urticaria pigmentosa eine höhere Prävalenz von osteoporoseassoziierten Frakturen hatten im Vergleich zu Patienten mit Hautbeteiligung.

Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden; hier hatten methodisch bedingt 100 % Wirbelkörperfrakturen und bei nachgewiesener systemischer Mastozytose bestand eine Hautbeteiligung bei den Frauen von 16 % und bei den Männern von 46 %. Aufgrund der geringen Fallzahl war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

Die Wirbelkörperfrakturen stehen im Vergleich zu nichtvertebralen Frakturen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, bei den hier vorgestellten Patienten deutlich im Vordergrund. So hatte beispielsweise in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv nur ein Patient von 43 eine Hüftfraktur bei vorbeschriebener Mastozytose. Zu den Risiken von Wirbelkörperfrakturen bei Mastozytose-Patienten zählen nach Literaturangaben älteres Lebensalter, männliches Geschlecht sowie die Methylnhistaminausscheidung im Urin als voneinander unabhängige Vorhersagefaktoren für die Entwicklung von osteoporoseassoziierten Frakturen (van der Veer et al. 2012). Risikofaktoren für nicht vertebrale Frakturen sind in der Literatur nicht beschrieben und konnten in der vorliegenden Arbeit auch nicht erhoben werden.

In dieser Arbeit konnte durch die jährliche Gabe von 5 mg Zoledronat die Progredienz der Wirbelkörperfrakturen innerhalb einer Therapiedauer von vier Jahren gestoppt werden. Dabei wurde die Therapie erst nach festgestellter Diagnose aufgrund einer Beckenkammbiopsie mit den typischen Mastzellinfiltraten eingeleitet. Daraufhin konnte die Anzahl der Wirbelkörperfrakturen fast auf null gesenkt werden, sodass die Frakturprogredienz - wie ansonsten bei unbehandelter Mastozytose beschrieben - gestoppt werden konnte. Dies steht im Einklang mit Brumsen et al. (2002).

Bezüglich der Knochendichte fand sich im beschriebenen Kollektiv im Verlauf eine Verbesserung der Knochendichte an der LWS bei Frauen gegenüber Baseline und einer Nachbeobachtung von 81 Monaten von -2,98 SD T-Score auf -2,06 ( $p < 0,05$ ).

Bei den Männern verbesserte sich die Knochendichte gegenüber der Baseline nach 69 Monaten von -2,85 SD T-Score auf -2,22 SD T-Score ( $p = 0,03$ ).

Bezüglich der Knochendichte am Schenkelhals ergaben sich sowohl in Bezug auf das Messareal Femur-Neck als auch Femur-Total weder bei Frauen noch bei Männern signifikante Veränderungen. Dies könnte auf die geringe Fallzahl in den Therapiegruppen zurückzuführen sein. Typischerweise ist der Effekt von Zoledronat auf den kortikalen Knochen auch geringer. Weiterhin verändert sich die Knochendichte an der Hüfte langsamer als an der LWS (Black et al. 2012).

Zusammenfassend zeigt dies einmal mehr, wie wichtig die Durchführung einer Knochenmarksbiopsie zur Feststellung der Diagnose einer systemischen Mastozytose ist. Insbesondere bei schnell progredienten Formen mit Wirbelkörperfrakturen bei zum Teil noch jüngem Lebensalter von unter 50 Jahren sollte diese Form der Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Limitierend für diese Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die in ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft erheblich eingeschränkt ist. Deshalb sollten in Zukunft möglichst randomisierte kontrollierte klinische Studien zur Überprüfung der beschriebenen Therapieeffekte durchgeführt werden. Bei sehr seltenen Erkrankungen wie der Mastozytose und auch bei vielen anderen sekundären Osteoporosen ist das möglicherweise aber nicht zu erwarten. Bis dahin muss aus klinischer Sicht bei der Behandlung dieser Patienten auf die überwiegend vorliegenden Einzelfallbeschreibungen bzw. retrospektiven Kohortenstudien wie die vorliegende zurückgegriffen werden.



## 5. Zusammenfassung

Die Osteoporose bei einer systemischen Mastozytose ist ein eher seltenes Krankheitsbild. Entscheidender Bestandteil bei der Diagnose ist die Durchführung einer Beckenkammbiopsie mit dem typischen histologischen und/oder immunhistochemischen Nachweis einer Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark.

Die hier vorgestellte wissenschaftliche Untersuchung analysiert retrospektiv diejenigen Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2005 bis Dezember 2015 anhand der Beckenbiopsie eine Mastozytose nachgewiesen wurde.

Aus dem Krankenblattarchiv der Klinik und aus gleichzeitig geführten Listen von Patienten, bei denen eine Beckenkammbiopsie erfolgte, wurden die Befunde der Biopsie und die weiteren klinischen und laborchemischen Untersuchungsparameter der entsprechenden Patienten systematisch erfasst.

Zusätzlich zu den üblichen Anamnese- und Untersuchungsparametern wurden besonders genau die Beschaffenheit der Haut als auch die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie zum Beispiel der Achsel- und Schambehaarung, untersucht. Ebenfalls standen die typischen klinischen Symptome der systemischen Mastozytose im Fokus.

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1374 Beckenkammbiopsien durchgeführt. Darunter befanden sich 959 Frauen (69,8 %) und 415 Männer (30,2 %). Bei 19 Frauen (2,0 %) und 24 Männern (5,8 %) wurde jeweils die Diagnose einer Systemischen Mastozytose gestellt. 14 der 43 betroffenen Patienten (32,6 %) hatten die typischen Ausprägungen einer *Urticaria pigmentosa*. Andere in der Literatur beschriebene klinische Symptome einer systemischen Mastozytose wurden trotz intensiver Befragung nicht festgestellt.

Nach Diagnosestellung erhielten alle Patienten eine Basistherapie, bestehend aus 1200 mg Calcium und 800 I.E. Vitamin D pro Tag. Als antiresorptive, knochenspezifische Medikation wurde Zoledronat 5 mg einmal jährlich als Kurzinfusion verabreicht. Im Rahmen der bis zu 69 Monate (Frauen) und 81 Monate (Männer) dauernden Phase der Nachbeobachtung wurde eine deutliche Reduktion der Desoxypyridinolinausscheidung beobachtet. Dies ging einher mit einer Zunahme der Knochendichte, die besonders an der Wirbelsäule und weniger am Schenkelhals ausgeprägt war. Entsprechend wurde die Frakturprogredienz gestoppt. Anhand der erhobenen Daten scheint die Therapie mit Zoledronat bei Patienten mit Mastozytose

wirksam zu sein. In einzelnen Fällen sollte aber die Therapiedauer und die Dosierung der Bisphosphonate variiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK (2003): Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 349, 327–334
- Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB (2006): Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone* 39, 872–879
- Allen MR, Reinwald S, Burr DB (2008): Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment. *Calcif Tissue Int* 82, 354–360
- Arock M, Valent P (2010): Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 3, 497–516
- Barete S, Assous N, Gennes C de, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, Dubreuil P, Arock M, Roux C, Launay JM (2010): Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 69, 1838–1841
- Begerow B, Pfeifer M, Pospeschill M, Scholz M, Schlotthauer T, Lazarescu A, Pollaehne W, Minne HW (1999): Time since vertebral fracture: an important variable concerning quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 10, 26–33
- Biosse-Duplan M, Baroukh B, Dy M, Vernejoul M-C de, Saffar J-L (2009): Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *Am J Pathol* 174, 1426–1434
- Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P (2012): The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27, 243–254
- Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, Gamble GD, Reid IR (2011): Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res* 26, 420–427
- Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE (2002): Osteoporosis and bone marrow mastocytosis: dissociation of skeletal responses and mast cell activity during long-term bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 17, 567–569
- Chen CC, Andrich MP, Mican JM, Metcalfe DD (1994): A retrospective analysis of bone scan abnormalities in mastocytosis: correlation with disease category and prognosis. *J Nucl Med* 35, 1471–1475
- Chiappetta N, Gruber B (2006): The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 36, 32–36

- Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S (2014): Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 166, 521–528
- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ (1992): Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 7, 221–227
- Cundy T, Beneton MN, Darby AJ, Marshall WJ, Kanis JA (1987): Osteopenia in systemic mastocytosis: natural history and responses to treatment with inhibitors of bone resorption. *Bone* 8, 149–155
- DDG (2008): Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Mastozytose ICD-10: D47.0, Q82.2, C94.3, C96.2. [http://www.mastozytose.net/fileadmin/documents/013-058l\\_S1\\_Mastozytose.pdf](http://www.mastozytose.net/fileadmin/documents/013-058l_S1_Mastozytose.pdf); zuletzt geprüft am 30.05.2020
- Delling G, Ritzel H, Werner M (2001): Histologische Charakteristika und Häufigkeit der sekundären Osteoporose bei systemischer Mastozytose. Eine retrospektive Analyse an 158 Fällen. *Pathologie* 22, 132–140
- DVO (2017): Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. [http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017\\_end.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf); zuletzt geprüft am 30.05.2019
- Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB (2006): Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 5, 61–77
- Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, Jara-Acevedo M, Teodósio C, García-Cosío M, Bellas C (2009): Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 124, 514–521
- Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant HK (1993): Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 8, 1211–1217
- Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A (2002): Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 17, 716–724
- Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R (2005): Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int* 16, 717–728
- Follet H, Viguet-Carrin S, Burt-Pichat B, Dépalle B, Bala Y, Gineyts E, Munoz F, Arlot M, Boivin G, Chapurlat RD (2011): Effects of preexisting microdamage, collagen cross-links, degree of mineralization, age, and architecture on compressive mechanical properties of elderly human vertebral trabecular bone. *J Orthop Res* 29, 481–488

- Galli SJ, Tsai M (2008): Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci* 49, 7–19
- Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, Merlusca L, Henry I, Georjin-Lavialle S, Barete S, Hirsch I, Bouredji D, Royer B (2013): Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. *Am J Med* 126, 75.e1-7
- Hadji P, Klein S, Häussler B, Kless T, Linder R, Rowinski-Jablokow M, Verheyen F, Gothe H (2013): The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51, 868–872
- Hadzijufovic E, Peter B, Gleixner KV, Schuch K, Pickl WF, Thaiwong T, Yuzbasiyan-Gurkan V, Mirkina I, Willmann M, Valent P (2010): H1-receptor antagonists terfenadine and loratadine inhibit spontaneous growth of neoplastic mast cells. *Exp Hematol* 38, 896–907
- Hippisley-Cox J, Coupland C (2012): Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 344, e3427
- Ikpeze TC, Smith HC, Lee DJ, Elfar JC (2016): Distal Radius Fracture Outcomes and Rehabilitation. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 7, 202–205
- Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR (2005): Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 16, 534–540
- Kalender WA (1991): Abschätzung der effektiven Dosis bei Knochenmineralmessungen mit Photonenabsorptiometrie und Computertomographie. *Rofo* 155, 149–154
- Kallenbach M, Abou Elnaga J (2018): Leitlinienreport. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. [http://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/20180312\\_DVO-LL%20Osteoporose\\_Leitlinienreport.pdf](http://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/20180312_DVO-LL%20Osteoporose_Leitlinienreport.pdf); zuletzt geprüft am 10.07.2020
- Kanis JA (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 4, 368–381
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Laet C de, Dawson A (2000): Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 27, 585–590
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E (2008): FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19, 385–397
- Kann PH, Pfützner A, Delling G, Schulz G, Meyer S (2006): Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol* 25, 30–34
- Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA (1991): Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 72, 808–813

- Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt-Nave C, Bruckner T, Gebest HJ, Ziegler R (1997): Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 12, 663–675
- Lindsay R (1988): Prevention and treatment of osteoporosis with ovarian hormones. *Ann Chir Gynaecol* 77, 219–223
- Macri A, Cook C: *Urticaria Pigmentosa (Cutaneous Mastocytosis)*. StatPearls, Treasure Island (2019)
- Marshall A, Kavanagh RT, Crisp AJ (1997): The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. *Br J Rheumatol* 36, 393–396
- Metcalf DD (2008): Mast cells and mastocytosis. *Blood* 112, 946–956
- Minne HW, Leidig G, Wüster C, Siromachkostov L, Baldauf G, Bickel R, Sauer P, Lojen M, Ziegler R (1988): A newly developed spine deformity index (SDI) to quantitate vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone Miner* 3, 335–349
- Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollähne W (2002): Osteoporose. *Internist (Berl)* 43, 1430, 1433-8, 1441-50; quiz 1451-2
- Molderings GJ, Brüß M, Raithel M, Wilken V, Hartmann K, Brockow K, Wardelmann E, Scheurlen C, Homann J (2005): Systemische Mastozytose als Grund für chronische gastrointestinale Beschwerden. Praxisorientierte Hinweise zu Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 102, A1744-A1749
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV (2007): Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int* 18, 1109–1117
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ (1996): The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 11, 1010–1018
- Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS (1983): Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 72, 1396–1409
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollähne W (2001): Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109, 87–92
- Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW (2004): Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 19, 1208–1214

- Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, Minne HW (2011): Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 90, 805–815
- Pollähne W, Pfeifer M, Minne H W: Osteoporose. Fehlermöglichkeiten bei der bildgebenden Diagnostik sowie Therapieempfehlungen. Urban & Vogel, München (2003)
- Proelss J, Wenzel J, Ko Y, Bieber T, Bauer R (2007): Tryptase detection in bone-marrow blood: a new diagnostic tool in systemic mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 56, 453–457
- Rabenhorst A, Christopeit B, Leja S, Gerbaulet A, Kleiner S, Förster A, Raap U, Wickenhauser C, Hartmann K (2013): Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol* 132, 1234-1237.e7
- Raspe A, Matthis C, Scheidt-Nave C, Raspe H (1998): Die europäische Studie zur vertebrealen Osteoporose (EVOS): Design und Durchführung in acht deutschen Studienzentren. *Med Klin (Munich)* 93 Suppl 2, 12-6,18
- Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF (1992): Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 75, 45–51
- Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD (1994a): Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 79, 950–954
- Reid IR, Chin K, Evans MC, Jones JG (1994b): Relation between increase in length of hip axis in older women between 1950s and 1990s and increase in age specific rates of hip fracture. *BMJ* 309, 508–509
- Reid IR, Black DM, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, Su G, Hue TF, Mesenbrink P, Lyles KW, Boonen S (2013): Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic Acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 557–563
- Reid S: Osteoporose bei Mastozytose - Zusammenstellung universitätsmedizinischer Daten. Med. Diss. Göttingen (2015)
- Rogers A, Hannon RA, Eastell R (2000): Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 15, 1398–1404
- Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, Artuso A, Caruso B, Schena D, Vecchiato D, Bonifacio M, Viapiana O, Gatti D (2011): Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone* 49, 880–885
- Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, Tripi G, Orsolini G, Idolazzi L, Bonadonna P, Schena D, Escribano L, Adami S (2014): Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 34, 383–396

- Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, Tripi G, Viapiana O, Idolazzi L, Zamò A, Bonadonna P, Kunnathully V, Adami S (2016): Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int* 27, 2411–2421
- Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G (1998): Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 8, 261–267
- Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, Laet CEDH de, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM, Pols HAP (2004): Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34, 195–202
- Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP (1996): A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 11, 1935–1942
- Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A (2011): Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305, 2184–2192
- Schwartz LB (1987): Mediators of human mast cells and human mast cell subsets. *Ann Allergy* 58, 226–235
- Seitz S, Barvencik F, Koehne T, Priemel M, Pogoda P, Semler J, Minne H, Pfeiffer M, Zustin J, Püschel K (2013): Increased osteoblast and osteoclast indices in individuals with systemic mastocytosis. *Osteoporos Int* 24, 2325–2334
- Tang SY, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth D (2009): Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporos Int* 20, 887–894
- The UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group (Hg.) (2007): Bone mineralisation in cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust. Reg Charity No 1079049 Reg Company No 3880213. [https://pdfs.semanticscholar.org/e27b/694372ab913ce5db76bca8be90c1126f0285.pdf?\\_ga=2.102364356.435940502.1559220654-1300228789.1559220654](https://pdfs.semanticscholar.org/e27b/694372ab913ce5db76bca8be90c1126f0285.pdf?_ga=2.102364356.435940502.1559220654-1300228789.1559220654); zuletzt geprüft am 30.05.2019
- Valent P (2013): Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res* 3, 159–172
- Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, Niedoszytko M, Niedozytko B, Oude Elberink JNG, Kristensen T (2014): Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 69, 1267–1274



- 
- van der Klift M, Laet CEDH de, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HAP (2004): Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 19, 1172–1180
- van der Veer E, van der Goot W, Monchy JGR de, Kluijn-Nelemans HC, van Doormaal JJ (2012): High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 67, 431–438
- van der Veer E, Arends S, van der Hoek S, Versluijs JB, Monchy JGR de, Oude Elberink JNG, van Doormaal JJ (2014): Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 134, 1413–1421
- van Geel TACM, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant G-J (2009): Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 68, 99–102
- van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C (2003): Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 48, 3224–3229
- Verstovsek S (2013): Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematol* 90, 89–98
- Weycker D, Li X, Barron R, Bornheimer R, Chandler D (2016): Hospitalizations for osteoporosis-related fractures: Economic costs and clinical outcomes. *Bone Rep* 5, 186–191
- Zebaze RMD, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, Mackie EJ, Seeman E (2010): Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 375, 1729–1736
- Zipf A, Wüster C, Hahn M, Ziegler R, Delling G: Erfahrungen mit der transiliakalen Beckenkammbiopsie nach Delling im Vergleich zur Knochenbiopsie nach Burkhardt. In: Reiser M, Heuck A, Münzenberg KJ und Kummer B (Hrsg.): *Osteologie aktuell VIII. 3-D-Bildverarbeitung, Neue Untersuchungstechniken, Knochendichtemessung, Medikamentöse Einflüsse* Springer, Berlin (1994), 173–176

## Danksagung

Besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Heide Siggelkow für die Annahme dieses Themas der „Osteoporose bei systemischer Mastozytose“ als Projekt zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Universität Göttingen. Dieser Dank beinhaltet gleichzeitig die sehr hilfreichen Korrekturvorschläge insbesondere bezüglich der Diskussion.

Mein weiterer Dank gilt den Ärztinnen und Ärzten der Klinik „Der Fürstenhof“, die als osteologisches Schwerpunkt- und Forschungszentrum DVO-anerkannt ist. Hier wurde ich zu allen Fragen hilfreich unterstützt und mir wurden großzügig Einblicke in das gesamte Krankenblattarchiv der Klinik gewährt. Gleichzeitig konnte ich wertvolle Einblicke in die Diagnostik, Therapie und Rehabilitation der Osteoporose gewinnen.