

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur
Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit
cholinergischer Urtikaria (CholU-QoL)**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jessica Ruft

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt in Deutsch.....	3
Abstrakt in Englisch	5
Manteltext	7
Darstellung des Forschungsstandes.....	7
Methodik.....	13
Ergebnisse	22
Schlussfolgerung und klinische Relevanz.....	25
Referenzen.....	26
Eidesstattliche Versicherung	31
Ausführliche Anteilserklärung	32
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge).....	33
Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	35
Lebenslauf	51
Publikationsliste	53
Danksagung.....	54

Abstrakt in Deutsch

Hintergrund: Urtikaria ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen und kann in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden. Die cholinergische Urtikaria, nachfolgend CholU genannt, gehört zur Gruppe der chronisch induzierbaren Urtikaria und ist charakterisiert durch kleine juckende Quaddeln, die nach sportlicher Aktivität auftreten oder durch andere Reize, welche schwitzen auslösen, verursacht werden. Diese Patienten sind aufgrund der Symptome starken Einschränkungen in ihrem täglichen Leben und einem hohen Leidensdruck ausgesetzt. Aufgrund der Besonderheit der Auslösbarkeit der Symptome, gibt es bisher kein adäquates Instrument, um diese Beeinträchtigung der Lebensqualität zu bewerten.

Ziel: Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit CholU, nachfolgend CholU-QoL genannt, und somit die Entwicklung des ersten krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens im Bereich der chronisch induzierbaren Urtikaria.

Methoden: Potentielle CholU-QoL Fragen (Items) wurden mit Hilfe von lose strukturierten Patienteninterviews, Expertenmeinungen und einer Literaturrecherche entwickelt. 96 mögliche Items wurden im darauf folgenden Entwicklungsschritt an 50 CholU-Patienten getestet und anhand einer Impaktanalyse (impact analysis) unter Berücksichtigung der Augenscheinvalidität (face validity) durch die Kernentwicklergruppe auf 28 CholU-QoL Items reduziert. Diese wurden anschließend in einem Validierungsprozess auf Validität, Reliabilität und Einflussfaktoren an 88 CholU-Patienten getestet. In einem letzten Schritt wurde zusätzlich eine englische (amerikanisch-kanadische) Version des endgültigen CholU-QoL entwickelt.

Ergebnisse: Der endgültige CholU-QoL, bestehend aus 28 Items, zeigt eine Einteilung in die fünf Domänen „Symptome“, „funktionelles Leben“, „soziale Interaktion“, „Therapie“ und „Emotionen“ mit ausgezeichneter interner Konsistenz (internal consistency). Weiterhin zeigt der CholU-QoL einen validen Gesamtscore und ein gutes Niveau der Konvergenzvalidität (convergent validity), der Gruppenvalidität (known-

groups validity) sowie der Test-Retest-Reliabilität. Außerdem zeigten sich keine signifikanten Einflussfaktoren auf den CholU-QoL-Gesamtwert.

Schlussfolgerungen und klinische Relevanz: Der CholU-QoL ist das erste krankheitsspezifische Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit CholU. Es kann die Beurteilung und Dokumentation im routinemäßigen Patientenmanagement verbessern und als nützliches Instrument in zukünftigen klinischen Studien dienen.

Abstrakt in Englisch

Background: Urticaria is one of the most common skin diseases, that can present in various forms. Cholinergic urticaria (CholU) belongs to the group of chronic inducible urticaria and is characterized by the appearance of itchy wheals, which occur after exercise or other stimuli that triggers sweating. These patients show a high burden of disease and suffer due to the limitations in their daily lifes. Due to the specific features of CholU none of the available quality of life (QoL) instruments are suitable for these patients and as of yet, there is no disease-specific instrument to assess their disease-related quality-of-life impairment.

Objective: The aim of this work was the development and validation of a questionnaire to assess the quality of life in patients with CholU (CholU-QoL) and thus the development of the first disease-specific Quality-of-Life questionnaire in the field of chronic inducible urticaria.

Methods: Semistructured patient interviews, expert opinions and a literature search lead to the generation of 96 CholU-QoL items. In the subsequent development step, these items were tested in 50 CholU patients and reduced to 28 CholU-QoL items by an item selection, which was performed by means of impact analysis complemented by an expert review for face validity. The resulting final CholU-QoL was then tested in a validation process for levels of validity, reliability and influence factors in 88 CholU patients. In a last step, an english (american-canadian) version of the final CholU-QoL was developed.

Results: The final CholU-QoL, consisting of 28 items, shows a division into five domains ("symptoms", "functional life", "social interaction", "therapy", "emotions") with excellent internal consistency. The CholU-QoL also shows a valid total score and good levels of convergent validity, known-groups validity and test-retest reliability, as well as no significant drivers on the CholU-QoL total score.

Conclusions and Clinical Relevance: The CholU-QoL is the first disease-specific instrument for measuring the quality of life in patients with cholinergic urticaria. It can

improve the assessment and documentation of routine patient management and can serve as a valuable tool in future clinical trials.

Manteltext

Darstellung des Forschungsstandes

Urtikaria, auch Nesselsucht genannt, ist eine häufige dermatologische Erkrankung der Haut. Obwohl diese Erkrankung schon lange bekannt ist, sind viele Aspekte, wie die Pathophysiologie verschiedener Urtikaria-Subtypen, noch unklar (1). Urtikaria ist definiert durch das plötzliche Auftreten juckender Quaddeln und/oder Angioödemem. Die Quaddeln bilden sich meist innerhalb von 1-24 Stunden wieder zurück und sind gekennzeichnet durch eine scharf begrenzte, oberflächliche Schwellung von variabler Größe, die von einem Erythem umgeben ist. Angioödeme sind Schwellungen der tieferen Hautschichten, welche bis zu 72 Stunden anhalten können (2).

Die Klassifikation der Urtikaria-Typen unterscheidet zwischen akuter und chronischer Urtikaria, wobei die akute Urtikaria durch das wiederholte Auftreten von spontanen Quaddeln und/oder Angioödem für weniger als sechs Wochen definiert ist (2). Die chronische Urtikaria wird wiederum unterteilt in chronisch-spontane und induzierbare Urtikaria-Formen, bei denen die Symptome durch physikalische Trigger ausgelöst werden (siehe Tabelle 1; (1)). Eine Kombination verschiedener Subtypen ist möglich. (1, 2)

Oberbegriff	Subtyp	Auslöser, Trigger	Besonderheiten
Spontane Urtikaria	akute spontane Urtikaria (< 6 Wo. bestehend)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ akuter viraler/bakterieller Infekt (z. B. respiratorisch, gastrointestinal, Harnwege) ▶ medikamentös (v. a. NSAR wie Acetylsalicylsäure) ▶ IgE-vermittelt, allergisch (Nahrungsmittel, Hymenopteregift) 	selbstlimitierend, meist nur für 1–2 Wochen (per Definition < 6 Wochen), bei mehr als der Hälfte zusätzlich Angioödem
	chronische spontane Urtikaria (> 6 Wo. bestehend)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ chronisch persistierender Infekt (z. B. Helicobacter, Streptokokken, Yersinien, Parasiten) ▶ Autoreaktivität (Schilddrüsenautoantikörper, positiver autologer Serumtest, anti-FcεR1a) ▶ Pseudoallergene (v. a. NSAR wie Acetylsalicylsäure, selten Zusatzstoffe) 	hochchronisch (jahre- bis jahrzehntelanger Verlauf), bei 40–50 % zusätzlich Angioödem
Induzierbare Urtikaria: physikalische Urtikaria	Urtikaria factitia	▶ Scherkräfte	häufigste physikalische Urtikaria, zeitgleiches Auftreten mit chronischer spontaner Urtikaria möglich, mittlere Dauer 6,5 Jahre
	Kälteurtikaria	▶ Kälte (Luft, Wasser, Gegenstände, Getränke, Eis)	häufige physikalische Urtikaria, potenziell lebensbedrohlich; zeitgleiches Auftreten mit cholinergischer Urtikaria möglich; mittlere Dauer 5–10 Jahre
	verzögerte Druckurtikaria	▶ lokaler Druck (verzögerte Reaktion nach 3–6 h)	zeitgleiches Auftreten mit chronischer spontaner Urtikaria möglich; Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Fieber, Arthralgien möglich; mittlere Dauer 6–9 Jahre
	Wärmeurtikaria	▶ lokale Wärme	sehr selten
	solare Urtikaria	▶ UV-Licht, sichtbares Licht	selten
	aquagene Urtikaria	▶ Wasserkontakt (unabhängig von der Temperatur)	sehr selten
Sonderformen	cholinergische Urtikaria	▶ Erhöhung der Körperkerntemperatur (durch psychische/physikalische Anstrengung)	v. a. im jungen Lebensalter; flüchtige, stecknadelkopfgroße Urticae; zeitgleiches Auftreten mit Kälteurtikaria möglich; mittlere Dauer 7,5 Jahre
	Kontakturtikaria	<ul style="list-style-type: none"> ▶ <i>allergisch</i>: tierische, pflanzliche Allergene, Berufskemikalien, Arzneimittel ▶ <i>nichtallergisch</i>: Stoffe von Pflanzen (z. B. Brennnesseln, Wolfsmilchgewächse), Nahrungsmitteln (z. B. Erdbeeren), Tieren (z. B. Raupen, Ameisen) oder Irritantien (Perubalsam, Benzoessäure, Zimtaldehyd) 	<i>Sonderform</i> : Orales Allergiesyndrom

Abk.: Wo., Wochen; NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika

Tabelle 1: Klassifikation der Urtikaria-Subtypen (1)

Eine Unterform der Urtikaria ist die CholU, welche zu den induzierbaren Formen der Urtikaria gehört (2-4). Die CholU wird durch Reize verursacht, welche das Schwitzen

auslösen, wie zum Beispiel körperliche Bewegung, heiße Bäder oder Duschen, emotionaler Stress oder durch den Verzehr scharfer oder heißer Speisen. Die charakteristischen Hautläsionen sind kleine, punktförmige, juckende Quaddeln mit einem Durchmesser von 1-5 Millimeter und umgebenden Erythem (3-6). Üblicherweise beginnt die CholU mit den charakteristischen kleinen Quaddeln, die später auch konfluieren können. In der Regel verschwinden die Hautläsionen innerhalb von 15 bis 60 Minuten (7). Die bevorzugte Lokalisation der Hauterscheinungen der CholU liegt im Bereich des Körperstammes, des Rückens und der oberen Extremität (4, 8-10). Weiterhin können aber auch Angioödeme oder systemische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Bauchkrämpfe, pfeifende Atmung und Synkopen auftreten (5, 8, 11).

Die CholU, dessen pathophysiologischer Mechanismus bis heute noch nicht vollständig geklärt ist (6), ist eine extrem häufige Form der induzierbaren Urtikaria. In einer Studie von Zuberbier et al (11) aus dem Jahre 1994 fand man heraus, dass die Gesamtprävalenz der CholU bei 11,2% lag. Die höchste Prävalenz der CholU betrug 20% und betrifft junge Erwachsene im Alter von 26 und 28 Jahren.

Zur Diagnostik der CholU werden Provokationstests herangezogen, um die Symptome zu provozieren und die Diagnose stellen zu können. Dazu sollte laut Empfehlung der EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV Leitlinie (7) eine, gemäß dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten angemessene, moderate körperliche Übung durchgeführt werden (z.B. auf einem Laufband oder einem Fahrrad). Hierfür wurde 2014 ein pulsgesteuerter Ergometrie-Provokationstest als objektive und reproduzierbare Methode zur Diagnose der CholU eingeführt (12). Ein weiteres vor kurzem etabliertes krankheitsspezifisches Instrument ist der CholU Activity Score (CholUAS) (13). Der CholUAS wurde als erster krankheitsspezifischer Tagebuchscore zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit CholU beschrieben (13).

Bis jetzt gibt es keine kurative Therapie für Patienten mit CholU. Bei stark betroffenen Patienten wird die Vermeidung der Auslöser empfohlen. Da dies jedoch meist nicht vollständig möglich ist, ist daher die symptomatische Behandlung Mittel der ersten Wahl. Hierfür wird eine Behandlung mit H1-Antihistaminika in der zugelassenen Dosis als Erstlinientherapie und bis zum 4-fachen der zugelassenen Dosis (off-label) als

Zweitlinientherapie empfohlen (2, 7). Leider reicht diese Behandlung bei vielen Patienten nicht aus, um eine vollständige Symptomkontrolle zu erreichen (13, 14). In diesen Fällen kann ein Wechsel des Antihistaminikums (13, 14) oder die Gabe von Omalizumab (15), einen noch nicht für ChIU zugelassenen Anti-IgE-Antikörper, vorteilhaft sein.

Chronische Urtikariaformen können über Jahre bestehen und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen, was zu enormen Kosten führt, zum Beispiel durch Arbeitsausfall, „Ärzte-Hopping“, Krankenhausaufenthalte und weitere Aspekte (1).

Prinzipiell können allergische Erkrankungen die Lebensqualität des Patienten in vielen Bereichen des täglichen Lebens stark beeinträchtigen und sich nachteilig auf physische, psychische und soziale Aspekte des Lebens auswirken (16-18). So zeigte sich in einer Studie von Maurer et al 2009 (19) ein starker krankheitsbedingter Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Urtikaria. Diese Patienten haben nicht nur mit ihrem Hautproblem zu kämpfen, sondern auch mit einer gestörten Lebensqualität und häufig auch mit psychischen Symptomen wie Angstzustände und Depressionen. Auch die Einnahme von Medikamenten bereitet den Patienten teilweise Sorgen und Ängste und führt dazu, dass die Medikamenteneinnahme nicht richtig oder gar nicht durchgeführt wird. Dieses Zusammenspiel von symptomatischen und psychischen Problemen sollte laut der Studie von Maurer et al. in zukünftigen Arzt-Patienten-Beziehungen berücksichtigt werden (19).

Dass die Lebensqualität der Patienten mit chronischer Urtikaria krankheitsbedingt stark eingeschränkt sein kann, ist seit vielen Jahren ein wichtiges Thema (20). Finlay (21) erklärte 1997, dass es durch die Verwendung eines Lebensqualitätsinstrumentes, zum Beispiel in Form eines Fragebogens, ermöglicht wird, das Ausmaß und die Art der Beeinträchtigung zu beurteilen. Sie können verwendet werden, um einen besseren Einblick in die Probleme eines Patienten zu geben, den Fortschritt nach der Therapie zu überwachen oder um kritische klinische Entscheidungen zu treffen, wie die Gabe eines teuren oder mit hohen Risiken behafteten Medikamentes (21, 22).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQL) ist somit zu einem immer bedeutsameren Aspekt in der Gesundheitsforschung geworden und es

ist daher wichtig die HRQL bei anderen allergischen Erkrankungen, wie auch zum Beispiel Urtikaria, mittels spezifischer validierter Fragebögen zu untersuchen (17).

Poon et al (20) untersuchte im Jahr 1999 das Ausmaß und die Art der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit verschiedenen Formen chronischer Urtikaria. Hierfür wurde der Dermatology Life Quality Index (DLQI; (23)) verwendet, ein Fragebogen der zur Verwendung bei allen Hautkrankheiten prinzipiell geeignet ist. Die Studie zeigte, dass Patienten mit Chou unter einer starken Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität leiden. Am stärksten zeigte sich der Leidensdruck durch die Beeinträchtigung in ihren sportlichen Aktivitäten. Weiterhin zeigte sich, dass die Chou-Patienten die einzige Urtikaria-Gruppe war, die aufgrund ihrer Erkrankung auch in ihren sexuellen Aktivitäten eingeschränkt war (20). Verschiedene andere Aspekte der Erkrankung wie zum Beispiel Vermeidungsverhalten, erfasst der DLQI jedoch nicht, sodass daraus möglicherweise ein unvollständiges Bild der Lebensqualität bei den Patienten entsteht.

Für die chronische spontane Urtikaria sind bereits seit einigen Jahren, sowohl für die Routineversorgung von Patienten als auch für klinische Studien, krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebögen etabliert. So gibt es den Lebensqualitätsfragebogen für chronische Urtikaria (chronic urticaria quality-of-life questionnaire; CU-Q₂oL (24, 25)) und den Angioödem Lebensqualitätsfragebogen (angioedema quality-of-life questionnaire; AE-QoL (26)). Für die chronisch induzierbaren Urtikariaformen, einschließlich der Chou, fehlen diese krankheitsspezifischen Instrumente noch, obwohl führende Gesundheitsbehörden die Verwendung solcher Instrumente dringend empfehlen (27).

Neben den krankheitsspezifischen Instrumenten gibt es die generischen, krankheitsübergreifenden Instrumente, welche den Vorteil haben, dass sie einen Vergleich, von zum Beispiel Behandlungsergebnissen, diagnoseübergreifend ermöglichen. Generische Instrumente sind jedoch weniger aussagekräftig in Bezug auf spezifische Symptome oder für detaillierte Informationen zu einzelnen Patienten (28, 29). Deshalb sollten auch in klinischen Studien krankheitsspezifische Instrumente den generischen Instrumenten vorgezogen werden, da spezifische Fragebögen empfindlicher sind als generische. Wenn ein bestimmtes Instrument nicht verfügbar ist, wird seine Entwicklung empfohlen (16).

Das Ziel dieser Arbeit ist daher die Entwicklung und Validierung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit ChIU und somit die Entwicklung des ersten spezifischen Messinstrumentes der Lebensqualität im Bereich der chronisch induzierbaren Urtikaria. Mit dem ChIU-QoL soll die Krankheitslast und ihre Veränderung durch Behandlungen von Patienten mit ChIU besser eingeschätzt werden können. Dies ermöglicht auch, die Therapie besser auf den Einzelnen abstimmen zu können. Außerdem soll es durch den ChIU-QoL möglich sein, den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität der Patienten besser dokumentieren zu können, um somit das routinemäßige Patientenmanagement zu verbessern. Außerdem kann er ein nützliches Werkzeug in klinischen Studien darstellen.

Methodik

Im Folgenden wird vertieft die Methodik der Studie beschrieben. Die methodischen Schritte zur Entwicklung und Validierung des CholU-QoL sind ebenfalls in der Originalpublikation „*Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL)*“ (30), des Kapitels „Material and Methods“ erläutert.

Ziel der Studie war es einen Lebensqualitätsfragebogen zu entwickeln, der die krankheitsbedingte Einschränkung der Lebensqualität von Patienten mit CholU erfasst. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in zwei Zentren, der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA1/385/13) und Mainz (837.129.15(9897)) genehmigt und wurde beim Deutschen Klinischen Studienregister (DRKS-ID: S00012318) registriert. An der Studie nahmen Patienten teil, bei denen die Diagnose CholU die Hauptdiagnose war. Bestätigt wurde die CholU durch spezialisierte Dermatologen, basierend auf der Anamnese der Patienten und auf der Anwesenheit klinischer Symptome (gegebenenfalls auch durch Fotodokumentation der Patienten) und/oder den Ergebnissen der Provokationstests. Begleiterkrankungen einschließlich anderer Arten von chronischer Urtikaria wurden erfasst.

Die Entwicklung des CholU-QoL, erfolgte in drei Schritten: 1. die Erstellung potentieller Fragen (Items), 2. die Auswahl der Items und 3. die Validierung des Fragebogens. Als Modell für die Herangehensweise diente der Entwicklungsprozess des etablierten AE-QoL (26), des MC-QoL (31) und des CU-Q₂oL (24) sowie die aktuellen Empfehlungen für die Entwicklung von „patient-reported outcomes“ (PROs) und gesundheitsbezogener Lebensqualitätsinstrumente („health-related quality of life“, HRQoL) (16, 27).

Der Entwicklungs- und Validierungsprozess des CholU-QoL wird im nachfolgenden Flow-Chart schematisch zusammengefasst (siehe Abbildung 1).

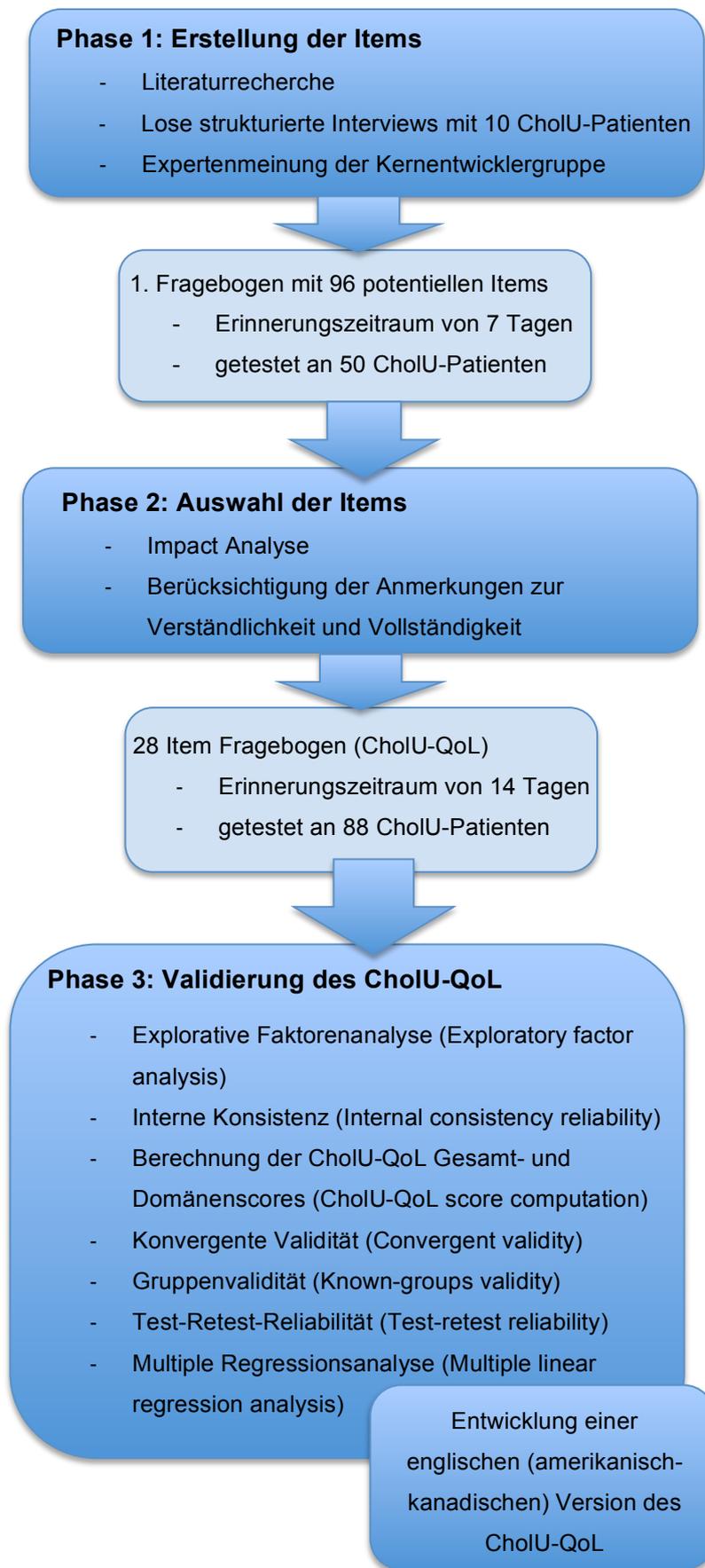


Abbildung 1: Flow Chart Methodik

Phase 1: Erstellung der Items

Für die Erstellung der Items wurden zunächst die Bereiche identifiziert, welche eine krankheitsbedingte Lebensqualitätseinschränkung verursachen, und welche deshalb auch vom CholU-QoL abgedeckt werden sollten. Dazu erfolgte eine Literaturrecherche, die sich mit der Lebensqualität von Patienten mit CholU befasste. Weiterhin erfolgten lose strukturierte Interviews über etwa 30 bis 60 Minuten mit zehn CholU-Patienten der Charité-Universitätsmedizin Berlin, bei denen die Patienten unter anderem über ihre Symptome und Einschränkungen im Alltag und in ihrer Lebensqualität frei berichteten. Ein weiterer Aspekt bei der Erstellung der potentiellen Fragen war die Einbeziehung der Expertenmeinung der Kernentwicklergruppe, bestehend aus Sabine Altrichter, Jessica Ruft und Karsten Weller. Anhand dieser gesammelten Informationen erfolgte die Generierung eines ersten Fragebogens mit 96 potentiellen CholU-QoL Items, welche Symptome, Einschränkungen im alltäglichen Leben, Emotionen und weitere Schwierigkeiten und Probleme durch die CholU befragte. Hierfür wurde als Erinnerungszeitraum die letzten sieben Tage gewählt. Die Antwortmöglichkeiten wurden in Form einer Likert scale (LS) (27) erfragt und beinhalteten folgende Antwortmöglichkeiten: „gar nicht“, „wenig“, „mittelmäßig“, „stark“, „sehr stark“ beziehungsweise „nie“, „kaum“, „gelegentlich“, „oft“, „sehr oft“. Außerdem wurden die Patienten auch zur Relevanz der Frage bezüglich der letzten zwölf Monate mit der Antwortmöglichkeit „ja“ oder „nein“ befragt und wurden gebeten die Wichtigkeit der Frage mit den Antwortmöglichkeiten „nicht wichtig“, „wenig wichtig“, „wichtig“, „sehr wichtig“, „extrem wichtig“ zu bewerten. Weiterhin wurden die Patienten zu der Verständlichkeit und Vollständigkeit des Fragebogens befragt.

Phase 2: Auswahl der Items

Mit Hilfe des ersten Fragebogens wurden die potentiellen 96 CholU-QoL Items an 50 CholU-Patienten der Charité - Universitätsmedizin Berlin getestet. Die Patienten wurden gebeten den Fragebogen vollständig auszufüllen.

Auf der Grundlage der Antworten der 50 Patienten wurde eine Impaktanalyse erstellt. Dafür wurden die Angaben der Patienten zur Wichtigkeit und zur Relevanz der Frage innerhalb der letzten zwölf Monate berechnet. Die Wichtigkeit der Fragen wurde mit Hilfe des Mittelwertes aus allen Antworten der 50 Patienten berechnet. Die Punkte wurden dabei wie folgt vergeben: 1 Punkt = „nicht wichtig“ bis 5 Punkte = „extrem wichtig“. Die Relevanz der Frage bezogen auf die letzten zwölf Monate wurde als Anteil

aller mit „Ja“ beantworteten Betroffenen berechnet. Für die Impaktanalyse wurde dann der jeweilige Impact-Wert ermittelt, welcher sich rechnerisch aus der Wichtigkeit der Frage multipliziert mit der Relevanz der letzten zwölf Monate ergab.

Ein Impact-Wert von 2,5 wurde von der Kernentwicklergruppe als Cut-Off Grenze festgelegt. Alle Items welche einen Wert über den festgelegten Cut-Off Wert zeigten, wurden in den endgültigen CholU-QoL eingeschlossen. Alle unter diesem Wert liegenden Fragen wurden aus dem CholU-QoL ausgeschlossen. Abschließend wurde über Fälle der Redundanz und Ungenauigkeit sowie die Berücksichtigung der Augenscheinvalidität (face validity) im Rahmen der Kernentwicklergruppe beraten. Aufgrund dieser Impaktanalyse konnten die 96 potentiellen Items auf 28 Items des endgültigen CholU-QoL reduziert werden, die alle wesentlichen Aspekte der Lebensqualität abdeckten.

Weiterhin bestand in dem ersten Fragebogen auch die Möglichkeit, dass Patienten berichten konnten, ob der Fragebogen für sie vollständig war und ob es Verständnisprobleme gab. Aufgrund der Anmerkungen der Patienten, erfolgte eine Anpassung des Erinnerungszeitraumes, da einige Patienten einen Zeitraum von sieben Tagen als nicht ausreichend empfanden. Der Zeitraum wurde daher im finalen CholU-QoL auf 14 Tage angepasst.

Phase 3: Validierung des CholU-QoL

Nach Beendigung der ersten beiden Schritte zur Entwicklung des CholU-QoL folgte die Validierungsphase. Die ausgewählten 28 Items wurden nun anhand des finalen CholU-QoL an insgesamt 88 Patienten getestet. 69 CholU-Patienten der Charité-Universitätsmedizin Berlin und 19 Patienten der Universitätsklinik Mainz beantworteten in der Validierungsphase die ausgewählten 28-CholU-QoL-Fragen sowie verschiedene Ankerinstrumente, welche später in der entsprechenden Validierungsphase näher erläutert werden. Die Berechnung und Auswertung erfolgte hierbei mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS. Der gesamte Prozess der Validierung des CholU-QoL bestand aus sieben Schritten:

1. Explorative Faktorenanalyse (Exploratory factor analysis)

Zunächst wurde eine explorative Faktorenanalyse angefertigt, um die 28 Items des CholU-QoL einer Domänenstruktur zuzuordnen (26). Die Analyse wurde unter Verwendung der Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation und Kaiser-

Normalisierung durchgeführt (26, 31-33). Fehlende Werte wurden paarweise ausgeschlossen. Außerdem wurde ein Eigenwert ≥ 1 gewählt, um Faktoren (Domänen) zu bestimmen (26, 31). Die Items wurden dann den Domänen zugewiesen, für die sie die höchste Faktorenladung aufwiesen. Abschließend wurde unter Berücksichtigung der Augenscheinvalidität (face validity) die Verteilung der Items auf die entsprechenden Domänen durch die Kernentwicklergruppe diskutiert und einzelne Ausnahmen gemacht. (30)

2. Bestimmung der internen Konsistenz (Internal consistency reliability)

Die interne Konsistenz (internal consistency reliability) bestimmt die Homogenität einer Domäne (26). Zur Bestimmung der internen Konsistenz des CholU-QoL Gesamtscores sowie der einzelnen Domänenscores erfolgte die Berechnung des Cronbachs Alpha Koeffizienten. Das Ergebnis des Koeffizienten wird wie folgt interpretiert: $<0,60$ nicht akzeptabel, $0,60$ bis $0,65$ unerwünscht, $0,65$ bis $0,70$ minimal akzeptabel, $0,70$ bis $0,80$ respektabel, $0,80$ bis $0,90$ ausgezeichnet, $>0,90$ überragende Konsistenz (26, 31, 32).

3. Berechnung der CholU-QoL Gesamt- und Domänenscores

Jede CholU-QoL Frage wurde anhand eines Punktesystems ausgewertet. Die Punkte von 0 bis 4 wurden wie folgt vergeben: 0 = „gar nicht“ / „keine Therapie“; 1 = „wenig“; 2 = „mittelmäßig“; 3 = „stark“; 4 = „sehr stark“. Die entsprechenden Punkte des CholU-QoL-Gesamtscores beziehungsweise der einzelnen Domänenscores wurden addiert und anschließend auf eine 0-100 Skala transformiert. Eine höhere Punktzahl entspricht hierbei einer stärkeren Einschränkung der Lebensqualität. Wenn zu viele Fragen (Items) einer Domäne oder insgesamt nicht beantwortet wurden, konnte die Domäne beziehungsweise der Gesamtscore nicht berechnet werden. Dies gilt für den CholU-QoL Gesamtscore, wenn mehr als 20% der Fragen, dementsprechend mehr als fünf Fragen, nicht beantwortet wurden. Die Scores der Domänen „Symptome“, „funktionelles Leben“, „soziale Interaktion“ und „Emotionen“ wurden nicht berechnet, wenn mehr als 25% der jeweiligen Fragen (Items) fehlten. Da die Domäne „Therapie“ die wenigsten Fragen beinhaltet, konnte der Score für diese Domäne nicht berechnet werden, wenn mehr als 50% der Fragen nicht beantwortet wurden. Insgesamt fehlten in unserer Studie in allen analysierten 88 Fragebögen 21 Items, sodass der Anteil aller fehlender Items bei 0,85% lag. (30)

4. Konvergente Validität (convergent validity)

In diesem Schritt des Validierungsprozesses wurde untersucht ob Fragen (Items), Domänen oder Gesamtscores die theoretisch in Beziehung stehen sollten, tatsächlich miteinander in Beziehung stehen (26). Für die Berechnung der konvergenten Validität korrelierten wir den CholU-QoL Gesamtscore und die jeweiligen Domänenscores mit verschiedenen Ankerinstrumenten wie den Dermatologischen Lebensqualitätsfragebogen (DLQI), der sich mit der Lebensqualität bezogen auf die Gesundheit der Haut beschäftigt (23, 34), den Urtikariakontrolltest zur Beurteilung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit chronischer Urtikaria (spontan und induzierbar) (35) und den CholUAS7, ein spezifischer Krankheitsaktivitätsscore für Patienten mit CholU, welcher von den Patienten in Form eines Tagebuchs geführt wird. Patienten erfassen dabei täglich ihre Symptome und Triggerfaktoren (13).

Zu den Ankerinstrumenten zählten weiterhin eine Selbsteinschätzung der aktuellen Krankheitssituation bezüglich der Urtikariabeschwerden/Krankheitsaktivität und der Einschränkung der Lebensqualität der letzten zwei Wochen in Form einer globalen Einschätzung des Patienten („patient's global assessment“; PGA) mittels visueller Analogskala (VAS) oder als Likert Skale (LS) (27, 36).

Bezüglich der Krankheitsaktivität der letzten zwei Wochen wurden die Patienten gebeten anhand der „PGA-disease activity-VAS“ mit einer visuellen Analogskala ihre Krankheitsaktivität auf einer Skala von 0 bis 10 cm zu markieren. 0 cm entsprachen „keine Urtikariabeschwerden“ und 10 cm entsprachen „maximal vorstellbare Urtikariabeschwerden“ (36). Weiterhin wurden die Patienten aufgefordert ihre Krankheitsaktivität anhand von vier Punkten auf einer „PGA-disease activity-LS“ auszuwählen. Die Antwortmöglichkeiten waren hier „keine Beschwerden“, „leichte Beschwerden“, „mittelstarke Beschwerden“ und „starke Beschwerden“ (27).

In Form dieser Antwortmöglichkeiten erfolgte auch die Befragung der globalen Einschätzung der krankheitsbedingten Lebensqualitätseinschränkung in den letzten zwei Wochen. Anhand der „PGA-QoL-VAS“ sollten die Patienten ihre Einschränkung der Lebensqualität auf einer Skala von 0 bis 10 cm markieren. 0 cm entsprach hierbei „keine Einschränkungen der Lebensqualität“ und 10 cm „maximal vorstellbare Einschränkung der Lebensqualität“ (36). Die PGA-QoL-LS erfragte die Lebensqualitätseinschränkung mittels der vier Antwortmöglichkeiten „keine Einschränkung“, „leichte Einschränkung“, „mittelstarke Einschränkung“ und „starke Einschränkung“ (27).

Da wir verschiedene Ankerinstrumente, die einerseits die Krankheitsaktivität oder Krankheitskontrolle und andererseits die krankheitsbedingte Einschränkung der Lebensqualität, mit dem CholU-QoL korrelierten, erwarteten wir eine signifikant größere Korrelation bezüglich der Korrelation des CholU-QoL mit den Ankern, welche sich ebenfalls mit der Lebensqualität der Patienten befasste (30).

Die Korrelation des CholU-QoL Gesamtscores und der einzelnen Domänenscores mit den verschiedenen Ankerinstrumenten erfolgte durch die Berechnung mittels Spearman Korrelation. Es wurde ein hoher Korrelationskoeffizient ($r > 0,5$) und eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$) erwartet (30).

5. Gruppenvalidität (Known-groups validity)

Ein weiterer Schritt der Validierungsphase war der Vergleich der Gruppenvalidität (Known-groups validity), um die diskriminative Fähigkeit des Fragebogens zu beurteilen. Ein Kriterium für die Validität ist die Fähigkeit eines Instrumentes in der Lage sein sollte, zwischen Patientengruppen zu unterscheiden, von denen bereits im Vorfeld angenommen wird, dass sie sich unterscheiden (26). Hierfür wurde die Patienten mit unterschiedlichem Grad an Krankheitsaktivität (PGA-disease activity-LS) und Lebensqualität (PGA-QoL-LS) und auch verschiedenen Niveaus der Krankheitskontrolle (UCT) hinsichtlich ihrer CholU-QoL-Gesamtscores verglichen (30). Weiterhin wurden die Interquartilbereiche der CholU-QoL-Gesamtwerte mit den auf der Grundlage der vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten „keine Beschwerden“, „leichte Beschwerden“, „mittelstarke Beschwerden“ und „starke Beschwerden“ basierenden Krankheitsaktivitätsgrade und der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbeeinträchtigungen mit den Antwortmöglichkeiten „keine Einschränkung“, „leichte Einschränkung“, „mittelstarke Einschränkung“ und „starke Einschränkung“ verglichen und auf Überlappungen der Werte der ersten und dritten Interquartile geachtet. Für die Bestimmung der Krankheitskontrolle wurde der UCT herangezogen: Patienten mit unkontrollierten Symptomen haben niedrigere Werte ($UCT \leq 11$), im Vergleich zu Patienten mit guter Krankheitskontrolle ($UCT \geq 12$) (35).

6. Test-Retest-Reliabilität (Test-retest reliability)

Weiterhin gehörten zur Validierungsphase auch, dass die Patienten gebeten wurden, den Fragenbogen ein zweites Mal auszufüllen, um die Test-Retest-Reliabilität zu berechnen. 37 CholU-Patienten, welche das Kriterium erfüllten, dass sich ihre Therapie

in der Zeit zwischen dem ersten und zweiten Ausfüllen des CholU-QoL nicht geändert hatte, erklärten sich dazu bereit den Fragebogen erneut auszufüllen. Der Mindestabstand zwischen dem ersten und dem erneuten Ausfüllen des Fragebogens lag dabei bei drei Wochen, der Mittelwert lag bei zwölf Wochen. Wir untersuchten die 37 Patienten in zwei Gruppen anhand bestimmter Kriterien. Die erste Gruppe bestand aus allen 37 Patienten, deren Therapie sich in der Zwischenzeit nicht geändert hatte. Es wurde zusätzlich eine zweite Untergruppe bestehend aus 23 Patienten abgegrenzt. Diese Patienten mussten zusätzlich zu der unveränderten Therapie auch in der „PGA-disease activity-LS“ keine Veränderung bei den beiden ausgefüllten Fragebögen haben. Durch dieses zusätzliche Kriterium konnten wir davon ausgehen, dass sich die Krankheitsaktivität in der Zwischenzeit nicht geändert hat, wie es zum Beispiel durch gezieltes Auslassen von sportlichen Aktivitäten oder andere Lebensumstände wie Urlaub oder ähnliches der Fall sein könnte. In beiden untersuchten Gruppen wurden die Mittelwerte des CholU-QoL-Gesamtscores und der jeweiligen Domänenscores verglichen und der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) berechnet. Die Werte des ICC wurden wie folgt interpretiert: ein ICC von 0,5 bis 0,7 repräsentiert mäßige bis gute Reproduzierbarkeit, eine ICC >0,7 exzellente Reproduzierbarkeit (16, 31, 35, 37). Als Modell für die statistische ICC-Berechnung mit dem Statistikprogramm SPSS wurden das „two-way-mixed-model“ und absolute Übereinstimmung (absolute agreement) gewählt. Wir erwarteten höhere ICC-Werte in der Untergruppe von 23 Patienten mit stabiler Erkrankung (30).

7. Multiple Regressionsanalyse (Multiple linear regression analysis)

Um signifikante Einflussfaktoren zu ermitteln, wurde in der finalen Phase der Validierung eine multiple Regressionsanalyse erstellt. Das Alter (in Jahren), das Geschlecht und die Krankheitsdauer (in Jahren) wurden in die multiple Regressionsanalyse einbezogen und als unabhängige Variablen festgelegt. Die CholU-QoL-Gesamtpunktzahl, als abhängige Variable der Analyse, wurde dadurch auf signifikante Einflussfaktoren untersucht. (30)

Entwicklung einer englischen (amerikanisch-kanadischen) Version des CholU-QoL

Im Anschluss an die Validierungsphase und Fertigstellung des CholU-QoL in deutschsprachiger Version entwickelten wir eine sprachlich validierte englische (US-

amerikanisch-kanadische) Version des CholU-QoL (16, 38, 39). Zunächst erfolgten zwei unabhängige Vorwärtsübersetzungen der deutschen CholU-QoL-Version in das Englische, welche durch zweisprachige englische Muttersprachler durchgeführt wurden. Diese beiden Übersetzungen wurden von zwei medizinischen Experten, Thomas Casale (US-amerikanisches Englisch) und Gordon Sussmann (kanadisches Englisch), in einer Version zusammengefasst und geprüft. Diese US-amerikanisch-kanadische Version wurde anschließend von zwei unabhängigen deutschen Muttersprachlern ins Deutsche zurückübersetzt. Diese Rückwärtsübersetzungen wurden dann mit der deutschen Originalversion verglichen und Inkonsistenzen mit den deutschen und US-kanadischen Experten diskutiert und überarbeitet. In einer anschließenden Testphase füllten insgesamt elf amerikanische / kanadische Patienten zwischen 18 und 69 Jahren die übersetzte CholU-QoL Version aus. Die Patienten wurden nach Verständnisproblemen oder anderen Schwierigkeiten mit den Anweisungen beziehungsweise den Fragen gefragt. Neun von elf Patienten hatten keine Verständnisprobleme oder Schwierigkeiten beim Ausfüllen des Fragebogens und gaben keine Kommentare zur Verbesserung des CholU-QoL ab. Zwei Patienten hatten Schwierigkeiten die Symptome Quaddeln und Hautrötungen zu unterscheiden. Dementsprechend wurden erläuternde Sätze zu diesen beiden Symptomen in die Einleitung des Fragebogens aufgenommen. Die endgültige Version des englischen (amerikanisch-kanadischen) CholU-QoL wurde dann erneut von der Kernentwicklungsgruppe und den amerikanischen und kanadischen Experten geprüft. (30)

Ergebnisse

Nachfolgend werden die wesentlichen Ergebnisse der Studie kurz zusammengefasst. Sämtliche detaillierte Ergebnisse sind den Tabellen im Kapitel „Results“ der Originalpublikation „*Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL)*“ (30) zu entnehmen.

Die erste Phase der Entwicklung des CholU-QoL (Erstellung der Items) ergab 96 potentielle CholU-QoL Items, welche in einem ersten Fragebogen an 50 Patienten der Charité-Universitätsmedizin Berlin getestet wurden. Die Auswertung dieser Befragung und somit die zweite Phase im Entwicklungsprozess des CholU-QoL (Auswahl der Items) erfolgte in Form einer Impaktanalyse. Die Ergebnisse der Analyse ergaben 37 Items mit einem Impact-Score >2,5 Punkten. Zehn der 37 Items wurden aufgrund von Redundanz und weitere vier Items aufgrund von Ungenauigkeit ausgeschlossen. Fünf Items lagen knapp unter der Cut-Off Grenze von 2,5 Punkten, wurden aber von der Kernentwicklungsgruppe als wichtig angesehen und eingeschlossen. Weiterhin wurde ein Wortlaut eines Items geringfügig geändert, um Verständnisproblemen vorzubeugen. Das Ergebnis dieser ersten beiden Phasen der Entwicklung eines Lebensqualitätsfragebogens für Patienten mit CholU war schließlich ein Fragebogen mit 28 Items zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, der CholU-QoL.

In die sich anschließende Validierungsphase wurden 88 CholU-Patienten eingeschlossen. Im ersten Schritt des Validierungsprozesses ergab die explorative Faktorenanalyse eine 5-Domänen-Struktur des CholU-QoL. Die fünf Domänen „Symptome“, „funktionelles Leben“, „soziale Interaktion“, „Therapie“ und „Emotionen“ wurden festgelegt und die Items wurden dem Bereich mit der höchsten Faktorladung zugeordnet. Eine Ausnahme wurde bei dem Item „Schweiß“ gemacht, welches zur Domäne „funktionelles Leben“ sortiert wurde, obwohl es für die Domäne „Emotionen“ die größte Faktorladung aufwies. Diese Entscheidung beruhte aufgrund der Augenscheinvalidität und wurde durch die Kernentwicklergruppe entschieden. Die Items wurden für den endgültigen CholU-QoL neu geordnet und nach ihrer zugeordneten Domäne sortiert.

Die fünf Domänen und der CholU-QoL Gesamtscore wurde auf ihre interne Konsistenz mit Hilfe der Berechnung des jeweiligen Cronbachs Alpha Wertes getestet. Dabei ergab sich für die Domänen „funktionelles Leben“, „soziale Interaktion“ und „Emotionen“ sowie für den CholU-QoL Gesamtscore eine überragende Konsistenz. Für die Domänen „Therapie“ und „Symptome“ wurde eine ausgezeichnete interne Konsistenz berechnet.

Weiterhin zeigte die Korrelation des CholU-QoL-Gesamtscores und der Domänenscores mit den Ergebnissen der Ankerinstrumente signifikante und unseren Erwartungen entsprechende Werte. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Gesamtscore des CholU-QoL und der gewählten Ankerinstrumente war hoch ($r > 0,8$) bis auf die Ausnahme der Korrelation zwischen dem CholU-QoL und den CholUAS7 ($r > 0,45$). Wie erwartet zeigte sich, dass die Korrelationen mit denjenigen Ankern, welche sich ebenfalls mit der Lebensqualität der Patienten beschäftigte (z.B. DLQI), höher waren als die Korrelationen mit den Krankheitsaktivitätsankern (z. B. CholUAS7). Außerdem zeigte sich eine hohe und statistisch signifikante Korrelation zwischen dem UCT-Score und dem CholU-QoL, was einen signifikanten Zusammenhang zwischen den verschiedenen Ebenen der Krankheitskontrolle und der Beeinträchtigung der Lebensqualität zeigt.

Auch die Untersuchung der Gruppenvalidität (known group validity) ergab signifikante Ergebnisse. So hatten Patienten mit unterschiedlichem Grad an Krankheitsaktivität (PGA-disease activity-LS) und Lebensqualitätsbeeinträchtigung (PGA-QoL-LS) signifikante Unterschiede in den CholU-QoL-Gesamtscores. Wie erwartet stieg der CholU-QoL-Gesamtwert mit steigender Krankheitsaktivität und krankheitsbedingter Beeinträchtigung der Lebensqualität an (30). Außerdem zeigten Patienten mit unkontrollierten Symptomen ($UCT \leq 11$) einen höheren CholU-QoL Gesamtwert als Patienten mit kontrollierter Erkrankung ($UCT \geq 12$). Die Analyse ergab keine Überschneidungen der Interquartilbereiche, bis auf eine geringen Überlappung von 0,5 Punkten in den Krankheitsaktivitätskategorien „mild“ und „moderat“. Zusammengefasst weisen die Ergebnisse dieser Analyse auf eine hohe diskriminative Fähigkeit des CholU-QoL hin.

Die Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität ergab für die erste Patientengruppe mit 37 Patienten, dessen Therapie sich in der Zwischenzeit nicht verändert hatte, einen ICC

von 0,85 für den CholU-QoL Gesamtscore und somit eine exzellente Reproduzierbarkeit. Für die Domänen „Symptome“, „funktionelles Leben“ und „soziale Interaktion“ zeigte sich ebenfalls eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit ($> 0,75$) und für die Domänen „Therapie“ und „Emotionen“ eine moderate Reproduzierbarkeit. Die Test-Retest-Reliabilitätsanalyse der 23 Patienten mit stabiler Erkrankung ergab wie erwartet höhere ICC Werte. So zeigte sich für den CholU-QoL-Gesamtwert ein ICC von 0,94 und entsprach, ebenso wie die Werte der Domänenscores, einer exzellenten Reproduzierbarkeit. Lediglich die Domäne Therapie zeigte in dieser Analyse nur eine moderate bis gute Reproduzierbarkeit.

Im finalen Schritt der Validierungsphase zeigte sich im Rahmen der multiplen Regressionsanalyse kein signifikanter Einfluss von Alter, Geschlecht oder Krankheitsdauer auf den CholU-QoL-Gesamtwert.

Schlussfolgerung und klinische Relevanz

Die Studie zur Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit CholU resultierte in einem krankheitsspezifischen 28-Item-Fragebogen, dem CholU-QoL. Nach unserer Erfahrung dauert das Ausfüllen des Fragebogens weniger als fünf Minuten. In nur einer weiteren Minute können die Gesamt- und Domänenscores berechnet werden. (30)

Als Limitation ist an dieser Stelle zu nennen, dass in diese Studie ausschließlich volljährige Patienten eingeschlossen wurden und der Fragebogen somit nur für Erwachsene geeignet ist. Für Jugendliche und Kinder müsste ein eigenes Instrument entwickelt werden. Außerdem wurde die Sensibilität gegenüber Veränderungen und der kleinste bedeutungsvolle Unterschied („minimal important difference“) des CholU-QoL nicht untersucht. Dies muss in zukünftigen Studien durchgeführt werden, um herauszufinden, welche Veränderung des CholU-QoL-Wertes als eine bedeutsame Veränderung für den Patienten angesehen werden kann, wie es zum Beispiel für den AE-QoL (40) oder für den DLQI (41) untersucht wurde. Weiterhin kann als Limitation die geringe Stichprobengröße von 88 Patienten genannt werden. Trotz dieser Limitation zeigten die Berechnungen des Validierungsprozesses jedoch gute Ergebnisse und würden höchstwahrscheinlich bei einer höheren Anzahl von Patienten keine unterschiedlichen Ergebnisse ergeben (30).

Zusammengefasst ist der CholU-QoL das erste krankheitsspezifische Lebensqualitätsinstrument für CholU-Patienten mit exzellenter Validität und Reliabilität und auch das erste spezifische Messinstrument der Lebensqualität im Bereich der chronisch induzierbaren Urtikaria. Es kann die Beurteilung und Dokumentation im routinemäßigen Patientenmanagement verbessern und standardisieren. Der CholU-QoL kann insbesondere dazu beitragen, das Ausmaß krankheitsbedingter Lebensqualitätseinschränkung bei Patienten mit CholU besser zu bestimmen und zu überwachen. Es zeigt somit eine hohe klinische Relevanz, nicht nur für den klinischen Alltag, sondern auch als wertvolles Instrument in zukünftigen klinischen Studien. (30)

Referenzen

1. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(11):997-1007; quiz 8-9.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868-87.
3. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Zuberbier HC, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):73-88.
4. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Młynek A, Maurer M; EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009;64(12):1715-21.
5. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy.* 1997;52(5):504-13.
6. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, Nishigori C. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):103-13.
7. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780-802.
8. Illig L. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. I. Clinical observations and histological studies]. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;229(3):231-47.

9. Kim JE, Eun YS, Park YM, Park HJ, Yu DS, Kang H, Cho SH, Park CJ, Kim SY, Lee JY. Clinical characteristics of cholinergic urticaria in Korea. *Ann Dermatol.* 2014;26(2):189-94.
10. Sibbald RG. Urticarial reactions: vascular erythema, urticaria, vasculitis. *Can Fam Physician.* 1987;33:2329-33.
11. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):978-81.
12. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014;75(2):88-93.
13. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine uposing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1483-5.e9.
14. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):147-9.
15. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57-62.
16. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, Fokkens W, van Wijk RG, La Grutta S, Lombardi C, Maurer M, Pinto AM, Ridolo E, Senna GE, Terreehorst I, Bom AT, Bousquet J, Zuberbier T, Braido F; Global Allergy and Asthma European Network. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy.* 2010;65(3):290-5.
17. Baiardini I, Braido F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(4):419-28; quiz 29-30, 76.
18. Gerth van Wijk R. Allergy: a global problem. Quality of life. *Allergy.* 2002;57(12):1097-110.
19. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy.* 2009;64(4):581-8.
20. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol.* 1999;140(4):667-71.
21. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol.* 1997;136(3):305-14.

22. Finlay AY. Quality of life indices. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70(3):143-8.
23. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
24. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, Braga M, Lombardi C, Fassio O, Canonica GW. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy.* 2005;60(8):1073-8.
25. Młynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Rogala B, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy.* 2009;64(6):927-36.
26. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy.* 2012;67(10):1289-98.
27. Research USDoHaHSFCfDEa, Research USDoHaHSFCfBEa, Health USDoHaHSFCfDaR. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:79.
28. Wiebe S, Guyatt G, Weaver B, Matijevic S, Sidwell C. Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(1):52-60.
29. de Beurs E, Vissers E, Schoevers R, Carlier IVE, van Hemert AM, Meesters Y. Comparative responsiveness of generic versus disorder-specific instruments for depression: An assessment in three longitudinal datasets. *Depress Anxiety.* 2018.
30. Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, Maurer M, Weller K, Altrichter S. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy.* 2018;48(4):433-44.
31. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy.* 2016;71(6):869-77.
32. Kocatürk E, Weller K, Martus P, Aktas S, Kavala M, Sarigul S, Baiardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Kalogeromitros D, Maurer M. Turkish version of the chronic

urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(4):419-25.

33. Krause K, Kessler B, Weller K, Veidt J, Chen SC, Martus P, Church MK, Metz M, Maurer M. German version of ItchyQoL: validation and initial clinical findings. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):562-8.

34. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):997-1035.

35. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-72, 72.e1-6.

36. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990;13(4):227-36.

37. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, Fokkens W, Gerth van Wijk R, Giménez-Arnau A, Godse K, Grattan C, Grob JJ, La Grutta S, Kalogeromitros D, Kocatürk E, Lombardi C, Mota-Pinto A, Ridolo E, Saini SS, Sanchez-Borges M, Senna GE, Terreehorst I, Todo Bom A, Toubi E, Bousquet J, Zuberbier T, Maurer M. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy.* 2011;66(7):840-4.

38. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health.* 2005;8(2):94-104.

39. Wild D, Eremenco S, Mear I, Martin M, Houchin C, Gawlicki M, Hareendran A, Wiklund I, Chong LY, von Maltzahn R, Cohen L, Molsen E. Multinational trials-recommendations on the translations required, approaches to using the same language in different countries, and the approaches to support pooling the data: the ISPOR Patient-Reported Outcomes Translation and Linguistic Validation Good Research Practices Task Force report. *Value Health.* 2009;12(4):430-40.

40. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-9.
41. Shikar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:36.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jessica Ruft, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit cholinergischer Urtikaria (ChoiU-QoL)** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung

Publikation:

Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, Maurer M, Weller K, Altrichter S. **Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL)**. Clin Exp Allergy. 2018;00:1–12.

Accepted: 20 January 2018

Eigenanteil an der Publikation:

Hiermit versichere ich, Jessica Ruft, dass ich im Rahmen der oben genannten Publikation, nach Übernahme des Themas durch meinen Doktorvater, in der Vorbereitung, Planung, Durchführung und Auswertung der Studie eingebunden war.

Bei der Erstellung der Publikation war ich maßgeblich an der Patientenrekrutierung, Datenerhebung und Datenauswertung beteiligt. Ich führte sowohl die Patientenrekrutierung des ersten Fragebogens mit 96 Items als auch die Patientenrekrutierung des finalen 28-Items Fragebogens durch. Die Datenauswertung erfolgte durch mich in Rücksprache mit meinen Betreuern mit dem Statistikprogramm SPSS. Des Weiteren erstellte ich die Abbildung (Figure 1) und alle Tabellen des Papers selbstständig. In stetiger Rücksprache mit meinen Betreuern war ich maßgeblich an der Erstellung des Manuskriptes beteiligt. Die Anmerkungen der Co-Autoren und der Reviewer wurden von mir berücksichtigt und das Manuskript bis zu seiner Endfassung von mir überarbeitet.

Weiterhin war ich an der Planung und Durchführung des Übersetzungsprozesses für eine amerikanisch-kanadische Version des CholU-QoL beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: '**ALLERGY**' Selected Category Scheme: WoS **Gesamtanzahl: 26**

Journal

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	46,218	13.081	0.083400
2	ALLERGY	16,206	7.361	0.025110
3	Journal of Allergy and Clinical Immunology- In Practice	1,653	5.317	0.006200
4	CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY	10,959	5.264	0.015440
5	CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY	2,403	5.263	0.005410
6	CONTACT DERMATITIS	5,712	4.335	0.004290
7	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	3,787	3.775	0.006860
8	CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS	2,071	3.735	0.005180
9	ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY	6,970	3.728	0.008710
10	IMMUNOLOGY AND ALLERGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,463	3.610	0.002560
11	Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	2,861	3.463	0.006340
12	Clinical and Translational Allergy	636	3.239	0.002340
13	ALLERGOLOGY INTERNATIONAL	1,487	3.194	0.003270
14	JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	2,073	3.094	0.002560
15	Allergy Asthma & Immunology Research	1,094	2.957	0.003150
16	Allergy Asthma and Clinical Immunology	850	2.869	0.002150
17	INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	5,175	2.720	0.006610
18	ALLERGY AND ASTHMA PROCEEDINGS	1,937	2.614	0.003150
19	JOURNAL OF ASTHMA	3,201	1.746	0.005070
20	Postepy Dermatologii i Alergologii	418	1.683	0.000910
21	ALLERGOLOGIA ET IMMUNOPATHOLOGIA	954	1.439	0.001560
22	ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	698	1.011	0.001040
23	Pediatric Allergy Immunology and	171	0.958	0.000650

	Pulmonology			
24	Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology	457	0.812	0.000850
25	Revue Francaise d Allergologie	276	0.363	0.000130
26	ALLERGOLOGIE	187	0.311	0.000080

Copyright © 2017 Thomson Reuters

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation:

Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, Maurer M, Weller K, Altrichter S. **Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL).**

Quellenangabe:

Clin Exp Allergy. 2018;00:1–12.

DOI-Verlinkung:

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1:

Asady A, Ruft J, Ellrich A, Hawro T, Maurer M, Altrichter S. **Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features.** Clin Exp Allergy. 2017;47:1609–1614.

(Impact Factor: 5,26)

Publikation 2:

Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, Maurer M, Weller K, Altrichter S. **Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL).** Clin Exp Allergy. 2018;00:1–12.

(Impact Factor: 5,26)

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Marcus Maurer, für die Überlassung des Themas und die freundliche Zusammenarbeit bedanken. Ein besonderer Dank gilt auch meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Sabine Altrichter für die intensive Begleitung und die wertvolle Unterstützung bei meiner Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei allen Co-Autoren meiner Publikation bedanken.

Mein Dank gilt auch allen Patienten, die diese Studie erst ermöglicht haben.

Weiterhin danken möchte ich meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinem Ehemann und meinem Sohn, die mich immer unterstützten und mir die nötige Motivation und Rückhalt gaben.

Ganz besonders möchte ich hier meiner Zwillingsschwester danken, die mich zu dieser Dissertation angeregt hat und in jeder Lebenslage zu mir steht.