

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

DISSERTATION

**Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Erfassung der
Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten**

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Elisabeth von Tschirnhaus
aus Dresden

Datum der Promotion: 04. Juni 2021

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht im folgenden Paper:

Siebenhaar F, Tschirnhaus E von, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy* 2016; 71(6):869–77.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| I. Abkürzungsverzeichnis | IV |
| II. Abbildungsverzeichnis | V |
| III. Tabellenverzeichnis | VI |
| 1 Zusammenfassung..... | 1 |
| 2 Abstract..... | 2 |
| 3 Einleitung..... | 3 |
| 3.1 Mastozytose | 3 |
| 3.2 Mastzelle | 3 |
| 3.3 Epidemiologie..... | 5 |
| 3.4 Pathogenese | 5 |
| 3.5 Klassifikation und Klinik..... | 6 |
| 3.5.1 Kutane Mastozytose..... | 7 |
| 3.5.2 Systemische Mastozytose..... | 9 |
| 3.5.2.1 Indolent Systemische Mastozytose (ISM)..... | 9 |
| 3.5.2.2 Smoldering systemische Mastozytose (SSM) | 9 |
| 3.5.2.3 Isolierte Knochenmarksmastozytose (BMM) | 9 |
| 3.5.2.4 Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)..... | 9 |
| 3.5.2.5 Aggressive Systemische Mastozytose (ASM) | 10 |
| 3.5.2.6 Mastzellenleukämie (MCL)..... | 10 |
| 3.5.3 Mastzellsarkom (MCS)..... | 10 |
| 3.6 Klinische Symptome..... | 10 |
| 3.7 Diagnostik | 12 |
| 3.7.1 Diagnostik der kutanen Mastozytose..... | 12 |
| 3.7.2 Diagnostik der systemischen Mastozytose..... | 13 |
| 3.8 Therapie | 13 |
| 3.9 Lebensqualität..... | 14 |
| 3.9.1 Subjektive Patientenwahrnehmung | 15 |
| 3.9.2 Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität in der Dermatologie | 16 |
| 3.10 Fragestellung | 17 |
| 4 Material und Methoden | 19 |
| 4.1 Konzeptioneller Rahmen | 20 |
| 4.2 Vorläufige Itemgenerierung | 20 |
| 4.2.1 Patienteninterviews | 20 |
| 4.2.2 Literaturrecherche | 21 |
| 4.2.3 Experteninput..... | 21 |
| 4.3 Itemreduktion | 21 |
| 4.3.1 Datensammlung während der vorläufigen Itemgenerierung | 21 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.3.2 | Impactanalyse..... | 22 |
| 4.3.3 | „Face validity“ durch Expertenprüfung..... | 22 |
| 4.4 | Validierungsphase..... | 23 |
| 4.4.1 | Datensammlung Validierung..... | 23 |
| 4.4.2 | Faktoranalyse..... | 23 |
| 4.4.3 | Reliabilität..... | 24 |
| 4.4.3.1 | Interne Konsistenz..... | 24 |
| 4.4.3.2 | Retest-Reliabilität..... | 25 |
| 4.4.4 | Validität..... | 25 |
| 4.4.4.1 | Konstruktvalidität..... | 25 |
| 4.4.4.2 | Kriteriumsvalidität..... | 27 |
| 4.4.4.3 | Inhaltsvalidität..... | 27 |
| 4.4.5 | Multiple lineare Regressionsanalyse..... | 28 |
| 4.4.5.1 | Risikostratifizierung..... | 28 |
| 4.4.6 | Gesamtpunktwertermittlung..... | 28 |
| 4.5 | Statistische Analysen..... | 29 |
| 5 | Ergebnisse..... | 30 |
| 5.1 | Konzeptioneller Rahmen..... | 30 |
| 5.2 | Itemgenerierung..... | 30 |
| 5.2.1 | Ergebnisse der Patienteninterviews..... | 30 |
| 5.2.2 | Literaturrecherche..... | 34 |
| 5.2.3 | Experteninput..... | 34 |
| 5.3 | Itemreduktion..... | 35 |
| 5.3.1 | Datenerhebung während der Itemreduktion..... | 35 |
| 5.3.2 | Impactanalyse..... | 36 |
| 5.3.2 | „Face validity“ durch Expertengruppe..... | 38 |
| 5.4 | Validierungsphase..... | 40 |
| 5.4.1 | Datenerhebung in der Validationsphase..... | 40 |
| 5.4.2 | Faktoranalyse..... | 41 |
| 5.4.3 | Reliabilität..... | 42 |
| 5.4.3.1 | Interne Konsistenz..... | 42 |
| 5.4.3.2 | Retest-Reliabilität..... | 44 |
| 5.4.4 | Validität..... | 44 |
| 5.4.4.1 | Konstruktvalidität..... | 44 |
| 5.4.4.2 | Kriteriumsvalidität..... | 46 |
| 5.4.4.3 | Inhaltsvalidität..... | 48 |
| 5.4.5 | Multiple lineare Regressionsanalyse..... | 49 |
| 5.4.5.1 | Risikostratifizierung..... | 49 |
| 5.5 | Ergebnisse MC-QoL..... | 52 |
| 6 | Diskussion..... | 53 |
| 8 | Anhang..... | 75 |
| 8.1 | Telefoninterview..... | 75 |
| 8.2 | präMC-QoL Itemreduktionsphase..... | 77 |
| 8.3 | MC-QoL Validierungsphase..... | 84 |
| 8.4 | Eidesstattliche Erklärung..... | 87 |
| 8.5 | Anteilerklärung an erfolgter Publikation..... | 88 |

| | | |
|-----|-----------------|----|
| 8.6 | Lebenslauf..... | 89 |
| 8.7 | Danksagung..... | 90 |

I. Abkürzungsverzeichnis

ASM = Aggressive systemische Mastozytose

BMM = Isolierte Knochenmarksmastozytose (bone marrow mastocytosis)

CM = Kutane Mastozytose (cutaneous mastocytosis)

DCM = Diffuse kutane Mastozytose

EMA = European Medicine Agency

FDA = Food and Drug Administration

GIT = Gastrointestinaltrakt

HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)

ISM = Indolente systemische Mastozytose

IQR = Interquartilsabstand

LQ = Lebensqualität

MC-QoL = Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten (mastocytosis quality of life questionnaire)

MCL = Mastzelleukämie

MIS = vorläufige Diagnose Mastozytose der Haut (mastocytosis in the skin)

MPCM = makulopapulöse kutane Mastozytose

MCS = Mastzellsarkom

MZ = Mastzelle

PRO = patient reported outcome

SCF = Stammzellfaktor

SM = Systemische Mastozytose

SM-AHN = Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

SSM = Smoldering systemische Mastozytose

KIT – Rezeptor = Tyrosinkinase-Rezeptor

WHO = World Health Organization

II. **Abbildungsverzeichnis**

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: methodische Entwicklung des MC-QoL | 19 |
| Abbildung 2: Darstellung der erhobenen Ergebnisse des MC-QoL in der Validierungsphase | 52 |

III. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Wichtige MZ Mediatoren und ihre physiologischen Eigenschaften | 4 |
| Tabelle 2: Klassifikation der Mastozytose mit Diagnosemerkmalen und Prognose | 6 |
| Tabelle 3: Überblick der pathologischen Veränderungen bei B- und C-Findings | 11 |
| Tabelle 4: resultierende Items aus den Ergebnissen der Patienteninterviews..... | 31 |
| Tabelle 5: Charakteristika der Patientenpopulation der Itemreduktionsphase | 35 |
| Tabelle 6: Überblick der Impactanalyse mit Darstellung von Frequenz, Wichtigkeit und Impact der vorläufigen Items..... | 36 |
| Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse der 'face validity' | 38 |
| Tabelle 8: Charakteristika der Patientenpopulation der Validierungsphase..... | 40 |
| Tabelle 9: Übersicht der Faktoranalyse mit der jeweiligen Gewichtung aller Items in den vier Domänen | 41 |
| Tabelle 10: Übersicht über die Domänenstruktur der einzelnen Items und den zugehörigen Cronbach's α Koeffizienten | 43 |
| Tabelle 11: Darstellung der Retest-Reliabilität..... | 44 |
| Tabelle 12: Korrelation zwischen MC-QoL Domänen und den Fragebögen DLQI, SF12, ItchyQoL, EQ 5D Gesundheitsskala zur Darstellung der Konstruktvalidität | 45 |
| Tabelle 13: Darstellung der selbsteingeschätzten Beschwerdestärke und Lebensqualitätseinschränkung und des MC-QoL Gesamtpunktwertes sowie der ersten und dritten Quartile der ‚known-groups‘ Validität. | 48 |
| Tabelle 14: Überblick potentieller Einflussfaktoren auf den MC-QoL..... | 49 |
| Tabelle 15: Darstellung der Stratifizierung nach Dauer der Erkrankung..... | 50 |

1 Zusammenfassung

Einleitung: Mastozytose ist eine spontan auftretende Erkrankung assoziiert mit einer klonalen, neoplastischen Proliferation morphologisch und immunphänotypisch veränderter Mastzellen in verschiedenen Organen wie beispielsweise Haut, Knochenmark und Gastrointestinaltrakt. Die meisten erwachsenen Patienten sind von einer indolenten systemischen Mastozytose (ISM) betroffen. Die heterogene Ausprägung der Symptome, meist ausgelöst durch Mastzellenmediatoren und initiiert durch individuelle, teilweise unbekannte Auslöser, kann sich massiv negativ auf die Lebensqualität auswirken. Bisher gibt es kein validiertes Instrument, welches die Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten erfassen kann. Ziel dieser Arbeit ist es daher, ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit Mastozytose zu entwickeln und zu validieren.

Methoden: Bei der Itemgenerierung wurden unter Zuhilfenahme semi-strukturierter Patienteninterviews, Literaturrecherchen und Expertenmeinungen vorläufige Items entwickelt. Anschließend erfolgte nach einer ersten Patientenbefragung mittels Impaktanalyse und anschließender Gültigkeits- und Inhaltskontrolle eine Itemreduzierung. Das vorläufige Instrument wurde nach einer zweiten Patientenbefragung auf Validität, Reliabilität und weitere Einflussfaktoren getestet.

Ergebnisse: Es nahmen 158 Patienten an der Validierungsstudie teil. Das finale Instrument MC-QoL besteht aus 27 Fragen und kann in vier Domänen strukturiert werden (Haut, Emotionen, Funktion/Sozialleben, Symptome). Es ist möglich eine valide Gesamtpunktzahl zu erheben. Der MC-QoL und seine Domänen zeigen eine gute bis exzellente interne Konsistenz, Retest-Reliabilität, Konstrukt- und Known-groups Validität. Bei der multiplen Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass die Dauer der Erkrankung, nicht aber das Alter, Geschlecht oder die Hautbeteiligung einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des MC-QoL haben.

Zusammenfassung: Der MC-QoL ist das erste deutschsprachige Instrument zur Erfassung der Lebensqualität erwachsener Patienten mit kutaner und indolenter systemischer Mastozytose. Mit diesem kurzen, validen und zuverlässigen Instrument kann ein wertvoller Beitrag zur individuellen Patientenversorgung, Qualitätssicherung und Datenerhebung in klinischen Studien geleistet werden.

2 Abstract

Background: Mastocytosis is a spontaneously occurring disease associated with a clonal, neoplastic proliferation of morphologically and immunophenotypically altered mast cells in various organs such as skin, bone marrow and gastrointestinal tract. Most adult patients are affected by indolent systemic mastocytosis (ISM).

The heterogeneous nature of the symptoms, usually triggered by mast cell mediators and initiated by individual, sometimes unknown triggers, can have a massive negative impact on the quality of life.

So far, there is no validated tool available to capture the quality of life in mastocytosis patients. The aim of this work is therefore to develop and validate a disease-specific instrument for measuring the impairment of quality of life in patients with mastocytosis.

Methods: During item generation, preliminary items were developed by semi-structured patient interviews, literature searches and expert opinions. After an initial patient survey, item selection was generated by impact analysis followed by validity and content check. A second patient survey tested the preliminary instrument for validity, reliability and other influence factors.

Results: 158 patients participated in the validation study. The final MC-QoL instrument consists of 27 questions and can be structured into four domains (skin, emotions, function / social life, symptoms). It is possible to get a valid total score. The MC-QoL and its domains show good to excellent internal consistency, retest reliability, construct and known-groups validity. The multiple regression analysis showed, that the duration of disease, but not the age, gender or skin involvement have a significant impact on the results of MC-QoL.

Summary: MC-QoL is the first German-language instrument to assess the quality of life in adult patients with cutaneous and indolent systemic mastocytosis. This short, valid and reliable tool can provide a valuable contribution to individual patient care, quality assurance and data collection in clinical trials.

3 Einleitung

3.1 Mastozytose

Die Mastozytose ist eine spontan und sporadisch auftretende Erkrankung (1), welche mit einer klonalen, neoplastischen Proliferation morphologisch und immunphänotypisch abnormen Mastzellen (MZ) einhergeht (2). Klinisch stellt sich die Mastozytose als eine heterogene Erkrankung mit Ansammlung von MZ in einem oder mehreren Organen dar (3). Zahlreiche Symptome wie aufsteigende Hitze (Flush), Juckreiz, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Hypotension, Synkope, muskuloskelettaler Schmerzen und viele andere sind ein Resultat der Mediatorfreisetzung der MZ und deren Infiltration in Organe wie Haut, Gastrointestinaltrakt (GIT), Leber, Niere, Lymphknoten und Knochenmark (4).

3.2 Mastzelle

MZ entwickeln sich überwiegend aus CD34+ hämatopoetischen pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks (5). Sie wandern als CD34+/CD117+ Vorläuferzellen in das gesamte vaskularisierte Gewebe des Körpers ein und differenzieren sich in ihren Zielorganen. MZ haben aufgrund ihrer vielfältigen Rezeptorausstattung auf ihrer Oberfläche die Fähigkeit zur schnellen Mediatorfreisetzung und Interaktion mit weiteren Immunzellen und eine wichtige Funktion in der angeborenen und erworbenen Immunabwehr (6). MZ sind entscheidend an der allergischen Typ I Reaktion beteiligt. Eine allergische Soforttypreaktion mit entsprechender Mediatorausschüttung erfolgt über die Verbindung von hochaffinen FcεRI-Rezeptoren mit IgE und Antigenkontakt (6). MZ steuern und kontrollieren auch zahlreiche immunologische Prozesse, wie die Abwehr von Bakterien, Parasiten, Viren und Pilzen und unterstützen die Wundheilung bei physikalischen Verletzungen der Haut (7). Zudem sind MZ bei der Angiogenese, Tumorkontrolle und Transplantateinheilung beteiligt (8). Neben IgE werden MZ durch viele weitere biologische Substanzen aktiviert, wie IgG, dem Komplementsystem, Neuropeptide, bakterielle Produkte, Zytokine, tierische Giftkomponenten, chemische Substanzen und physikalische Stimuli, aber auch von pharmazeutischen Produkten wie Morphin und anderen Narkose- und Betäubungsmitteln (1).

Die Zielstrukturen der MZ sind vor allem Gefäße, Nervenendigungen und Drüsengewebe (4). In der Haut, dem GIT und den Atmungsorganen sowie im

Lymphgewebe können zahlreiche MZ lokalisiert sein. Einer der prominentesten von MZ freigesetzten Mediatoren ist Histamin. Es löst je nach Rezeptortbindung (H1-H4) unterschiedliche klinische Symptome durch Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Vasodilatation, Kontraktion der glatten Muskulatur und Stimulation der Produktion von Magensäure aus. MZ produzieren zahlreiche weitere Mediatoren wie Tryptase, Chymase, Prostaglandin D2, Leukotrien C4, Interleukin-3, IL-6 und TNF-alpha (4). Je nach Differenzierung im jeweiligen Zielgewebe und abhängig von der Aktivierungsart und dem Aktivierungszeitpunkt werden unterschiedliche präformierte und *de novo* synthetisierte Mediatoren ausgeschüttet (9) (Tabelle 1 (4, 8)).

Tabelle 1: Wichtige MZ Mediatoren und ihre physiologischen Eigenschaften

| | Mediatoren | Physiologische Effekte |
|-------------------------|---|---|
| Präformierte Mediatoren | Histamin, Serotonin, Heparin, neutrale Proteasen (Tryptase, Chymase, Carboxypeptidase, Cathepsin G), major basic protein, Hydrolase, Peroxidase, Phospholipasen | Vasodilatation, Vasokonstriktion, Angiogenese, Mitose, Schmerz, Proteinentwicklung und -abbau, Lipid, Proteoglykanhydrolyse, Arachidonsäureentwicklung, Gewebszerstörung und -reparatur, Inflammation |
| Lipid Mediatoren | LTB4, LTC4, PGE2, PGD2, PAF | Leukozytenchemotaxis, Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, Vasodilatation, Thrombozytenaktivierung |
| Zytokine | TNF- α , TGF- β , IFN- α , IFN- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-13 | Inflammation, Leukozytenmigration und Proliferation |
| Chemokine | IL-8 (CXCL8), I-309 (CCL1), MCP-1 (CCL2), MIP-1 α S (CCL3), MIP1 β (CCL4), MCP-3 (CCL7), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), MCAF (MCP-1) | Chemotaxis und Leukozytenmigration |
| Wachstumsfaktoren | SCF, M-CSF, GM-CSF, bFGF, VEGF, NGF, PDGF | Wachstum verschiedener Zelltypen, Vasodilatation, Neovaskularisation, Angiogenese |

3.3 Epidemiologie

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes und der unterschiedlichen Ausprägung der Symptome ist die Diagnose einer Mastozytose oft erschwert und langwierig (1). Es existieren erst wenige Studien zur Erhebung der Inzidenz. Derzeit wird die Prävalenz der systemischen Mastozytose (SM) auf 1 zu 10.000 geschätzt (10). Eine dänische Studie gibt die Inzidenz der kutanen Mastozytose (CM) und systemischen Mastozytose (SM) mit 0.89 auf 100.000 Neuerkrankungen /Jahr an (11). Zwei Drittel der Neuerkrankungen betreffen Kinder, ein Drittel Erwachsenen (12). CM und indolente systemische Mastozytose (ISM) sind die am häufigsten auftretenden Varianten. Kinder weisen meist eine Form der CM auf, während bei Erwachsenen die ISM dominiert (8). Selten tritt eine familiäre Häufungen der Mastozytose auf (13).

3.4 Pathogenese

Die Pathogenese der Mastozytose ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt (14). Bekannt ist, dass MZ an ihrer Zelloberfläche einen Tyrosinkinase-rezeptor (KIT-Rezeptor) präsentieren (15). Dies ist ein transmembranöser Typ III Rezeptor (2). Physiologisch erfolgt eine Aktivierung des KIT-Rezeptors (CD117) durch seinen natürlichen Liganden, den Stammzellfaktor (SCF). Diese Aktivierung bewirkt Proliferation, Differenzierung, Chemotaxis und Adhäsion (2).

Bei über 80% der ISM und 20-40% der CM Patienten kann eine somatische Punktmutation des kodierenden KIT Gens auf dem Exon 17 im Codon 816 festgestellt werden (9). Bei dieser Mutation wird die Aminosäuren Aspartat durch Valin in der Tyrosinkinase Domäne ersetzt (15). Dies ermöglicht eine Liganden unabhängige Autophosphorylierung mit einer ungehinderten Proliferation der MZ (16). Seltener können auch andere Mutation mit auftreten (17). Bei wenigen Fällen kann auch von einer Kit D816V unabhängige Mutation im Zusammenhang mit einer systemischen Mastozytose mit assoziierter chronischer Eosinophilenleukämie berichtet werden. In diesem Fall liegt eine Mutation FIP1L1-PDGFRα vor (18). Vermutet wird, dass die erhöhte Proliferation der MZ und die vermehrte Ausschüttung der unterschiedlichen Mediatoren zum heterogenen Erscheinungsbild der Mastozytose beitragen (1).

3.5 Klassifikation und Klinik

Die heute gültige Klassifikation der Mastozytose wurde im Jahr 2000 von einer Expertengruppe in Wien erarbeitet, 2001 von der WHO empfohlen und zuletzt 2016 aktualisiert (19). Daraus ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Klassifikation (18, 20).

Tabelle 2: Klassifikation der Mastozytose mit Diagnosemerkmalen und Prognose

| Kategorie | Diagnostische Merkmale | Prognose ad vitam |
|---|--|-------------------|
| Kutane Mastozytose (CM) | Hauteffloreszenzen, Darier-Zeichen, vermehrte MZ-Ansammlung in der Haut, Kriterien für SM sind nicht erfüllt | gut |
| <i>makulopapulöse (MPCM)</i> <i>(früher: Urticaria pigmentosa)</i> | monomorphe: bis 0,5 cm kleine, rötlich braune makuläre, papulöse Veränderung (v.a. Erwachsene) polymorph; 1-5 cm große makuläre, nodulär oder plaqueförmige z. T. blasenbildende am gesamten Integument verteilte Effloreszenzen (Kinder) | |
| <i>Diffuse (DCM)</i> | braun-, braun-rötliche, 1-10cm große, scharf begrenzte Veränderung, Blasenbildung möglich, nur bei Kindern | |
| <i>solitäres Mastozytom</i> | Hauptkriterium: CM typisches Exanthem, Nebenkriterien: Hautbiopsie mit >15 abnormalen MZ in Clustern oder >20 abnormalen MZ gestreute Zellansammlungen oder dermale KIT D816V Mutation | |
| <i>vorläufige Mastozytose der Haut (MIS)</i> | eine CM wurde diagnostiziert, eine SM kann aber nicht ausgeschlossen werden | |

| Kategorie | Diagnostische Merkmale | Prognose ad vitam |
|---|--|--|
| Systemische Mastozytose | | |
| <i>Indolent Systemische Mastozytose (ISM)</i> | Kriterien SM erfüllt, extrakutane MZ-Infiltration, meist mit MPCM, keine C-Findings, | gut, meist stabil |
| <i>Isolierte Knochenmarksmastozytose</i> | Mastzellinfiltration auf Knochenmark beschränkt, meist Diagnose bei anaphylaktischer starker Reaktion durch Insektenstiche | gut |
| <i>Smoldering Systemische Mastozytose (SSM)</i> | Hohe Tryptasewerte (>200mg/l), hohe Mastzellinfiltration (>30%), Organomegalie (B-Findings) | variabel |
| <i>SM-AHN (früher: SM-AHNMD)</i> | Alle Kriterien SM erfüllt, zusätzliche hämatologische nichtmastozytäre klonale Erkrankung | abhängig von hämatologischer Begleiterkrankung |
| <i>Aggressive SM (ASM)</i> | extreme Mastzellinfiltrationen, Organomegalie und –dysfunktion (C-Findings) | meist ungünstig |
| <i>Mastzelleukämie (MCL)</i> | >20% atypische. Mastzellen im Knochenmarksaustriech, >10% MZ im peripheren Blut | schlecht |
| Mastzellsarkom | destruktiver Tumor | ungünstig |

3.5.1 Kutane Mastozytose

Die kutane Mastozytose (CM) zeichnet sich klinisch durch Effloreszenzen auf der Haut aus (21). Es können drei Untergruppen der CM unterschieden werden. Die makulopapulöse kutane Mastozytose (MPCM), die diffuse kutane Mastozytose (DCM) und das solitäre Mastozytom.

Die **makulopapulöse kutane Mastozytose** (früher: *Urticaria pigmentosa*) ist die am häufigsten auftretende CM. Nach neuen Erkenntnissen kann die MPCM in zwei Varianten, die monomorphe und die polymorphe Form unterteilt werden. Die

monomorphen Form äußert sich vor allem bei Erwachsenen, meist in kleinen (<0,5 cm im Durchmesser) rötlich–braunen Effloreszenzen. Den Namen erhielt diese Variante aufgrund dessen, dass alle Effloreszenzen in Form, Farbe und Größe gleich sind (21). Im Gegensatz dazu, sind bei der polymorphen Variante die Effloreszenzen größer, asymmetrisch und können unterschiedlich gefärbt sein. Diese Variante tritt bei Kindern ab den ersten 6 Lebensmonate auf, remittiert jedoch meist spontan bis zur Pubertät und kann als makula-, plaque- oder nodularförmiger Typ erscheinen (20). Die Effloreszenzen können teilweise auch bis zum dritten Lebensjahr mit einer Blasenbildung einhergehen (20). Die Hautveränderungen verteilen sich bei Kindern meist gleichmäßig über den gesamten Körper- und Kopfbereich. Palmae und Plantae sind nicht betroffen. Bei Erwachsenen tritt die MPCM vor allem am Körperstamm und den proximalen Extremitäten auf und ist oft mit einer SM verbunden (21). Die Palmae, Plantae und der Kopfbereich sind meistens nicht betroffen (8). Neben den dermatologischen Effloreszenzen treten auch MZ-Mediator-abhängige Symptome auf (19). Histologisch zeigen die Mastzellen einen gut entwickelten reifen Zustand. Das Serumtryptaselevel ist meist normal und nur selten leicht erhöht. KIT Mutationen treten auf, jedoch muss nicht immer eine KIT Mutation im Codon 816 vorliegen (21).

Die **diffuse kutane Mastozytose** (DCM) kann auch bei Erwachsenen beobachtet werden, tritt jedoch erstmalig nur bei Kindern in den ersten Lebenswochen, oft mit Blasenbildung, auf (20). Klinisch äußert sich die DCM mit einer gleichmäßigen gelblich-rötlichen Verfärbung und teigiger bis derber Schwellung am gesamten Integument. Ein urtikarieller Dermographismus ist häufig erzeugbar. Die lokale dermale Mastzellenvermehrung kann so stark ausgeprägt sein, dass es zu Knoten und Faltenbildung kommen kann. Selten besteht auch eine persistierende systemische Beteiligung mit Mastzellinfiltrationen von Knochenmark und anderen Organen (4). Meist tritt eine Spontanremission bis zum Erreichen der Adoleszenz auf (20).

Das kutane **Mastozytom**, tritt schon bei der Geburt oder in den ersten Lebenswochen auf. Charakteristisch ist eine braun-braunrote, 1-10 cm im Durchmesser große, scharf begrenzte Veränderung, welche besonders nach mechanischer Reizung Blasen bilden kann. Eine assoziierte systemischen Mastzellinfiltration tritt generell nicht auf (20).

Eine **MIS** wird diagnostiziert, wenn bei Erwachsenen aufgrund einer fehlenden Knochenmarkbiopsie eine SM zusätzlich zur diagnostizierten CM nicht ausgeschlossen werden kann (22).

3.5.2 Systemische Mastozytose

3.5.2.1 Indolent Systemische Mastozytose (ISM)

Die indolente systemische Mastozytose (ISM) tritt meist erst in der Adoleszenz auf und verläuft chronisch oder langsam progredient. Es besteht eine günstige Prognose (19). Gekennzeichnet ist die ISM durch die Infiltration mit Mastzellen in mindestens einem extrakutanen Organ. In 90% der Fälle ist das Knochenmark betroffen (23). Etwa 85% der betroffenen Patienten zeigen gleichzeitig eine MPCM (4, 17). Die Tryptasewerte sind meist moderat bis stark erhöht und die Infiltration des Knochenmarks liegt bei unter 30% (24). Es kommen sowohl multifokale dichte Infiltrate von MZ als auch diffus gestreute MZ vor. In den meisten Fällen kann eine Kit Mutation, am häufigsten eine Kit-D816V-Mutation, festgestellt werden (3).

3.5.2.2 Smoldering systemische Mastozytose (SSM)

Die SSM ist charakterisiert durch einen hohen Infiltrationsgrad von Mastzellen in extrakutane Organe und dem Auftreten von ≥ 2 B-Findings (22). Im Gegensatz zur aggressiven systemischen Mastozytose (ASM) bestehen aber keine Knochenmarksinsuffizienz oder andere C-Findings (22). Eine zusätzlich auftretende CM ist häufig. Die Prognose ist variabel (24). Das Risiko der Transformation in eine ASM oder Mastzellleukämie ist deutlich höher als bei der ISM (22).

3.5.2.3 Isolierte Knochenmarksmastozytose (BMM)

BMM ist eine sehr seltene Variante der ISM. Bei dieser Form treten Mastzellvermehrungen nur im Knochenmark und nicht in der Haut oder anderen Organen auf (8). Tryptase-Werte sind häufig nicht oder nur gering erhöht (4). Die BMM ist häufig mit schweren anaphylaktischen Reaktionen (beispielsweise auf Insektenstiche) assoziiert. Die Prognose ist insgesamt gut (4).

3.5.2.4 Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)

Bei der SM-AHN werden alle erforderlichen diagnostischen Kriterien für eine SM erfüllt. Zusätzlich besteht eine assoziierte hämatologische Neoplasie (FAB/WHO Kriterien) (25). Es werden alle Varianten von myeloischen und lymphatischen Neoplasien beobachtet. Gehäuft treten myelodysplastische/myeloproliferative Syndrome (MDS/MPS) auf (25). Eher seltener sind lymphatische Neoplasien. Auffällig ist, dass die

aktivierende Punktmutation Kit-D816V meist sowohl im Mastzell- als auch im AHN-Kompartiment nachweisbar ist (25). Die Prognose ist abhängig von der jeweiligen assoziierten hämatologischen Erkrankung (26).

3.5.2.5 Aggressive Systemische Mastozytose (ASM)

Die ASM zeichnet sich durch eine diffus verdrängende sehr starke Mastzellinfiltration aus. Diese führt zu Organbeeinträchtigungen (C-Findings), wie Lebervergrößerungen mit Funktionseinschränkungen, Lymphadenopathie, Osteolysen mit Frakturgefahr, GIT-Infiltration verbundenen mit Malabsorption, Splenomegalie, Zytopenie, schwere Anämien, Thrombozytopenie und Leukozytose (22). In weniger als 50% der Fälle liegt eine Hautbeteiligung vor (4). Die Serumtryptase ist meist stark erhöht (> 200ng/ml) (19, 22). Die ASM wird unterteilt in eine nicht transformierende Variante und in eine Variante welche zu MCL transformiert (ASM_t) (27). Die Überlebensrate ist vor allem abhängig von der Anzahl der MZ im Knochenmarksausstrich. Bei >5% MZ pro Knochenmarksausstrich ist die Überlebenszeit geringer und es besteht eine hohe Tendenz zum Übergang in eine Mastzellenleukämie (>20% MZ/Knochenmarksausstrich) (26).

3.5.2.6 Mastzellenleukämie (MCL)

Die MCL zeichnet sich durch einen hohen Anteil (>20%) atypischer Mastzellen im Knochenmarksausstrich und/oder zirkulierenden Mastzellen im Blut (>10%) aus (3). Bei weniger als 10% Mastzellen im Blutausstrich spricht man von einer aleukämischen MCL (19). Eine Hautbeteiligung besteht meist nicht (3). Die Prognose ist schlecht. Nur wenige Patienten leben länger als ein Jahr nach Diagnosestellung (19).

3.5.3 Mastzellsarkom (MCS)

Das MCS ist ein sehr seltener bösartiger Tumor. Die Kriterien für SM sind nicht erfüllt. Das Sarkom nimmt anfänglich einen lokalisiert destruktiven Verlauf und besteht aus stark dysplastischen MZ. Im weiteren Verlauf entwickelt sich häufig eine MCL (27).

3.6 Klinische Symptome

Die Symptome der Mastozytose sind sehr heterogen hinsichtlich ihrer Ausprägung, Häufigkeit und Intensität. Es gibt viele offene Fragen. Unter anderem, warum trotz Kit - Mutationen bei der pädiatrischen als auch adulten Mastozytose sich derart unterschiedliche klinische Bilder und Verläufe zeigen (17). Auffällig ist auch die

Diversität und Individualität der Auslöser für Symptome. Für den einzelnen Patienten ist keine Prognose über die klinische Ausprägung der Symptome möglich. Des Weiteren empfindet jeder Patient spezifische Symptome unterschiedlich in der Auswirkung auf die Lebensqualität. Klinische Symptome können entstehen durch eine massive Proliferation und Ansammlung von MZ in verschiedenen Organen und durch deren Beeinträchtigung, sowie chronisch oder episodisch durch die von MZ produzierten Mediatoren (4, 14). Bei der CM dominieren vor allem die **Hautveränderungen** mit Erythemen, Quaddeln verbunden mit MZ-Mediator vermittelten Symptomen wie Juckreiz und Flush, spontan oder durch mechanische Irritationen ausgelöst. Für die Patienten kann die kosmetische Beeinträchtigung zur starken psychischen Belastung bis hin zur Ausbildung von schweren Depressionen und Suizidgedanken führen (8).

Zusätzliche systemische Symptome können durch die Freisetzung von MZ-Mediatoren auftreten. Dazu gehören auch **kardiovaskuläre Symptome** mit Synkopen, Schwindel, Tachykardie und Hypotonie, aber auch **neurologische Symptome** wie Verminderung des Erinnerungsvermögens, kognitive Schwierigkeiten, Depression, Kopfschmerz, Schlafstörungen (22). **Gastrointestinale Symptome** wie Blähungen, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und gastrale/duodenale Ulzerationen treten unabhängig von den histologischen Befunden im Vergleich zur gesunden Population häufiger auf und können die Lebensqualität zusätzlich einschränken (4, 28). Es können auch **unspezifische konditionale Symptome** auftreten wie generalisierte Erschöpfung, Schweißausbrüche, Schüttelfrost, Arthralgie und Myalgie (8, 22). Bei einigen Mastozytose-Patienten treten zusätzlich Osteopenie und Osteoporose auf. Diese können bei starker Ausprägung mit muskuloskelettalen Schmerzen und Knochenbrüchen verbunden sein (3, 17, 19). Bei einer SSM, ASM, SM-AHN oder MCL sind zusätzlich B- oder C-Findings vorhanden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Überblick der pathologischen Veränderungen bei B- und C-Findings

| B - Findings | C - Findings |
|--|---|
| Infiltrationsrate MZ Knochenmark >30% | Knochenmarksdysfunktion, ANC |
| Serumtryptase >200 ng/ml | (absolute Neutrophilenzahl) <1,0 × 10 ⁹ /l, |
| Dysplasie oder/und Myeloproliferation bei Nicht-Mastzellen ohne AHN Diagnose | Hb <10 g/dl und/oder Thrombozytenzahl <100 × 10 ⁹ /L |

| B - Findings | C - Findings |
|--|--|
| Normales oder nur leicht verändertes Blutbild | Hepatomegalie mit Organbeeinträchtigung |
| Organomegalie: Hepatomegalie, Splenomegalie ohne Organbeeinträchtigung | Nierenschädigung, Organomegalie mit Hypersplenismus |
| Lymphadenopathie > 2cm | GI Schädigungen, Malabsorption mit Hyperalbumin und Gewichtsverlust skeletale Dysgnathien (Osteolyse, Osteoporose, pathologische Frakturen) |

Die Symptome lassen sich über zahlreiche interne und externe Faktoren auslösen. Bekannte Faktoren sind beispielsweise physikalische Aktivitäten, emotionaler Stress, Alkohol, Analgetika oder Infektionen (3). Für jeden Patienten bestehen jedoch sehr individuelle Auslöser. Bei allen Formen der Mastozytose können **anaphylaktische Reaktionen** auftreten. Im Vergleich zur gesunden Population, treten anaphylaktische Reaktionen bei Mastozytose-Patienten gehäuft auf. Die Prävalenz wird zwischen 20-56% angegeben (29). Auslöser können Gifte (Insektenstiche von Wespen und Bienen, Spinnen- oder Schlangenbisse), Medikamente, Nahrungsmittel, radiologische Kontrastmittel (ionisches Iod), Narkotika oder auch plötzlich auftretende physikalische Veränderungen sein (30).

3.7 Diagnostik

3.7.1 Diagnostik der kutanen Mastozytose

Nach aktuellen Empfehlungen wird eine CM diagnostiziert, wenn das Hauptkriterien und eines von zwei Nebenkriterien nachgewiesen werden kann (21). Das Hauptkriterium beinhaltet die typisch sichtbaren Hautläsionen. Mechanische Reize lösen urtikarielle Schwellungen, Juckreiz und Rötungen aus (3). Dieses Phänomen nennt sich Darier-Zeichen (21). Bei den Nebenkriterien kann histopathologisch einerseits eine erhöhte MZ-Anzahl in der Hautbiopsie und andererseits eine Kit-Mutation im Hautgewebe festgestellt werden (3). Besteht beispielsweise aufgrund klinischer Symptome oder erhöhter Tryptase-Werte der Verdacht auf eine SM, sollte eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden (4).

3.7.2 Diagnostik der systemischen Mastozytose

Die Diagnose von SM erfolgt über die Bestimmung eines Hauptkriteriums und vier Nebenkriterien. Bei Nachweis des Hauptkriteriums und eines der Nebenkriterien oder von 3 Nebenkriterien wird die Diagnose einer SM gestellt (27).

Hauptkriterium

- Multifokale, dichte Mastzellinfiltrate (Mastzellaggregate >15 Zellen) in der Knochenmarkhistologie und/oder anderen extrakutanen Organen (Nachweis mittels Tryptase-Immunhistochemie oder anderen Spezialfärbungen)

Nebenkriterien

- Mehr als 25% der Mastzellen im Knochenmark oder/und extrakutanen Organen zeigen eine spindelförmige Morphologie
- Nachweis einer Kit-Mutation im Kodon 816 in Knochenmark, Blut oder anderen extrakutanen Organen.
- Nachweis einer Expression von CD25 auf Mastzellen im Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen
- Basaler Tryptasewert im Serum > 20mg/ml (Kriterium nicht gültig bei AHN)

Schwierig ist die Diagnose der SM bei fehlender Beteiligung der Haut. Hier sollten Symptome wie Anaphylaxie, Flush, Osteoporose und/oder gastrointestinale Beschwerden unklarer Genese den Verdacht auf eine SM leiten (22). Generell ist bei Nachweis einer SM eine weiterführende Diagnostik sinnvoll, um eventuelle Organomegalie, Knochenveränderungen wie Osteoporose, Osteosklerose oder Osteolysen sowie das Vorliegen von B- oder C-Findings auszuschließen (3).

3.8 Therapie

Da die Mastozytose eine seltene Erkrankung ist, beruht die Behandlung bislang meist auf Erfahrungen und Expertenempfehlungen und weniger auf veröffentlichten Studien und vorhandener Evidenz. Prinzipiell richtet sich die Therapie nach der Kategorie der Erkrankung und konzentriert sich bei CM und ISM auf die symptomatische Behandlung der MZ-Mediator assoziierten Beschwerden. Eine kurative Therapie existiert bislang nicht. In erster Linie ist es für die Betroffenen wichtig ihre **Provokationsfaktoren** zu kennen, um diese soweit möglich meiden zu können (8).

Da potentiell bei Mastozytose-Patienten ein Risiko für eine schwere **Anaphylaxie** besteht, werden alle erwachsenen Patienten mit einem Mastozytosepass und Notfallmedikamenten, einschließlich Epinephrin-Autoinjektor versorgt (31). Bei Patienten mit einer symptomatischen Bienen- oder Wespengiftallergie sollte eine lebenslange Hyposensibilisierung vorgenommen werden (30). Als symptomatische Basistherapie werden nicht-sedierende H1-Antihistaminika, auch in erhöhter Dosierung bis zum 4-fachen der empfohlenen Tagesdosis empfohlen (32). **Gastrointestinale Beschwerden** können zusätzlich mit H2-Antihistaminika, Protonenpumpenhemmern, Cromoglicinsäure oder in Ausnahmefällen kurzfristig mit Kortikosteroiden behandelt werden (17). Zur temporären Verbesserung der Hautveränderungen und des Juckreizes wurden auch topische Kortikosteroide und UV-Bestrahlung eingesetzt (1). Aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses kommen diese Verfahren heute jedoch nur noch selten zum Einsatz. Bei bis zu 30% der SM-Patienten besteht eine sekundäre Osteopenie oder Osteoporose. Diese werden bedarfsweise mit Vitamin D Analoga oder Bisphosphonaten therapiert (26).

Die fortgeschrittenen („advanced“) Formen der SM (advSM), wie ASM, SM-AHN, MSC, MCL, erfordern eine zytoreduktive Therapie. Der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), wie weiterer TKI, die sich derzeit in klinischer Erprobung befinden, gehört aktuell zu den vielversprechendsten Therapieoptionen (33). Es besteht jedoch weiterhin ein großer Bedarf an zusätzlichen effektiven Therapieoptionen und kontrollierten Studien, um die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Mastozytose zu verbessern.

3.9 Lebensqualität

Der Begriff der Lebensqualität (LQ) ist etwa Mitte der 1970er Jahre in der Nomenklatur der Medizin in Erscheinung getreten (34). Seitdem entwickelten sich zahlreiche Definitionsversuche und Diskussionen zur Einordnung des Begriffes der Lebensqualität in der Gesellschaft und der Medizin. Dabei wird zwischen der allgemeinen Lebensqualität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterschieden (35).

Nach Übersichtsarbeiten der FDA (U.S. Food and Drug Administration) bezeichnet der Begriff Lebensqualität ein allgemeines Konzept bei dem alle Aspekte des Lebens auf das allgemeine Wohlbefinden Auswirkung haben. Neben Gesundheit fließen in diesen Begriff noch viele andere Werte wie ein garantiertes Einkommen, Frieden, Wohlstand, Umweltfaktoren und andere mit ein (36). Die WHO determinierte 1997 eine sehr

ähnliche Definition: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Werte, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand einer Person, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.“ (37).

Zahlreiche Definitionsversuche gibt es auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). Doch auch bei diesem Konstrukt konnte bis dato noch keine einheitliche Definition gefunden werden. Die FDA definiert die HRQoL folgendermaßen: „A multidomain concept that represents the patient's overall perception of the impact of an illness and its treatment. An HRQL measure captures, at a minimum, physical, psychological (including emotional and cognitive), and social functioning.“ (38). Die PRO Harmonization Group, bestehend aus zahlreichen führenden Zentren in der Lebensqualitätsforschung konnte sich bei der HRQoL nur darauf einigen, dass: „HRQoL represents the patient's evaluation of the impact health condition and its treatment of daily life.“ und dass es sich bei der HRQoL um ein multidimensionales Konzept handelt. Die Autoren wollten sich jedoch nicht auf Art und Anzahl der zugehörigen Domänen festlegen (39). Ein breiter Konsens besteht darin, dass es sich bei der HRQoL um ein multidimensionales Konstrukt aus der subjektiven Sicht des Patienten handelt mit körperlichen, emotionalen, mentalen, sozialen und alltagsfunktionellen Komponenten. Weiterhin wird davon ausgegangen dass sich Krankheit und deren Behandlung, individuelle Persönlichkeitsmerkmale und strukturelle Merkmale auf das Konstrukt auswirken können (34).

3.9.1 Subjektive Patientenwahrnehmung

Die große Bedeutung der subjektiven Sicht des Patienten zeigt sich in der vermehrten Fokussierung auf Patient Reported Outcomes (PRO) Konzepte und deren Entwicklung (39, 40). Vorreiter der PRO Konzepte waren die Organisationen FDA und EMA (European Medicines Agency). (40) Die FDA definiert PRO als: „[...] any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient (i.e. without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else)“ (38). Auch die EMA legt den Schwerpunkt bei den PRO's auf die subjektive, direkte Erfassung der Patientenwahrnehmung zur Erfassung seiner Krankheits- und Therapiewahrnehmung

(41). Die HRQL ist ein Bestandteil der PRO und beinhaltet laut der EMA multidimensionale Aspekte wie die subjektive Patientenperspektive der Krankheitsausprägung und deren Therapie auf das tägliche Leben, Wohlbefinden und das psychologische, physiologische und soziale Funktionieren (40, 41). Daten für PRO Konzepte, wie Lebensqualität, können in PRO Instrumenten gesammelt und gemessen werden. Diese Instrumente dienen dazu, subjektive Gesundheitserfahrungen des Individuums mit seiner Erkrankung, seinem aktuellen Zustand und seiner Therapie über die klinische physikalische Messbarkeit der Wirksamkeit von Therapien und die Überlebensrate hinaus zu erfassen (40).

Früher wurde der medizinische Therapieerfolg nur an objektiven Endpunkten wie klinischen Daten und Überlebenszeit gemessen (35). Das Interesse an der subjektiven Lebensqualitätseinschätzung des Patienten ist den letzten Jahren stark gestiegen (42). Im Laufe der Zeit wurden, beispielsweise im Bereich der Onkologie, diese Aspekte als alleinige Komponente grundlegend überdacht. Es stellte sich nicht nur die Frage des Überlebens, sondern auch wie das Leben unter den entsprechenden Umständen noch gestaltbar sei (43). Ein Umdenken fand auch durch die vermehrte Entwicklung von chronischen Erkrankungen in den Industrieländern statt. Chronische Erkrankungen begleiten die Patienten meist ein Leben lang. Daher muss ein Gleichgewicht gefunden werden zwischen medikamentöser Therapie und deren Nebenwirkungen als auch den Symptomen der Erkrankung, um dem betroffenen Patienten zu einer so hohen Lebensqualität wie möglich verhelfen zu können. Erst die Perspektive und Einschätzung der Patienten ermöglicht eine bestmögliche Pflege, Evaluierung bestehender Therapien und Entwicklung von weiteren Behandlungsmöglichkeiten (44).

3.9.2 Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität in der Dermatologie

Die ersten generischen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität in der Dermatologie wurden Ende des 20. Jahrhunderts entwickelt. Dazu zählen unter anderen der DLQI (Dermatology Life Quality Index) (45), Skindex (46), DSQL (Dermatology Specific Quality of Life) (47) und DQOLS (Dermatology Quality of Life Scales) (48).

Patientenbefragungen zur Erhebung der Beschwerden und der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten begannen Anfang des 21. Jahrhunderts. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche im April 2012 war die Anzahl der Forschungen, welche die

Patientenperspektive in den Mittelpunkt stellen noch gering. Hervorzuheben ist die Entwicklung des Symptomfragebogens der AFIRMM-Gruppe (Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocytes et les Mastocytoses) (49). Bei dieser Erhebung wurde unter Einbeziehung der Patientenperspektive ein erstes krankheitsspezifisches Instrument entwickelt, mit welchem aufgrund der Bewertung der Symptome ein Eindruck von der eingeschränkten LQ gewonnen werden konnte, auch wenn es die LQ nicht voll umfassen kann. Nichtsdestotrotz war es eine wertvolle Möglichkeit Therapien und Behandlungen richtungsweisend einzuschätzen und wurde daher auch in Studien eingesetzt (50). Andere Studien nutzten für die Einschätzung der Patientenwahrnehmung krankheitsfremde Fragebögen wie den Ham-D17 (Hamilton Depression Scale), den EORTC-QLQ-C30 (Lebensqualität-Fragebogen Onkologie) (50, 51) oder den Skindex-29 (Fragebogen zur Erfassung der LQ bei Hauterkrankungen) und den GHQ-12 (General Health Questionnaire) (52). Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Qualität und der Auswirkungen einer vorstationären klinischen Versorgung und des Einflusses eines stationären Aufenthaltes (53). Allen gemeinsam ist jedoch auch, dass für die Erhebungen kein validierter, krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen genutzt wurde.

3.10 Fragestellung

Mastozytose-Patienten können an sichtbaren und messbaren Symptomen wie starken Hautveränderungen, Flush und Blutdruckabfall leiden. Es treten jedoch auch zahlreiche subjektive Beschwerden wie Juckreiz, Müdigkeit, Erschöpfung auf, welche die Patienten nur selbst einschätzen können und klinisch nur schwer bis nicht messbar sind, jedoch die Lebensqualität unmittelbar stark einschränken. Da bisher die Pathogenese der Mastozytose noch nicht vollständig geklärt ist und die Therapie nur symptomatisch und nicht kurativ erfolgt, wäre ein krankheitsspezifischer Mastozytose Lebensqualitätsfragebogen ein wichtiger Beitrag für eine erfolgreiche, adäquate Behandlung der Patienten. Mit einem krankheitsspezifischen Instrument zur Erfassung der Lebensqualität kann nicht nur die subjektive Krankheitslast präziser erhoben, sondern auch kontrolliert werden, ob die jeweilig angewandte Therapie wirklich mit einer messbaren Verbesserung der Lebensqualität einhergeht. Im Vergleich zu generischen Fragebögen sind krankheitsspezifische Instrumente änderungssensitiver und erfassen somit die Auswirkungen einer Therapie besser (35). Dies trägt nicht nur zu einer effektiven Linderung der individuellen Beschwerden, sondern auch zu einer

Senkung der möglichen Folgekosten für eine inadäquate Therapie bei. Gerade die Chronizität und die teilweise sehr belastenden Verläufe der Mastozytose verlangen nach einer umsichtigen Therapiewahl. Eine jahrelange, teils lebenslange Gabe von Medikamenten sollte auf eine möglichst geringe Dosis mit maximalen Nutzen bedacht sein, um eventuelle Nebenwirkungen mit weiteren Einschränkungen der Lebensqualität als auch Nebenwirkungen auf nicht beteiligte Organsysteme zu verhindern oder zu vermindern. Dies ist mit einem validierten Lebensqualität Instrument umsetzbar. Aufgrund der individuellen, chronischen Verläufe der Erkrankung sollte auch mit einem krankheitsspezifischen Instrument eine partizipierte Therapieentscheidungsfindung erfolgen. Denn das Einbeziehen der Betroffenen erhöht die Therapieadhärenz von Patienten (54). Eine hohe Adhärenz des Patienten impliziert zahlreiche Vorteile. Sie reduziert wiederholte Unterbrechungen und Neueinleitungen von Therapien, macht diese effektiver, erhöht somit ihrerseits die Lebensqualität der Patienten und spart zudem Kosten ein. Mit einem Mastozytose-spezifischen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität könnte ein zuverlässiges, reproduzierbares klinisches Monitoring erfolgen. Ein standardisiertes Vorgehen, eine Auswertung von Therapieerfolgen über einen langen Zeitraum und eine Fokussierung auf die Lebensqualität des Patienten könnten des Weiteren zur Qualitätssicherung in Klinik und Praxis beitragen. Das Instrument könnte zur validierten, qualitativen Durchführung von Studien dienen. Klinische Studien könnten auf ihren Erfolg besser kontrolliert werden und es wäre möglich neue Behandlungsmodalitäten evidenzbasiert zu entwickeln. Aus Studien, welche Lebensqualität wiederholt und reproduzierbar darstellen, können Rückschlüsse auf die Pathogenese zulassen und somit zu wichtigen Forschungsergebnissen beitragen. Ein Instrument wie ein Fragebogen könnte Studien auch dahingehend unterstützen, dass die unbewusste Einflussnahme der Untersucher auf den Patienten reduziert werden würde und damit externe Einflüsse auf den Studienverlauf vermindert werden könnten. Bisher steht noch kein deutschsprachiges Mastozytose-spezifisches Instrument zur Erhebung der Lebensqualität zur Verfügung.

In dieser Arbeit möchte ich darstellen, wie Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten gemessen werden kann und prüfen, ob das entwickelte Instrument zur Erfassung von Einschränkungen der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten valide und reliabel ist.

Bei der Entwicklung des MC-QoL Instrumentes erfolgte eine Orientierung an verschiedenen Empfehlungen für eine PRO Instrumenten Entwicklung. Dazu zählen die Leitlinie der FDA von 2006 (“Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance”) (38) und die Auswertung der Arbeitsgruppe ”International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR)” zu Forschungspraktiken für die Erarbeitung neuer PRO-Konzepte (Teil 1 und 2) (40, 55), sowie die Stellungnahme der Europäische Forschungsinitiative gegen Allergien und Asthma (GA(2)LEN) von 2010 und 2011 zur Bewertung und Umgang mit PRO’s und HQoL in klinischen Studien (56, 57), als auch die Bewertung der FDA und EMA Richtlinien von A. Bottomley et al. (58) und die Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie von M. Augustin et al. (35). Zusätzliche Anregungen wurden gewonnen aus den Fragebogenentwicklungen von K. Weller et al. (59, 60) und der Arbeitsgruppe O. Hermine et al.(49) sowie der Darstellung der FDA Perspektive von D. Patrick et al.(36).

4.1 Konzeptioneller Rahmen

Zu Beginn der Entwicklung wird ein Konstruktrahmen festgelegt. Als Grundlage dafür dient ein tiefgehendes Verständnis der Erkrankung, welche im Fokus steht. Des Weiteren muss entschieden werden, was das Instrument messen soll und bei welchen Fokusgruppen (56). Zusätzlich sollte eine Identifizierung von Sachverhalten erfolgen, welche das Konzept beeinflussen können und ein methodischer Ablaufplan skizziert werden (40). Bewertungszeiträume ‚Recall‘-Perioden, Antwortskalen und Durchführung müssen festgelegt werden.

4.2 Vorläufige Itemgenerierung

Es wurden drei verschiedene Strategien verfolgt. Patienteninterviews wurden durchgeführt, Expertenmeinungen eingeholt und relevante Fachliteratur in „pubmed“ gesichtet. Die eruierten Items aus diesen Strategien wurden in einem vorläufigen Instrument vereint.

4.2.1 Patienteninterviews

Die Patienteninterviews fanden als Telefoninterviews statt. Wie in der Literatur empfohlen, wurden die Interviews mit einem offenen Ende und semistrukturiert durchgeführt (61). Die Interviewfragen konzentrierten sich auf die Einschränkung der

Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten. Sie wurden verständlich, neutral gestellt und von nur einem Interviewer durchgeführt. Die Befragten hatten auch die Möglichkeit frei und spontan anzugeben, was Ihnen zu Ihrer Erkrankung einfällt. Die gewonnenen Informationen wurden, wie in der Grundlagentheorie empfohlen, als Item in einem vorläufigen Fragebogen aufgenommen (40). Da eine Abhörsicherheit nicht garantiert werden konnte, wurden keine personenbezogenen Daten abgefragt.

4.2.2 Literaturrecherche

Bei der Literaturrecherche wurde ein Überblick zu bereits publizierten Informationen über die Erkrankung sowie LQ Einschränkungen bei Mastozytose-Patienten und existierende Instrumente und Empfehlungen zur Entwicklung und Validierung von LQ Instrumenten erarbeitet.

4.2.3 Experteninput

Das Expertenteam, Dermatologen spezialisiert auf Mastozytose, eruierten weitere mögliche relevante Einflüsse, welche sich auf die Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten auswirken könnte. Weiterhin definierten sie Bestandteile des konzeptionellen Rahmens wie Antwortskalen, Messinstrumente, Beantwortungszeiträume und ‚Recall‘-Perioden (40). Ein Statistiker empfahl die Art der methodischen Auswertung in der Validierungsphase und führte diese durch.

4.3 Itemreduktion

4.3.1 Datensammlung während der vorläufigen Itemgenerierung

Die Genehmigung des Projektes erfolgte durch die Ethikkommission der Charité. Die Interviewfragen und die vorläufigen generierten Items wurden von Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin beantwortet. Die Patienten mussten verschiedene Kriterien erfüllen. Jeder Patient der das 18. Lebensjahr erreicht hat, an kutaner und/oder an indolent systemischer Mastozytose erkrankt ist und nicht unter anderen chronischen Erkrankungen leidet, wurde in die Befragung mit aufgenommen. In dem ersten vorläufig generierten Fragebogen wurden die Patienten aufgefordert einzuschätzen, ob die vorläufig generierten Items für sie relevant seien und sie wurden gebeten deren Wichtigkeit anzugeben. Relevanz beinhaltet, ob die Patienten in den letzten 12 Monaten mit dem

jeweiligen Item überhaupt in Kontakt gekommen sind bzw. damit Erfahrungen gesammelt haben. Diese Frage wurde mit ja oder nein beantwortet. Bei der Kategorie Wichtigkeit konnten die Patienten angeben, welche Bedeutung sie dem Item beimessen (nicht wichtig, wenig wichtig, wichtig, sehr wichtig, extrem wichtig). Des Weiteren wurden die Patienten darum gebeten, die für sie relevanten Items auf einer 5-stufigen Antwortskala (gar nicht, wenig, ziemlich, viel, sehr) viel zu bewerten (38). Weiterhin wurden die Patienten aufgefordert, die Verständlichkeit und Vollständigkeit der Fragensammlung zu beurteilen (38). Zusätzlich war es den Probanden möglich Probleme mit Fragen, fehlende Aspekte und weitere Anregungen in einem Freitext mitzuteilen. Auf einer Likert-Skala und einer Visuellen Analogskala wurden zudem die aktuelle individuelle Beschwerdestärke und die Lebensqualität dokumentiert.

4.3.2 Impactanalyse

Mit der Impactanalyse erfolgte eine Gewichtung der Items (62). Dafür war es notwendig, dass die Probanden jedes einzelne Item (Frage) nach Relevanz und Wichtigkeit beurteilen. Aus dem Verhältnis, wie oft ein Item für die Patienten relevant war oder nicht, konnte die jeweilige Frequenz für jedes Item bestimmt werden. Aus den Antworten der Wichtigkeit (nicht wichtig, wenig wichtig, wichtig, sehr wichtig, extrem wichtig) wurde ein Mittelwert errechnet. Somit konnte der Einfluss der einzelnen Items (Impact) aus der Multiplikation der Werte Frequenz und Wichtigkeit ermittelt werden.

4.3.3 ‚Face validity‘ durch Expertenprüfung

Die Expertengruppe definiert nach der Impactanalyse einen Cut-off Wert. Alle Items, welche über diesem Wert lagen, wurden in das Instrument aufgenommen. Alle Items unter diesem Wert wurden ausgeschlossen. Abgewichen wurde von diesem Vorgehen, wenn inhaltliche, medizinische oder Erfahrungswerte gegen die jeweilige Einordnung sprechen. Mit diesem Vorgehen konnte der vorläufige Fragebogen für die Validierungsphase entwickelt werden. Nach Identifizierung möglicher weiterer relevanter Items werden diese nach Beratung im Expertenteam in einen dem Konstrukt entsprechenden sinnvollen Zusammenhang gebracht. Des Weiteren wird der Sprachgebrauch kontrolliert. Dieser sollte nah am Patienten bleiben (Orientierung an Interviews) und für die Zielgruppe verständlich sein (55).

4.4 Validierungsphase

Damit eine erfolgreiche Validierung durchgeführt werden kann, wird empfohlen, ein vorläufiges Instrument auf Reliabilität, Validität prüfen (35, 56). Ziel der Validierung ist es zu beweisen, dass der entwickelte Fragebogen geeignet ist, die LQ bei Mastozytose-Patienten zu erheben und zu messen. Ein weiterer Aspekt der Validationsphase ist die Darstellung der Responsivität. Diese Prüfung erfolgte jedoch nicht in diesem Projekt.

4.4.1 Datensammlung Validierung

Die Daten von volljährigen Patienten aus vier deutschen Mastozytose-Zentren (Universitätskliniken Berlin, Köln, Darmstadt, Mainz) wurden erhoben. Alle Zentren erhielten ein Votum ihrer Ethikkommission und alle Patienten unterschrieben eine Einwilligung zur Teilnahme an der Validierungsstudie. Patienten der Charité, welche sich bereits an der Itemreduktionsphase beteiligt hatten, konnten ebenfalls an der Validierungsstudie teilnehmen. Nach einer schriftlichen Instruktion zur Bearbeitungsmethodik des Fragebogens wurden die Patienten gebeten, den vorläufigen Fragebogen zweimal zu beantworten. Die Recallperiode betrug zwei Wochen. Um weitere Angaben zum Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung wurde gebeten. Zusätzlich wurden die Probanden aufgefordert ihre Beschwerdestärke und Einschränkungen in ihrer LQ durch die Mastozytose innerhalb der letzten zwei Wochen auf einer 4-Punkte Likert-Skala anzugeben sowie zusätzlich generische und symptomspezifische Anker-Fragebögen (Dermatologischer Lebensqualitätsindex, SF12, ItchyQoL, EQ5D Gesundheitsskala) zu beantworten.

4.4.2 Faktoranalyse

Zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen den einzelnen Items und zur Strukturierung des Fragebogens wurde mit einer explorativen Faktoranalyse untersucht, ob sich der Fragebogen in einzelne Domänen unterteilen lässt (35). Eine Faktoranalyse ist eine multivariante Methode und ermöglicht eine übersichtlichere Strukturierung von umfangreichen Datensätzen. Es wird überprüft, ob sich mehrere Variablen auf wenige einzelne Faktoren/Domänen reduzieren lassen. Bei dem MC-QoL wurde das Verfahren der Komponentenanalyse (PCA = Principal Components Analysis) angewendet. Bei diesem Verfahren werden viele vereinzelt Variablen auf einigen Linearkombinationen, sog. Hauptkomponenten dargestellt, ohne dass dabei bestehende Informationen

verloren gehen, aber Redundanzen zusammengefasst werden. Die Faktoren müssen einen Eigenvalue > 1 haben. Die Items laden häufig nicht nur auf einer, sondern auf mehreren Komponenten (63). Meist jedoch mit höheren Werten auf einer Komponente. In Folge wird nun überprüft, ob die errechneten Faktoren sinngemäß interpretierbar sind und auch inhaltlich zugeordnet werden können. Um die Interpretierbarkeit der neu dargestellten Daten zu vereinfachen, wird eine Rotation durchgeführt. Bei einer Rotation werden die Faktoren verzerrungsfrei transformiert. Beim MC-QoL wurde eine Varimax Rotation mit Kaiser Normalisierung durchgeführt. Dabei wird das Koordinatensystem gedreht und hohe Ladungen werden verstärkt und niedrigere vermindert. Somit können Items, welche zwischen zwei Komponenten laden besser dargestellt werden (64). Items wurden der Domäne mit der höheren Faktorladung zugeordnet, es sei denn die Expertengruppe entschied sich aufgrund der ‚face validity‘ für eine andere Domäne.

4.4.3 Reliabilität

Ein Validierungsschritt des MC-QoL ist die Prüfung des Instrumentes auf Reliabilität. Die Reliabilität gibt die Messgenauigkeit eines Instrumentes an (63). Sie ist das Ausmaß dafür, wie zuverlässig das Instrument immer dasselbe misst oder von Störvariablen bzw. Messfehlern beeinflusst wird (56, 63). Es kann unterschieden werden zwischen vier gängige Methoden: Retest-Reliabilität, interne Konsistenz, Paralleltest Reliabilität und Splithalf-Reliabilität (63). Bei dem vorläufigen MC-QoL wurde die Reliabilität mit der internen Konsistenz und der Retest-Reliabilität geprüft.

4.4.3.1 Interne Konsistenz

Mit der internen Konsistenz wird festgestellt, in welchem Ausmaß die Items eines Instrumentes miteinander in Beziehung stehen. Sie gibt die Homogenität des Instrumentes an (65). Das Instrument wird in seine einzelnen Items zerlegt. Es wird überprüft ob jedes einzelne Item das misst, was der Gesamttest messen soll. Durch die Korrelation der einzelnen Items untereinander kann die Varianz des Gesamtkonzeptes festgestellt werden (63). Die Reliabilität wird mit dem Cronbach α Koeffizient dargestellt (35). Für das MC-QoL Instrument wurde der Cronbach α Koeffizient für die einzelnen Domänen und für den Gesamtpunktwert ermittelt. Der Cronbach α Koeffizient kann Werte zwischen minus 1 und 1 annehmen (66). Es gilt folgende Orientierung bei der Einordnung der Ergebnisse des Cronbach alpha bei psychometrischen Instrumenten:

<0.60: inakzeptabel; 0.60 bis 0.65: unerwünscht; 0.65 bis 0.70: minimal akzeptabel; 0.70 bis 0.80: respektabel; 0.80 bis 0.90: exzellent; >0.90: übermäßig konsistent (67). Je höher die Korrelation zwischen den Items ist, desto höher ist die interne Konsistenz.

Vorteil dieser Konsistenzanalyse ist die einfache Anwendung. Es ist nur eine Testdurchführung nötig und es muss kein Paralleltest oder eine Item Zuordnung zu einer Testhälfte erfolgen. Unterschätzt werden kann die Reliabilität bei dieser Variante, wenn inhaltlich heterogene Items (Interkorrelation ist geringer) vorliegen (63).

4.4.3.2 Retest-Reliabilität

Die Retest-Reliabilität prüft die Zuverlässigkeit, Stabilität und Reproduzierbarkeit des Instrumentes und wird von der FDA als wichtigste Methode zur Prüfung der Reliabilität eingeschätzt (58). Für diesen Test werden Ergebnisse aus einer Stichprobe zu zwei verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen. Im Idealfall werden stabile Ergebnisse bei stabilen Erkrankungen unter den Vergleichsgruppen dargestellt (60). Die Retest-Reliabilität wurde für das MC-QoL Instrument aus der Patientengruppe, welche den Fragebogen zweimal in einem Zeitraum von zwei Wochen ausgefüllt hat, bestimmt. Die Ergebnisse der ersten Auswertung und der zweiten Auswertung (nach 14 ± 2 Tage) wurden miteinander verglichen. Die Retest-Reliabilität ist hoch, wenn die Messergebnisse zu zwei verschiedenen Zeitpunkten hoch miteinander korrelieren (63). Zur Unterschätzung und Verzerrung dieser Reliabilitätsmethode können eine Veränderung der Fehlervarianz (beispielsweise durch situationsspezifische Einflüsse) führen (63). Zusätzlich wurde der ‚Intraclass correlation coefficient‘ (ICC) ermittelt. Ein ICC > 0.5-0.7 zeigt eine moderate bis gute und > 0.7 spricht für eine exzellente Reliabilität (68).

4.4.4 Validität

Validität ist ein Gütekriterium, welches angibt, ob ein Messinstrument misst, was von ihm erwartet wird zu messen (57). Die Validität wird auch als Gültigkeitskriterium beschrieben. Bei der Entwicklung von Instrumenten kann zwischen der Inhaltsvalidität, Konstruktvalidität und Kriteriumsvalidität unterschieden werden (63).

4.4.4.1 Konstruktvalidität

Die Konstruktvalidität (convergent validity) gibt das Ausmaß an, inwieweit das Messinstrument das zu messende Merkmal so misst, dass es mit bestehenden,

validierten Konstrukt-Definitionen und Theorien übereinstimmt (56, 58). Für diesen Vorgang werden verschiedene Hypothesen am Konstrukt geprüft. Bei der Konstruktvalidität kann auch von einer Plausibilitätskontrolle gesprochen werden.

Es wird zwischen einer konvergenten und diskriminanten Validität unterschieden. Bei einer diskriminanten Validität erfolgt eine Abgrenzung von Konstrukten, welche ein anderes, nicht ähnliches Merkmal messen. Die Korrelation zwischen diesen Konstrukten sollte bei einem validen Instrument gering ausfallen. Eine konvergente Validität liegt vor, wenn eine Korrelation des Instrumentes mit themenverwandten validierten Messinstrumenten vorgenommen wird. Es wird eine hohe Korrelation erwartet (63). Der MC-QoL wurde mit dem SF 12, DLQI (Dermatology Life Quality Index), ItchyQoL (Erfassung der Lebensqualität bei Juckreiz), und der EQ-5D Gesundheitsskala verglichen (Pearson Korrelation).

Der SF 12 ist die valide Kurzform des SF 36. Dieses generische Instrument misst mit 12 Items in 8 Domänen (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Physische Gesundheit, Eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Vitalität, Mentale Gesundheit, Eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit) die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Ergebnis wird in einer physischen (PCS) und mentalen Komponente (MCS) zwischen 0-100 Punkten ausgedrückt. Eine hohe Gesamtpunktzahl impliziert eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität (69).

Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In dieser Arbeit wird die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes auf einer vertikalen, visuellen Analogskala verwendet. Die Endpunkte der Skala werden als "bester vorstellbarer Gesundheitszustand" und "schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand" bezeichnet (70, 71).

Der DLQI misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität valide und zuverlässig bei dermatologischen Erkrankungen wie Psoriasis, Akne und atopischem Ekzem. Das Instrument besteht aus 10 Fragen, welche sich in 6 Domänen gliedern lässt ("Symptome und Gefühle", "tägliche Aktivitäten", "Freizeit", "Arbeit und Schule", "persönliche Beziehungen", "Behandlung"). Eine hohe Gesamtpunktzahl entspricht einer hohen LQ Einschränkung (45).

Der ItchyQoL ist das erste symptomsspezifische Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischem Pruritus. Die in dieser Validation verwendete validierte Version besteht aus 22 Fragen mit vier Domänen (Symptome, Funktionsfähigkeit, Gefühle, Selbsteinschätzung). Eine höhere Gesamtpunktzahl deutet auf eine höhere LQ-Einschränkung hin (72).

4.4.4.2 Kriteriumsvalidität

Kriteriumsvalidität bedeutet, dass von einem Testergebnis auf ein für diagnostische Entscheidungen praktisch relevantes Kriterium außerhalb der Testsituation geschlossen werden kann. Die Kriteriumsvalidität kann durch empirische Zusammenhänge zwischen dem Testwert und möglichen Außenkriterien belegt werden. Je enger sich diese Zusammenhänge darstellen, desto besser kann die Kriteriumsvalidität als belegt gelten (63). Für diesen Zweck wird das Instrument mit einem anderen relevanten Merkmal, dem sog. Außenkriterium korreliert (56). Kann ein großer Zusammenhang ermittelt werden, ist das Instrument bezogen auf die Kriteriumsvalidität valide. Es werden zwei verschiedene Verfahren, die Übereinstimmungsvalidität und die Vorhersagevalidität unterschieden. Bei der Vorhersagevalidität wird ein Außenkriterium erst später erhoben und mit dem Messinstrument validiert (63).

Bei der Validierung des MC-QoL wurde die Methode der Übereinstimmungsvalidität angewandt. Bei diesem Vorgehen wird das Außenkriterium gleichzeitig mit dem Fragebogen erhoben. Die Bestimmung der Kriteriumsvalidität des MC-QoL erfolgte durch den Vergleich der MC-QoL Gesamtpunktwerte (Mittelwert \pm SD) von Patientengruppen mit unterschiedlichen Schweregraden in der Selbsteinschätzung der Lebensqualität und der Beschwerdestärke, die auf einer 4-Punkt Likert-Skala angegeben wurden (sog. known groups). Des Weiteren wurden das erste, zweite (Median) und dritte Quartil bestimmt. Durch die Quartilsdarstellung lässt sich die Stichprobe in vier Abschnitte teilen und der Interquartilsabstand (IQR) berechnen. Der IQR ist ein statistisches Streuungsmaß und wird aus der Differenz zwischen dem dritten. und erstem. Quartil berechnet. Er gibt das Intervall an, in dem die mittleren 50% einer nach der Größe sortierten Stichprobe liegen. (63)

4.4.4.3 Inhaltsvalidität

Die Inhaltsvalidität gibt an, ob das Instrument durch seine Items vollständig und inhaltlich erschöpfend abgebildet wird. Die Inhaltsvalidität kann nicht statistisch,

sondern nur theoriebegleitend und subjektiv geprüft werden (56). Bei diesem Prozess steht die Betrachtung der Item-Inhalte im Vordergrund. Es muss argumentativ und unter Einbeziehung einer Expertengruppe entschieden werden, ob diese Items das Konstrukt theoretisch inhaltlich abbilden können (63). Des Weiteren wird die Inhaltsvalidität durch die Dokumentation der Patientenbefragung, der Literaturrecherche und des Experteninputs zur Itemgenerierung gestützt (58).

4.4.5 Multiple lineare Regressionsanalyse

Bei der multiplen linearen Regressionsanalyse wird festgestellt, ob ein Zusammenhang des Instrumentes mit anderen Faktoren besteht (73). Bei dem MC-QoL wurden Alter (in Jahren), Dauer der Erkrankung (in Monaten), Geschlecht und Hautbeteiligung als unabhängige Variablen und die Änderung des MC-QoL Gesamtpunktwertes als abhängige Variable definiert.

4.4.5.1 Risikostratifizierung

Im Zuge der Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse wurde eine Stratifizierung nach Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung durchgeführt. Es wurde untersucht wie sich die Veränderung der Krankheitsdauer auf die einzelnen Domänenpunktwerte ausübt.

4.4.6 Gesamtpunktwertermittlung

Die fünf Antwortoptionen des Instrumentes werden mit 0-4 Punkten bewertet. Bei der Ermittlung des ‚Raw-Gesamtpunktwerts‘ und der ‚Domänen-Raw-Punktwerte‘ werden die Punktwerte der einzelnen Items addiert. Diese ‚Raw-Punktwerte‘ werden über eine lineare Transformation auf eine 0-100 Skala übertragen. Ein hoher ‚Score‘ impliziert eine hohe Lebensqualitätseinschränkung. Im Fall eines fehlenden Items wurde die Gesamtzahl der Items durch die Anzahl der nicht fehlenden Items geteilt. Bei einem Fehlen von >25% Items (>6 Items) wurde der Gesamtpunkt看wert nicht mehr berechnet. Ein Domänenpunktwerte wurde nicht mehr ermittelt bei einem Fehlen von >50% der Items.

4.5 Statistische Analysen

Bei allen statistischen Analysen wurde SPSS genutzt (IBM SPSS Statistics Version 19, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) $P < 0.05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

5 Ergebnisse

5.1 Konzeptioneller Rahmen

Entwickelt werden soll ein Instrument, welches die Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten erheben und messen kann. In der Einleitung dieser Arbeit wird sich der Mastozytose detaillierter gewidmet, um einen Überblick über die Vielfalt der Symptome und die eingeschränkten Therapiemaßnahmen zu ermöglichen. Das Instrument soll für deutschsprachige Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit kutaner und/oder indolenter Mastozytose geeignet sein. Eine Altersbeschränkung nach oben wird nicht festgelegt. Solange der Patient kognitiv dazu in der Lage ist, kann das Instrument ohne Altersbegrenzung angewendet werden. Bei der Erhebung der Daten werden Mastozytose-Patienten mit weiteren Erkrankungen ausgeschlossen, da dies zu einer Beeinflussung der subjektiven Einschätzung der LQ und zu einer Verzerrung der Daten führen kann.

Methodisch wurde ein Vorgehen entwickelt, welches nach Festlegung des konzeptionellen Rahmens, die Itemgenerierung, die Itemreduktion und die Validierung des Instrumentes vorsieht. Die Durchführung der einzelnen Schritte wird begleitet durch die Prüfung und den Input der Expertengruppe. Diese legte die Recall-Perioden, Messinstrumente (Likert-/Analog-Skalen), das Abfragen von Zusatzinformationen (Verständlichkeit, Vollständigkeit, Anmerkungen) und Instrumente für die Reliabilitätstestung fest, wie in Kapitel 4.2.4 und 4.4.1 beschrieben. Der Bewertungszeitraum der Einschränkungen im vorläufigen Instrument wurde auf 14 Tage festgelegt. Ein Recall-Durchlauf findet nach zwei Wochen statt. Bis auf die Telefoninterviews erfolgt die Erhebung durch den Patienten selbstständig und papierbasiert.

5.2 Itemgenerierung

5.2.1 Ergebnisse der Patienteninterviews

Die explorativen semi-strukturierten Telefoninterviews erfolgten bei insgesamt 10 Patienten (3 CM und 7 ISM) der Charité - Universitätsklinik Berlin. Das Interview gliederte sich in 12 Fragen. Im ersten Abschnitt wurde allgemein nach Bedeutung und Umgang mit der Krankheit gefragt. Im zweiten Abschnitt erfolgte eine Befragung nach

körperlichen allgemeinen Symptomen und Symptomen der Haut. Der dritte Abschnitt befasste sich anhand von 7 Fragen mit Beeinträchtigungen in den Lebensbereichen Sozialleben, Erholung, familiäre und häusliche Verpflichtungen, Sexualleben, Zukunftsplanung und der allgemeinen Stimmung. Am Ende des Gespräches wurde nach nicht angesprochenen Themen gefragt. Die Fragen wurden bewusst offengehalten, um den Befragten eine breite Antwortmöglichkeit zu ermöglichen. Die gewonnen Items aus den Patienteninterviews sind in der Tabelle 4 zusammengefasst. Der Aufbau des Patienteninterviews wird exemplarisch im Anhang 8.1. dargestellt.

Tabelle 4: resultierende Items aus den Ergebnissen der Patienteninterviews

| Interviewthema | Ergebnisse | Resultierende Items im präMC-QoL |
|--|---|---|
| Bedeutung und Umgang mit der Erkrankung | Leidensdruck, arrangiert, schwierig im Umgang in der Öffentlichkeit, Versuch positiver Umgang, allgemeine Verhaltensänderung bei Nahrungsaufnahme und Öffentlichkeit, unsicher durch Hautveränderungen, Öffentlichkeit gemieden | 34., 35., 43., 52., 32., |
| Körperliche Symptome | Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Nahrungsmittelunverträglichkeit, Knochenschmerzen, Durchfälle (explosionsartig), Darmentzündungen, Atemnot, Muskelschmerzen, Schweißausbrüche, Gelenkschmerzen, Stimmungsschwankungen, Vergesslichkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, erschöpft, Hitzewellen, Magen/Drankrämpfe, Schlaflosigkeit, Schwindel, Synkope, schwankender Blutdruck, Probleme durchzuschlafen aufgrund Juckreiz | 4., 7.,8.,9., 10.,11., 12., 14., 15., 17., 18., 19. |

| Interviewthema | Ergebnisse | Resultierende Items im präMC-QoL |
|-------------------------------------|---|--|
| Hautsymptome | Punkte, die sich verfärben, Flush, Juckreiz, Rötungen | 3., 2., 1. |
| Beeinträchtigung Berufsleben | Keine Umschulung durch Müdigkeit möglich, Einschränkung der Ausübung durch Knochenschmerzen, Einschränkung durch Müdigkeit, krankheitsbedingter Arbeitsausfall, frustriert da kein Verständnis von Kollegen, peinlich etwas zu demonstrieren aufgrund veränderter Haut an den Händen, Probleme beim Treppen steigen | 20., 22., 25., 29., 53., 30., 33., 34., 21. |
| Beeinträchtigung Sozialleben | kein Alkohol, meiden von Temperaturextremen, Unwohlsein in Badebekleidung und kurzer Bekleidung Unangenehm vor anderen Männern, Einschränkung Kleidungsverhalten(kurze Kleidung wird vermieden), kein Aufsuchen von Restaurants/Bars aufgrund von Unverträglichkeiten führt zum Ausschluss von sozialen Aktivitäten, Partnersuche schwierig, bei Stress Verschlechterung der Symptome und damit verbunden ein sozialer Rückzug, Beobachtungsgefühl in der Öffentlichkeit, Einladungen abgelehnt, Erkrankung ist Themenschwerpunkt in der Familie und im Bekanntenkreis, Hautveränderung unangenehm vor Freunden und Familie, Angst keine/n neue Partner/in kennenzulernen, allgemein unsicherer | 23., 24., 25, 26., 30., 31., 32., 34., 35., 38., 43., 45., |

| Interviewthema | Ergebnisse | Resultierende Items im präMC-QoL |
|---|--|--|
| Beeinträchtigung Erholung | Ausschluss von warmen Urlaubszielen aufgrund Hautveränderungen, kein Urlaub mehr im Ausland (Nahrungsmittelunverträglichkeiten), keine langen Reisen | 23., 30., 36., |
| Beeinträchtigung familiäre und häusliche Verpflichtungen | Angst vor weiterem Verlauf der Erkrankung und damit verbundenen Einschränkungen | 42., 62. |
| Beeinträchtigung Sexualleben | Überwindung nötig, optische Veränderungen unangenehm vor neuen Partnern, eher Verzicht auf sexuellen Kontakt, Veränderung der Qualität durch Schamgefühl | 45. |
| Beeinträchtigung Zukunftsplanung | Eingeschränktes Reise- und Freizeitverhalten aufgrund von Nahrungsmittelunverträglichkeiten , Angst vor ungewissen Verlauf | 36., 42. |
| Allgemeine Stimmung | Lustlos, erschöpft, traurig, unsicher, unangenehm gegenüber Mitmenschen, gereizt, Scham aufgrund Hautveränderung, frustriert, sauer auf sich, launig, aggressiv, ungerecht, Belastung für Partnerschaft | 48., 49., 50., 51., 52., 53., 54., 55., 60., 44. |
| Nicht angesprochene Themen | Viele Medikamente, Angst und Ungewissheit über weiteren Verlauf der Erkrankung, Angst vor falscher Behandlung, fühlt sich allein gelassen mit Erkrankung, Angst vor falscher Medikamentengabe, Angst vor Vollnarkose | 56., 58., 41., 40. |

5.2.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde im April 2012 unter den Begriffen “mastocytosis [and] quality of life“ durchgeführt. 18 Artikel konnten damit auf pubmed gefunden werden.

Zwei dieser Arbeiten stellen an Patientenbeispielen unterschiedliche Formen der Mastozytose, deren klinisches Bild und ihre Behandlungsmöglichkeiten dar (74, 75). Eine weitere Studie beschäftigt sich mit der Prävalenz der Depression bei Mastozytose-Patienten (51). Zwei weitere Artikel beschreiben Therapiestudien (50, 52). Fünf Berichte beschäftigen sich mit der klinischen Darstellung und Auswirkungen einzelner Symptome bei Mastozytose-Patienten (76–80). Nur bei zwei Studien steht das Empfinden des Patienten im Mittelpunkt. Bei einer dieser Studien wird die präklinische und klinische Versorgung und damit verbundene Auswirkungen aus Patientensicht betrachtet (53). In der anderen Studie wurden die Einschränkungen durch Mastozytose aus Patientensicht erhoben und ein Symptomfragebogen entwickelt (49). Sechs Studien wurden als nicht relevant eingestuft. Zwei dieser Arbeiten beschreiben Therapiestudien beim Hund (81, 82), zwei weitere beschäftigen sich mit der Lebensqualität im Zusammenhang mit Therapiestudien und Erkrankungen bei Tieren (83, 84), ein Artikel zur Lebensqualität bei einer anderen Erkrankung (85) und eine völlig themenfremder (86).

Weitere Literaturrecherchen erfolgten zur Mastozytose im Allgemeinen zur Erfassung von beschriebenen Symptomen und Einschränkungen. Es wurden Konsensberichte, Updates und Übersichtsartikel zur Mastozytose gesichtet (2, 3, 8, 19, 19, 31, 49, 87, 87).

Zur Eruierung des methodischen Vorgehens wurden Empfehlungen Leitfäden und Projekte zur Entwicklung von Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (35, 36, 38, 40, 49, 55–60) gesichtet. Durch diese Recherche wurde das Item (28.) „gehäuftes Wasserlassen“ ergänzt.

5.2.3 Experteninput

Ein Expertenteam, zusammengesetzt aus erfahrenen Dermatologen der Charité, evaluierte die generierten Items aus den Telefoninterviews. Zusätzlich wurden die Items Übelkeit (5.), Blähungen (6.), Kopfschmerzen (13.), alltägliche Tätigkeiten (27.), Einschränkung Schlaf (22.), Schwierigkeiten beim Einschlafen (28.), Probleme bei der Anwendung von Pflegeprodukten und Kosmetika (37.), Nebenwirkung von

Medikamenten (39.), aktuelle Probleme bei der Behandlung der Mastozytose (46.), hilflos (47.), nervös (57.), entmutigt (59.), ratlos (61.) mit hinzugefügt. Durch die Auswertung der Telefoninterviews, der Literaturrecherche und dem Input der Expertengruppe wurden 62 potentielle Items entwickelt und in einem vorläufigen Instrument zusammengefasst. Dieses Instrument ist im Anhang 8.2 dargestellt.

5.3 Itemreduktion

5.3.1 Datenerhebung während der Itemreduktion

Der vorläufige Fragebogen wurde von 76 Mastozytose-Patienten der Charité gültig ausgefüllt. Die demographischen Daten und klinischen Charakteristiken sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Als nicht gültig wurden Bögen bewertet, welche nicht ausgefüllt oder lediglich auf der Rückseite schriftlich beantwortet wurden. Teilweise ausgefüllte Fragebögen wurden mit einbezogen. Die fehlenden Fragen wurden eindeutig als fehlend gekennzeichnet. 84% der 76 Probanden stimmten der Aussage zu, dass dieser Fragebogen vollständig sein, 99% der 76 Probanden empfanden ihn als verständlich.

Tabelle 5: Charakteristika der Patientenpopulation der Itemreduktionsphase

| | Patienten n (%) |
|--|--------------------|
| Geschlecht | |
| weiblich | 55 (72,4) |
| männlich | 21 (27,6) |
| Alter (Jahren) | |
| 20-39 | 14 (18,4) |
| 40-59 | 44 (57,9) |
| 60-79 | 18 (23,7) |
| Diagnose | |
| Hautmastozytose (CM) | 34 (44,7) |
| Indolent systemische Mastozytose ohne Hautmanifestation (ISMs ⁻) | 16 (21,1) |
| Indolent systemische Mastozytose mit Hautmanifestation (ISMs ⁺) | 23 (30,3) |
| keine Angaben | 3 (3,9) |

5.3.2 Impactanalyse

Nach oben beschriebener Methode wurde der Impact für alle Items errechnet. Die Expertengruppe legte den Impact-Wert von 1,7 als Cut-off für die Itemreduktion fest. Es wurden 29 von 62 Items mit einem Impact $\geq 1,7$ ermittelt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Überblick der Impactanalyse mit Darstellung von Frequenz, Wichtigkeit und Impact der vorläufigen Items

| Item No.* | Item | Frequenz | Wichtigkeit (Mittelwert) | Impact |
|-----------|--|----------|--------------------------|-------------|
| p1 | Juckreiz | 0,778 | 3,33 | 2,59 |
| p2 | Hautrötungen/-schwellungen | 0,883 | 3,51 | 3,10 |
| p3 | Flushepisoden | 0,559 | 3,02 | 1,69 |
| p4 | Durchfälle | 0,583 | 2,76 | 1,61 |
| p5 | Übelkeit | 0,458 | 2,50 | 1,15 |
| p6 | Blähungen | 0,525 | 2,62 | 1,38 |
| p7 | Bauchschmerzen/-krämpfe | 0,517 | 2,48 | 1,28 |
| p8 | Müdigkeit/Abgeschlagenheit | 0,770 | 3,05 | 2,35 |
| p9 | Herzrasen/-klopfen | 0,559 | 2,82 | 1,58 |
| p10 | Schweißausbrüche | 0,614 | 2,64 | 1,62 |
| p11 | Atemnot | 0,475 | 2,58 | 1,23 |
| p12 | Schwindel/Bewusstseinsbeeinträchtigung | 0,508 | 2,73 | 1,39 |
| p13 | Kopfschmerzen | 0,600 | 2,74 | 1,64 |
| p14 | Muskel- oder Gelenkschmerzen | 0,705 | 2,97 | 2,09 |
| p15 | Konzentrationsschwierigkeiten | 0,593 | 2,88 | 1,71 |
| p16 | Hitzewallungen | 0,576 | 2,54 | 1,46 |
| p17 | Vergesslichkeit | 0,550 | 2,52 | 1,39 |
| p18 | Stimmungsschwankungen | 0,607 | 2,47 | 1,50 |
| p19 | Bluthochdruck | 0,534 | 2,61 | 1,39 |
| p20 | Schule/Studium/Beruf | 0,621 | 2,88 | 1,79 |
| p21 | Sport/Körperliche Betätigung | 0,800 | 2,97 | 2,38 |
| p22 | Schlaf | 0,721 | 3,08 | 2,22 |
| p23 | Freizeitgestaltung | 0,684 | 2,86 | 1,96 |
| p24 | Soziale Beziehungen | 0,721 | 2,81 | 2,03 |
| p25 | Aktivitäten mit anderen Menschen | 0,629 | 2,72 | 1,71 |
| p26 | Ernährung | 0,774 | 3,30 | 2,55 |
| p27 | Alltägliche Tätigkeiten | 0,600 | 2,73 | 1,64 |
| p28 | Schwierigkeiten einzuschlafen | 0,689 | 3,01 | 2,07 |
| p29 | Tagesmüdigkeit | 0,726 | 3,12 | 2,27 |
| p30 | In Öffentlichkeit beobachtet gefühlt | 0,688 | 2,96 | 2,04 |

| Item No.* | Item | Frequenz | Wichtigkeit (Mittelwert) | Impact |
|-----------|--------------------------------------|----------|--------------------------|-------------|
| p31 | Gefühl nahe stehende Menschen | 0,623 | 2,68 | 1,67 |
| p32 | Auswahl an Speisen oder | 0,726 | 3,14 | 2,28 |
| p33 | Gefühl geringerer | 0,700 | 3,00 | 2,10 |
| p34 | Gefühl einer Belastung durch die | 0,787 | 3,30 | 2,60 |
| p35 | Unangenehm öffentliche Orte | 0,721 | 2,85 | 2,05 |
| p36 | Mobilität eingeschränkt | 0,581 | 2,75 | 1,60 |
| p37 | Anwendung von | 0,581 | 2,60 | 1,51 |
| p38 | Auswahl der Kleidung | 0,726 | 2,85 | 2,07 |
| p39 | Unter Nebenwirkungen von | 0,576 | 2,85 | 1,64 |
| p40 | Angst vor einem allergischen | 0,740 | 3,39 | 2,51 |
| p41 | Angst vor einer falschen Therapie | 0,700 | 3,27 | 2,29 |
| p42 | Angst vor weiterem Verlauf der | 0,839 | 3,37 | 2,83 |
| p43 | Unwohl in der Öffentlichkeit gefühlt | 0,726 | 2,87 | 2,08 |
| p44 | Belastung der Partnerschaft | 0,639 | 2,57 | 1,64 |
| p45 | Beeinträchtigung des Liebeslebens | 0,557 | 2,48 | 1,38 |
| p46 | Behandlung mit Problemen | 0,467 | 2,48 | 1,16 |
| p47 | Gefühl hilflos | 0,587 | 2,53 | 1,49 |
| p48 | Gefühl aggressiv | 0,540 | 2,39 | 1,29 |
| p49 | Gefühl launisch | 0,619 | 2,46 | 1,52 |
| p50 | Gefühl ungerecht anderen | 0,492 | 2,30 | 1,13 |
| p51 | Gefühl antriebslos | 0,698 | 2,92 | 2,04 |
| p52 | Gefühl unsicher | 0,587 | 2,57 | 1,51 |
| p53 | Gefühl verlegen | 0,556 | 2,26 | 1,26 |
| p54 | Gefühl frustriert | 0,645 | 2,50 | 1,61 |
| p55 | Gefühl wütend auf mich selbst | 0,556 | 2,20 | 1,22 |
| p56 | Gefühl allein mit der Erkrankung | 0,758 | 3,06 | 2,32 |
| p57 | Gefühl nervös | 0,548 | 2,56 | 1,40 |
| p58 | Gefühl beunruhigt | 0,651 | 2,64 | 1,72 |
| p59 | Gefühl entmutigt | 0,651 | 2,56 | 1,67 |
| p60 | Gefühl traurig | 0,651 | 2,63 | 1,71 |
| p61 | Gefühl ratlos | 0,587 | 2,61 | 1,53 |
| p62 | Gefühl ängstlich was die Zukunft | 0,778 | 3,07 | 2,39 |

* p bedeutet, es handelt sich um ein vorläufiges potentielles Item

5.3.2 ‚Face validity‘ durch Expertengruppe

Die durch die Impactanalyse ermittelten Items wurde von der Expertengruppe gesichtet und hinsichtlich Redundanz, Schlüssigkeit, Vollständigkeit und Sinnhaftigkeit geprüft (‚face validity‘). Drei Items wurden im Instrument belassen, trotz eines Impacts $< 1,7$.

Ein Item wurde mit einer anderen Formulierung ersetzt und sechs Items wurden trotz eines Impacts $\geq 1,7$ aus dem Instrument entfernt. Die Expertengruppe hat sich des Weiteren gegen die Aufnahme einer Frage nach „Frustration durch die Erkrankung“ entschieden, da diese als nicht spezifisch für Mastozytose angesehen wurde. Bei seltenen chronischen Erkrankungen sind die Patienten meist frustriert, da die Diagnosestellung und Behandlung mit vielen Schwierigkeiten verbunden ist. Die Frage „Litten Sie in den vergangenen 2 Wochen unter gehäuften Wasserlassen?“ wurde zusätzlich in das Instrument aufgenommen. Das Symptom ist zwar nicht wissenschaftlich belegt und nach Erfahrung der Experten auch nicht häufig bei Mastozytose-Patienten, es wurde aber aufgrund von Patientenangaben in einem anderen Instrument aufgeführt und sollte daher überprüft werden (49). Das Item wurde jedoch nach der Validierungsstudie aufgrund mangelnder Relevanz für die Patienten wieder verworfen. Als Resultat ergaben sich 27 Items. Diese wurden von der Expertengruppe inhaltlich geordnet und dahingehend geprüft, dass die Ausdrucksweise für die Patientenzielgruppe adäquat ist. Die Ergebnisse der ‚face validity‘ sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Der sich aus der Itemreduktion ergebende präMC-QoL für die Validierungsphase ist im Anhang 8.3 dargestellt.

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse der ‚face validity‘

| Item | Impact | Verfahren | Begründung |
|--------------------|---------|---------------------------------|--|
| Flushepisoden (3) | $< 1,7$ | belassen trotz Impact unter 1,7 | Klinische Erfahrungswerte der Expertengruppe |
| Durchfälle (4) | $< 1,7$ | belassen trotz Impact unter 1,7 | Klinische Erfahrungswerte der Expertengruppe |
| Kopfschmerzen (13) | $< 1,7$ | belassen trotz Impact unter 1,7 | Klinische Erfahrungswerte der Expertengruppe |

| Item | Impact | Verfahren | Begründung |
|--|--------|--------------------------------|---|
| „Beeinträchtigung des Liebeslebens“ (45) | < 1,7 | Ersetzt mit neuem Item | Aufgrund klinischer Erfahrungswerte wurde das Thema Sexualität belassen, wegen besserer Formulierung und Verständnis wurde das Item 45 durch das Item „Einschränkung der Sexualität“ ersetzt. |
| Einschlafschwierigkeiten (28) | > 1,7 | entfernt trotz Impact über 1,7 | inhaltliche Redundanz bei geringstem Impact mit Items Müdigkeit/Abgeschlagenheit (8), Schlaf (22), Tagesmüdigkeit (29). |
| „Aktivitäten mit anderen Menschen“ (25) | > 1,7 | entfernt trotz Impact über 1,7 | inhaltliche Redundanz bei geringerem Impact mit Item „Soziale Beziehungen (Freunde, Familie, Partnerschaft)“ (24) und bessere Formulierung des Items 24 |
| „Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen aufgrund Ihrer Hautveränderung in der Öffentlichkeit beobachtet gefühlt?“ (30) | > 1,7 | entfernt trotz Impact über 1,7 | inhaltliche Redundanz bei geringerem Impact mit Item „Fühlten Sie sich in den vergangenen zwei Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose in der Öffentlichkeit unwohl?“ (43) und besseres inhaltliches Verständnis des Items 43 |
| „War es Ihnen in den vergangenen zwei Wochen peinlich oder unangenehm aufgrund Ihrer Hautveränderungen öffentliche Orte aufzusuchen?“ (35) | > 1,7 | entfernt trotz Impact über 1,7 | inhaltliche Redundanz bei geringerem Impact mit Item „Fühlten Sie sich in den vergangenen zwei Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose in der Öffentlichkeit unwohl?“ (43) und besseres inhaltliches Verständnis des Items 43 |
| Items „Ernährung“ (26) | > 1,7 | entfernt trotz Impact über 1,7 | zu offene Formulierung des Item 26 und inhaltliche Redundanz mit Item „Mussten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken?“ (32) |
| „ängstlich, was die Zukunft bringt?“ (64) | > 1,7 | entfernt trotz Impact über 1,7 | inhaltliche Redundanz bei geringerem Impact mit Item „Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Angst vor dem weiteren Verlauf Ihrer Mastozytose?“ (42) |

5.4 Validierungsphase

5.4.1 Datenerhebung in der Validationsphase

Der generierte vorläufige Fragebogen wurde an Patienten aus den Mastozytose-Zentren der Universitäten Mainz, Köln, Darmstadt und Berlin papierbasiert nach Hause geschickt. Als nicht gültig wurden Bögen bewertet, welche nicht ausgefüllt nur schriftlich im Fließtext beantwortet wurden. Teilweise ausgefüllte Fragebögen wurden mit einbezogen. Die fehlenden Fragen wurden eindeutig als fehlend gekennzeichnet. Für die Validierungsphase konnten somit 158 gültige Fragebögen von erwachsenen Patienten mit CM und ISM ausgewertet werden. (Tabelle 8).

Tabelle 8: Charakteristika der Patientenpopulation der Validierungsphase

| | n | % |
|---|-----|------|
| Geschlecht | | |
| weiblich | 111 | 70,3 |
| männlich | 47 | 29,7 |
| Alter | | |
| 18-30 Jahre | 15 | 9,1 |
| 31-50 Jahre | 71 | 44,9 |
| 51-70 Jahre | 58 | 36,7 |
| > 70 Jahre | 14 | 8,9 |
| Diagnose | | |
| Hautmastozytose (CM) | 41 | 25,9 |
| Prädiagnose Mastozytose in der Haut (MIS) | 41 | 25,9 |
| Indolente systemische Mastozytose mit Hautmanifestation (ISMs ⁺) | 58 | 36,7 |
| Indolente systemische Mastozytose ohne Hautmanifestation (ISMs ⁻) | 18 | 11,4 |
| Dauer der Mastozytoseerkrankung | | |
| ≤ 5 Jahre | 45 | 28,5 |
| 6 - 15 Jahre | 66 | 41,8 |
| 16 - 25 Jahre | 25 | 15,8 |
| 26 - 35 Jahre | 17 | 10,8 |
| > 35 Jahre | 4 | 2,5 |
| Fehlende Information | 1 | 0,6 |

5.4.2 Faktoranalyse

Bei der explorativen Faktoranalyse konnte eine vier dimensionale Strukturierung des Instrumentes ermittelt werden, welche 67,6% der Varianz erklärt. Entsprechend der jeweiligen inhaltlichen Zusammenhänge der Domänen konnten folgende Domänenüberschriften generiert werden: „Symptome“, „Emotionen“, „Sozialleben/Funktion“, „Haut“. 25 der 27 Items konnten aufgrund der Faktoranalyse genau einer Domäne zugeordnet werden. Obwohl „Einschränkung der Nahrungsmittel“ (Item 16) und „Schule/Studium/Beruf“ (Item 9) in der Domäne „Symptome“ etwas höher laden, wurden sie nach Entscheidung der Expertengruppe („face validity“) der Domäne „Sozialleben/Funktion“ zugeordnet (Tabelle 9)

Tabelle 9: Übersicht der Faktoranalyse mit der jeweiligen Gewichtung aller Items in den vier Domänen

| Item | Faktor 1 (Symptome) | Faktor 2 (Emotionen) | Faktor 3 (Sozialleben/Funktion) | Faktor 4 (Haut) |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------|
| 4 Durchfälle | 0,587 | 0,098 | 0,025 | 0,095 |
| 5 Abgeschlagenheit | 0,742 | 0,169 | 0,343 | 0,134 |
| 6 Kopfschmerzen | 0,665 | 0,077 | 0,242 | 0,059 |
| 7 Muskel-, Gelenkschmerzen | 0,701 | 0,205 | 0,245 | 0,131 |
| 8 Konzentrations- schwierigkeiten | 0,772 | 0,141 | 0,281 | 0,129 |
| 11 Schlaf | 0,516 | 0,377 | 0,288 | 0,404 |
| 15 tagsüber müde | 0,619 | 0,260 | 0,278 | 0,309 |
| 17 reduzierte Leistungsfähigkeit | 0,669 | 0,434 | 0,296 | 0,335 |
| 24 antriebslos | 0,657 | 0,243 | 0,385 | 0,161 |
| 16 Einschränkung Nahrungsmittel | 0,473 | 0,272 | 0,190 | 0,368 |
| 9 Schule, Studium, Beruf | 0,606 | 0,515 | 0,097 | 0,347 |
| 10 körperliche Betätigung | 0,486 | 0,678 | 0,229 | 0,229 |

| Item | Faktor 1 (Symptome) | Faktor 2 (Emotionen) | Faktor 3 (Sozialleben/Funktion) | Faktor 4 (Haut) |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------|
| 12 Sexualität | 0,510 | 0,591 | 0,174 | 0,121 |
| 13 Freizeit | 0,522 | 0,710 | 0,250 | 0,135 |
| 14 Soziale Beziehungen | 0,503 | 0,698 | 0,194 | 0,068 |
| 18 belastet Symptome | 0,483 | 0,518 | 0,261 | 0,451 |
| 19 Auswahl der Kleidung | -0,111 | 0,669 | 0,359 | 0,228 |
| 22 Unwohl in Öffentlichkeit | 0,040 | 0,649 | 0,521 | 0,262 |
| 20 Angst vor allerg. Schock | 0,164 | 0,116 | 0,786 | 0,107 |
| 21 Angst vor falscher Therapie | 0,274 | 0,068 | 0,699 | 0,223 |
| 23 Angst vor Verlauf | 0,341 | 0,351 | 0,707 | 0,117 |
| 25 Allein mit der Erkrankung | 0,311 | 0,431 | 0,613 | 0,021 |
| 26 beunruhigt | 0,330 | 0,349 | 0,712 | 0,119 |
| 27 traurig | 0,381 | 0,418 | 0,639 | 0,100 |
| 1 Juckreiz | 0,225 | 0,124 | 0,063 | 0,778 |
| 2 Hautrötung-, schwellung | 0,077 | 0,166 | 0,131 | 0,840 |
| 3 Flushepisoden | 0,384 | 0,130 | 0,276 | 0,435 |

* Faktorladung > 0.5 sind fett markiert

5.4.3 Reliabilität

5.4.3.1 Interne Konsistenz

Für die einzelnen Domänen und den Gesamtpunktwert des MC-QoL wurde die jeweilige Homogenität mittels Berechnung des Cronbach's α Koeffizient dargestellt. Die Domänen „Symptome“, „Emotionen“ und „Sozialleben/Funktion“ weisen mit einem Cronbach's α Koeffizient >0,90 eine exzellente interne Homogenität auf. Bei der Domäne „Haut“ konnte mit einem Cronbach's α Koeffizienten von 0.67 nur eine

ausreichende interne Konsistenz ermittelt werden (Tabelle 10). Der Gesamtpunktwert des MC-QoL zeigt mit einem Cronbach's α Koeffizienten von 0.96 ebenfalls eine exzellente interne Konsistenz. Dieses Ergebnis bescheinigt, dass ein Gesamtpunktwert für den MC-QoL berechnet werden kann.

Tabelle 10: Übersicht über die Domänenstruktur der einzelnen Items und den zugehörigen Cronbach's α Koeffizienten

| Domäne | Item | Cronbach's α |
|------------------------------|---|---------------------|
| Symptome | Durchfall | 0,918 |
| | Müdigkeit, Abgeschlagenheit | |
| | Kopfschmerzen | |
| | Muskel-, Gelenkschmerzen | |
| | Konzentration | |
| | Schlaf tagsüber müde | |
| Emotionen | Angst vor allerg. Schock | 0,911 |
| | Angst vor falscher Therapie | |
| | Angst vor weiterem Verlauf | |
| | Allein mit der Erkrankung beunruhigt | |
| | traurig | |
| Sozialleben/ Funktion | Schule, Studium, Beruf | 0,924 |
| | körperliche Betätigung | |
| | Sexualität | |
| | Freizeit | |
| | Soziale Beziehungen belastet durch Symptome | |
| | Auswahl der Kleidung | |
| | Unwohl in Öffentlichkeit | |
| Einschränkung Nahrungsmittel | | |
| Haut | Schule, Studium, Beruf | 0,667 |
| | körperliche Betätigung | |
| | Juckreiz | |
| Haut | Hautrötung-, schwellung | 0,667 |
| | Flush | |
| Gesamtinstrument | | 0,961 |

5.4.3.2 Retest-Reliabilität

120 Probanden füllten den Fragebogen nach zwei Wochen ein zweites Mal aus. Berechnet wurde der Mittelwert des ersten und zweiten Durchganges sowie der ‚Intraclass Correlation Coefficient‘ (ICC) (Tabelle 11). Die Ergebnisse zeigen, dass sich der Gesamtpunktwert und die Domänen „Symptome“, „Emotionen“, „Sozialleben/Funktion“ in ihrem Mittelwert im ersten und zweiten Durchgang nicht wesentlich unterscheiden, was durch einen hohen ICC bestätigt wird. Die Varianz der Übereinstimmung liegt beim Gesamtpunktwert des Fragebogens bei exzellenten 90%. Auch bei den Domänen „Symptome“, „Emotionen“, „Sozialleben/Funktion“ kann bei einem ICC >0,85 von einer sehr hohen Übereinstimmung der Ergebnisse ausgegangen werden. Dies ermöglicht die Schlussfolgerung, dass der MC-QoL auch bei wiederholter Anwendung ein zuverlässiges Instrument darstellt und reproduzierbare Ergebnisse liefert. In der Domäne „Haut“ wurde ein moderater ICC von 0,549 ermittelt. Dies drückt aus, dass die Varianz der Übereinstimmung bei 55% liegt und die Zuverlässigkeit in dieser Domäne geringer ist.

Tabelle 11: Darstellung der Retest-Reliabilität

| MC-QoL | Mittelwert ± SD (1. Durchgang) | Mittelwert ± SD (2. Durchgang) | ICC |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Gesamtpunktwert | 35,7 ± 21,2 | 33,7 ± 23,3 | 0,905 |
| Symptome | 40,7 ± 25,2 | 38,5 ± 25,1 | 0,898 |
| Emotionen | 31,8 ± 27,1 | 29,2 ± 26,7 | 0,878 |
| Sozialleben/ Funktion | 32,9 ± 27,1 | 32,0 ± 26,4 | 0,852 |
| Haut | 37,4 ± 23,3 | 25,9 ± 25,3 | 0,549 |

5.4.4 Validität

5.4.4.1 Konstruktvalidität

Die Korrelation zwischen dem MC-QoL und den Ankerinstrumenten ist in der Tabelle 12 dargestellt. Zwischen dem DLQI und dem MC-QoL zeigten sich folgende Korrelationen: Der MC-QoL Gesamtpunktwert korreliert hoch mit dem DLQI Gesamtpunktwert. In den

einzelnen DLQI Domänen und dem MC-QoL Gesamtpunktwert ist eine geringere Korrelation zu beobachten. Die MC-QoL Domäne „Symptome“ korreliert hoch mit dem DLQI Gesamtpunktwert, jedoch niedrig mit der Domäne „Symptome/Emotionen“. Ähnliches gilt für den Vergleich der MC-QoL Domäne Emotionen mit der DLQI Domäne Symptome/Emotionen. Auch hier korreliert die MC-QoL Domäne „Emotionen“ höher mit dem DLQI Gesamtpunktwert. Die Domäne „Haut“ des MC-QoL korreliert gut mit dem DLQI Gesamtpunktwert. In den anderen DLQI Domänen erreicht die MC-QoL Domäne „Haut“ einen niedrigeren Korrelationskoeffizienten. Die nächsthöhere Korrelation konnte mit der DLQI Domäne „tägliche Aktivitäten“ errechnet werden.

Tabelle 12: Korrelation zwischen MC-QoL Domänen und den Fragebögen DLQI, SF12, ItchyQoL, EQ 5D Gesundheitsskala zur Darstellung der Konstruktvalidität

| Anker-Instrument | MC-QoL | | | | |
|--------------------|------------------|-----------|-----------|-------------------------|-----------|
| | Gesamtpunkt wert | Symptome | Emotionen | Sozialleben/ Funktionen | Haut |
| DLQI | | | | | |
| Totalscore | 0,603*** | 0,477*** | 0,523*** | 0,631*** | 0,447*** |
| Sympt./Gefühle | 0,360*** | 0,260** | 0,362*** | 0,352*** | 0,318*** |
| tägl. Aktivitäten | 0,508*** | 0,375*** | 0,443*** | 0,544*** | 0,409*** |
| Freizeit | 0,479*** | 0,397*** | 0,397*** | 0,511*** | 0,296*** |
| Arbeit/Schule | 0,210** | 0,159* | 0,176* | 0,244** | 0,174* |
| Pers. Beziehung | 0,465*** | 0,400*** | 0,396*** | 0,480*** | 0,282*** |
| Behandlung | 0,396*** | 0,339*** | 0,329*** | 0,391*** | 0,294*** |
| ItchyQoL | | | | | |
| Total score | 0,689*** | 0,550*** | 0,586*** | 0,675*** | 0,676*** |
| Symptome | 0,652*** | 0,579*** | 0,517*** | 0,586*** | 0,680*** |
| Funktionsfähigkeit | 0,686*** | 0,549*** | 0,590*** | 0,678*** | 0,636*** |
| Gefühle | 0,584*** | 0,440*** | 0,510*** | 0,588*** | 0,579*** |
| Selbsteinschätzung | 0,577*** | 0,423*** | 0,528*** | 0,592*** | 0,496*** |
| SF12 # | | | | | |
| MCS | -0,637*** | -0,610*** | -0,621*** | -0,558*** | -0,315*** |
| PCS | -0,719*** | -0,711*** | -0,553*** | -0,699*** | -0,402*** |
| EQ-VAS | | | | | |
| | 0,756*** | 0,716*** | 0,643*** | 0,720*** | 0,485*** |

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; MCS (mental component summary, Summenscore psychische Gesundheit), PCS (physical component summary, Summenscore körperliche Gesundheit).

Die Korrelation zwischen dem SF12 und dem MC-QoL ist negativ, da beim SF12 im Gegensatz zum MC-QoL niedrigere Ergebnisse eine höhere Lebensqualitätseinschränkung darstellen.

Die Korrelation erfolgte nach Pearson.

Bei dem symptom-spezifischen ItchyQoL sind die Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen allen ItchyQoL und MC-QoL Domänen höher als zwischen dem MC-QoL und dem DLQI. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem ItchyQoL Gesamtpunktwert und

MC-QoL Gesamtpunktwert liegt bei 0,689 und wird bei der Korrelation der Domänen beider Fragebögen nicht überschritten. Die MC-QoL Domäne „Symptome“ korreliert mit der ItchyQoL Domäne „Symptome“ am höchsten (0,579). In der MC-QoL Domäne „Emotionen“ konnte ein hoher Pearson Korrelationskoeffizient im Vergleich mit dem ItchyQoL Gesamtpunktwert und der ItchyQoL Domäne Funktionsfähigkeit errechnet werden. Die ItchyQoL Domäne „Gefühle“ korreliert am geringsten mit der MC-QoL Domäne „Emotionen“. Die MC-QoL Domäne „Funktionen“ korreliert in der ItchyQoL Domäne „Funktionsfähigkeit“ (0,678) und mit dem ItchyQoL Gesamtpunktwert am höchsten (0,675). Die MC-QoL Domäne „Haut“ zeigt im Vergleich zum DLQI einen insgesamt viel höheren Pearson Korrelationskoeffizient. Der MC-QoL korreliert in der Domäne „Haut“ mit dem ItchyQoL in der Domäne „Symptome“ (0,680) und mit dem ItchyQoL Gesamtpunktwert (0,676) am höchsten.

Der generische Fragebogen SF12 korreliert mit dem MC-QoL bis auf die MC-QoL Domäne „Haut“ sehr hoch. Der MC-QoL Gesamtpunktwert und die MC-QoL Domäne „Symptome“ korrelieren besonders hoch mit dem Summenscore der physischen Gesundheit (PCS) (-0,756 MC-QoL Gesamtpunktwert, -0,711 MC-QoL Domäne „Symptome“). Die MC-QoL Domäne „Emotionen“ korreliert erwartungsgemäß mit der mentalen Gesundheit (MCS) höher (-0,621) als mit dem PCS. Im Gegensatz dazu zeigt die MC-QoL Domäne „Sozialleben/Funktion“ einen höheren Pearson Korrelationskoeffizienten mit dem PCS (-0,699). Die MC-QoL Domäne „Haut“ korreliert nur niedrig mit den MCS und PCS. Die Vorzeichen beim SF12 sind negativ, da im Vergleich zum MC-QoL niedrigere Ergebnisse einer höheren Lebensqualitätseinschränkung entsprechen.

Die Korrelation zwischen dem MC-QoL und der gesundheitlichen Selbsteinschätzung des EQ-5D zeigt bis auf die MC-QoL Domäne „Haut“ einen hohen Pearson Korrelationskoeffizienten. Besonders hoch ist der Korrelationskoeffizient zwischen dem MC-QoL Gesamtpunktwert und der EQ-VAS.

5.4.4.2 Kriteriumsvalidität

Die Ergebnisse wurden in Form eines ‚known groups‘ Vergleiches zwischen dem MC-QoL Gesamtpunktwert und der Selbsteinschätzung des Patienten in Bezug auf Beschwerdestärke und Lebensqualitätseinschränkung in Tabelle 13 dargestellt. Patienten, welche angaben, keine oder nur milde Beschwerden aufgrund der Mastozytose-Erkrankung zu haben, erreichten auch nur einen geringeren MC-QoL

Gesamtpunktwert (Mittelwert \pm SD) von $10,9 \pm 9,5$ (keine Beschwerden) und $26,6 \pm 15,0$ (milde Beschwerden). Eine geringere Punktzahl korrespondiert mit einer höheren Lebensqualität. Patienten, die ihre Beschwerdestärke mittelstark und schwer einschätzen, erreichten entsprechend eine höhere Punktzahl (mittelstark: $52,0 \pm 13,3$, schwer: $72,6 \pm 12,9$). Ein ähnliches Ergebnis konnte auch gezeigt werden, wenn die Selbsteinschätzung der Lebensqualität mit den erreichten MC-QoL Gesamtpunktwerten verglichen wurden. Patienten, welche ihre Lebensqualität nicht oder nur leicht eingeschränkt empfanden, erreichten auch nur einen niedrigen MC-QoL Gesamtpunktwert, während Patienten mit einer selbstempfundene mittelstarken Lebensqualitätseinschränkung auch höhere MC-QoL Gesamtpunktwerte von $49,5 \pm 14,9$ (Mittelwert \pm SD) erreichten. Patienten die eine starke Lebensqualitätseinschränkung angaben, erreichten die höchsten Punktwerte im MC-QoL Gesamtpunktwert von $71,1 \pm 14,3$ (Mittelwert \pm SD).

Aus der Darstellung der ersten und dritten Quartile für die Stadien der Beschwerdestärken und Lebensqualitätseinschränkungen geht hervor, dass sich die Quartile kaum überschneiden. Es wird in dieser Darstellung auch noch einmal deutlich, dass Patienten, welche sich bei der Selbsteinschätzung der Beschwerdestärke und der Lebensqualitätseinschränkung schlechter einschätzen, höhere Gesamtpunktwerte erreichen und Patienten, welche sich besser einschätzen, niedriger in ihrer Gesamtpunktzahl liegen. Des Weiteren stellen die Abstände des ersten und dritten Quartils zum Median bei einer milden und mittelstarken LQ-Einschränkung (erste Quartil zum Median: 11,1 und Median zum 3.Quartil: 10,2) dar, dass bei einer milden und moderaten Einschränkung die Ergebnisse sehr homogen um den Median streuen. Bei einer schweren LQ Einschränkung streuen die Ergebnisse weniger konsistent um den Median (erstes Quartil zum Median: 12,5 und Median zum 3.Quartil: 4,4). Die Ergebnisse wurden als Vergleich zwischen dem MC-QoL Gesamtpunktwert und der Selbsteinschätzung des Patienten in Bezug auf Beschwerdestärke und Lebensqualitätseinschränkung in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Darstellung der selbsteingeschätzten Beschwerdestärke und Lebensqualitätseinschränkung und des MC-QoL Gesamtpunktwertes sowie der ersten und dritten Quartile der ‚known-groups‘ Validität.

| Patientenbeurteilung ^a | <i>n</i> | MC-QoL Gesamtpunktwe rt Mittelwert ± SD (Median) | 1. Quartile | 3. Quartile |
|-----------------------------------|----------|--|-------------|-------------|
| Beschwerdestärke | | | | |
| Keine | 28 | 10,9 ± 9,5 (9,3) | 3,2 | 16,0 |
| Mild | 68 | 26,6 ± 15,0 (23,1) | 14,1 | 37,0 |
| Mittelstark | 47 | 52,0 ± 13,3 (51,9) | 42,6 | 61,5 |
| Schwer | 15 | 72,6 ± 12,9 (76,9) | 65,7 | 80,6 |
| Patientenbeurteilung ^a | <i>n</i> | MC-QoL Gesamtpunktwe rt Mittelwert ± SD | 1. Quartile | 3. Quartile |
| LQ-Einschränkung | | | | |
| Keine | 37 | 13,7 ± 12,9 (12,9) | 5,6 | 17,6 |
| Mild | 56 | 28,5 ± 14,7 (27,8) | 16,7 | 38,0 |
| Mittelstark | 45 | 49,5 ± 14,9 (50,9) | 39,8 | 61,1 |
| Schwer | 18 | 71,1 ± 14,3 (76,4) | 63,9 | 80,8 |

^aim Bezug auf die letzten zwei Wochen

5.4.4.3 Inhaltsvalidität

Die erlangten Ergebnisse wurden von der Expertengruppe hinsichtlich Inhalt, Verständlichkeit, Gültigkeit und Einordnung noch einmal subjektiv kontrolliert. Sie sahen nach Bearbeitung einzelner Items durch die ‚face validity‘ (siehe 5.2.3) den MC-QoL in allen Punkten inhaltlich gut abgebildet. Die Verständlichkeit der Items wurde im ersten

Durchlauf mit 99% von den Probanden angegeben und damit als sehr gut befunden. Das Item „Litten Sie in den vergangenen 2 Wochen unter gehäuftem Wasserlassen?“ wurde aufgrund einer zu geringer Relevanz für die Patienten aus dem Instrument entfernt. Bei der Domänenstruktur „Symptome“, „Emotionen“ und „Sozialleben/Funktion“ sahen die Experten eine Abbildung der WHO-Definition. Die Definition für gesundheitsbezogene LQ umfasst schwerpunktmäßig das körperliche, geistige und soziale Wohlbefinden (35). Die Domäne „Symptome“ steht für das körperliche, die Domäne „Emotionen“ für das geistige und die Domäne „Sozialleben/Funktion“ für das soziale Wohlbefinden.

5.4.5 Multiple lineare Regressionsanalyse

Bei der Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass nur die Dauer der Erkrankung einen signifikanten Einfluss auf den MC-QoL Fragebogen hat ($p < 0,05$) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Überblick potentieller Einflussfaktoren auf den MC-QoL

| | Unstandardisierter Koeffizient B | Standardfehler | p-Wert |
|--|----------------------------------|----------------|--------|
| Alter (in Jahren) | -0,013 | 0,140 | 0,926 |
| Geschlecht | -3,874 | 3,964 | 0,330 |
| Krankheitsdauer (in Monaten) | 0,045 | 0,015 | 0,004 |
| Hautbeteiligung (ja oder nein) | 1,735 | 0,024 | 0,762 |

5.4.5.1 Risikostratifizierung

Bei der Stratifizierung der Erkrankungsdauer wurde ersichtlich, dass bei Patienten, die über einen sehr langen Zeitraum betroffen sind, die Punktwerte in allen Domänen höher sind. In den Domänen „Symptome“ und „Haut“ zeigen sich erhöhte Domänen-Punktwerte erst ab einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren. In der Domäne „Funktion“ und besonders deutlich in der Domäne „Emotionen“ steigen die Domänen-Punktwerte kontinuierlich an (Tabelle 15).

Tabelle 15: Darstellung der Stratifizierung nach Dauer der Erkrankung

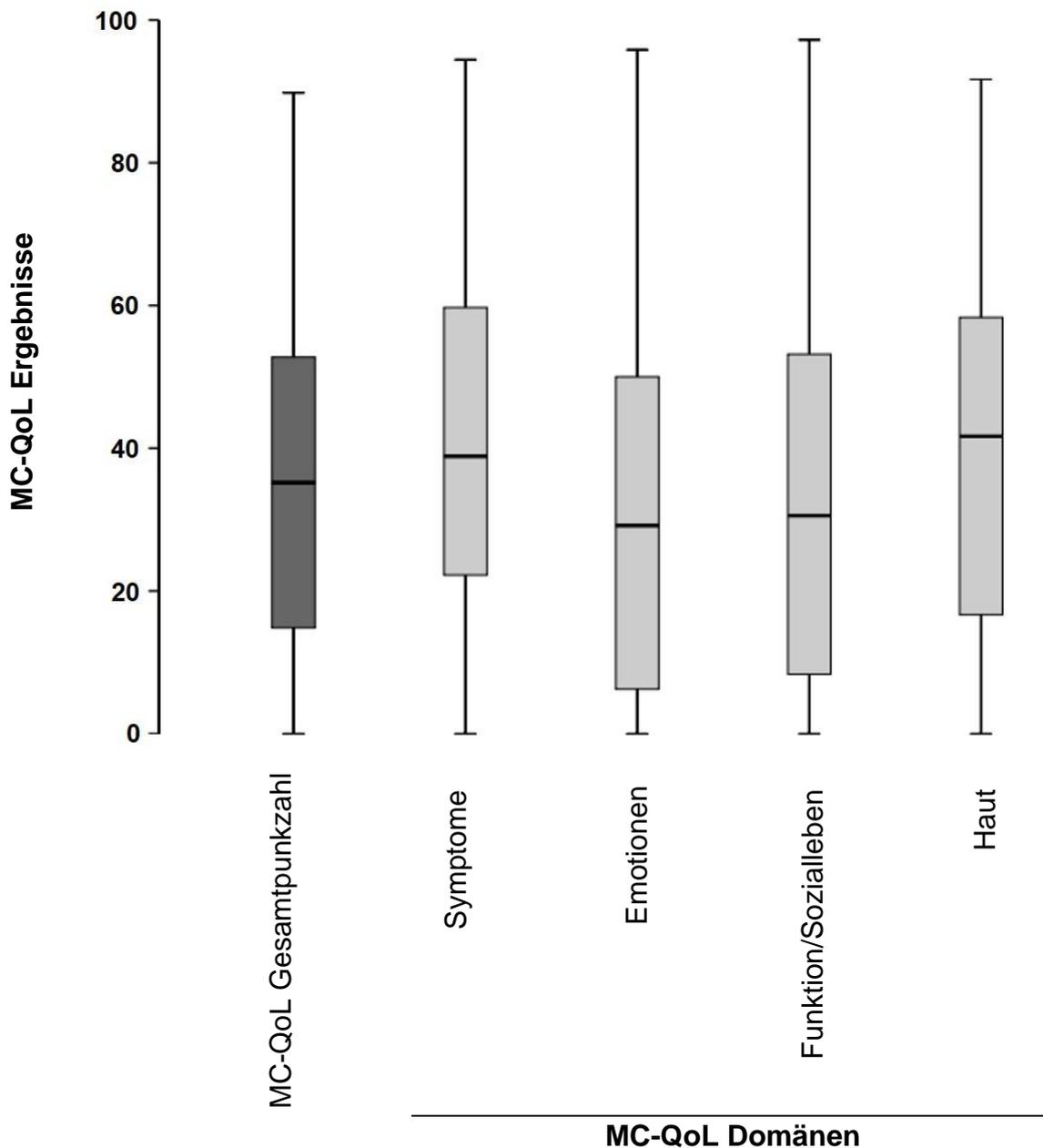
| Krankheitsdauer (in Jahren) | Anzahl (n) | Domänen- Punktwerte Mittelwert ± SD | Standardfehler |
|--|-----------------------|--|-----------------------|
| MC-QoL Gesamtpunktwert | | | |
| 0-3 | 29 | 31,1±18,3 | 3,401 |
| 3-10 | 70 | 32,0±22,4 | 2,678 |
| 10-20 | 28 | 36,5±23,0 | 4,356 |
| >20 | 30 | 47,5±25,8 | 4,719 |
| Gesamt | 157 | 35,6±23,1 | 1,846 |
| MC-QoL Domäne „Symptome“ | | | |
| 0-3 | 29 | 39,4±22,3 | 4,145 |
| 3-10 | 70 | 37,2±24,4 | 2,914 |
| 10-20 | 28 | 39,7±24,8 | 4,694 |
| >20 | 30 | 49,9±28,2 | 5,144 |
| Gesamt | 157 | 40,5±25,1 | 2,002 |
| MC-QoL Domäne „Emotionen“ | | | |
| 0-3 | 29 | 23,0±22,6 | 4,201 |
| 3-10 | 70 | 29,6±26,4 | 3,151 |
| 10-20 | 28 | 35,6±28,0 | 5,286 |
| >20 | 30 | 42,5±29,2 | 5,336 |
| Gesamt | 157 | 31,9±27,1 | 2,163 |
| MC-QoL Domäne „Funktion“ | | | |
| 0-3 | 27 | 27,0±21,6 | 4,157 |
| 3-10 | 70 | 27,9±25,9 | 3,090 |
| 10-20 | 28 | 33,0±27,1 | 5,126 |
| >20 | 30 | 48,6±28,9 | 5,277 |
| Gesamt | 155 | 32,7±27,0 | 2,170 |

| Krankheitsdauer (in Jahren) | Anzahl (n) | Domänen- Punktwerte Mittelwert ± SD | Standardfehler |
|---------------------------------------|----------------------|---|-----------------------|
| MC-QoL Domäne | | | |
| „Haut“ | | | |
| 0-3 | 29 | 37,2±20,5 | 3,813 |
| 3-10 | 70 | 32,7±23,0 | 2,752 |
| 10-20 | 28 | 39,3±23,1 | 4,368 |
| >20 | 30 | 47,8±23,8 | 4,339 |
| Gesamt | 157 | 37,6±23,2 | 1,853 |

5.5 Ergebnisse MC-QoL

Die in Abbildung 2 dargestellten Ergebnisse wurden bei der Validierungsstudie des MC-QoL Fragebogens erhoben und mit ihrem Mittelwert \pm SD (Standardabweichung) dargestellt. Der Gesamtpunktwert liegt im Durchschnitt bei $35,7 \pm 23,1$. Unter den Domänen des MC-QoL liegt bei der Domäne „Symptome“ der höchste Mittelwert bei $40,7 \pm 25,2$; gefolgt von der Domäne „Haut“ bei $37,4 \pm 23,3$; „Sozialleben/Funktionen“ $32,9 \pm 27,1$ und „Emotionen“ $31,8 \pm 27,1$). Die Streuung der Ergebnisse ist insgesamt sehr breit.

Abbildung 2: Darstellung der erhobenen Ergebnisse des MC-QoL in der Validierungsphase



6 Diskussion

Es ist mit MC-QoL gelungen, den ersten deutschsprachigen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei volljährigen Patienten mit kutaner und indolenter systemischer Mastozytose zu entwickeln und zu validieren. Der MC-QoL besteht aus 27 Fragen (Items), welche sich in 4 Domänen gliedern lassen. Es kann ein valider Gesamtpunktwert ermittelt werden. Auch eine richtungsweisende Ermittlung von Domänenpunktwerten ist möglich.

Methodisch wurde sich bei der Entwicklung und Validierung an denen in dieser Arbeit erwähnten Richtlinien orientiert. Laut den Richtlinien der FDA und der EMA ist die konzeptionelle Grundlage ein sehr wichtiger Ausgangspunkt, um das zu messende Konstrukt und die Zielgruppe zu definieren und für das Projekt einen Rahmen zu schaffen (55, 58). Es lässt sich einwenden, dass dieser Rahmen das Ergebnis der ‚patient reported outcomes‘ (PROs) vielleicht einschränken könnte. Jedoch liegt auch dieser Arbeit ein Rahmen zugrunde. Denn nur mithilfe eines zuvor abgesteckten Rahmens kann geprüft werden, ob die jeweiligen Bestandteile des Instrumentes auch in Bezug auf das zu messende Gesamtkonstrukt ihren Beitrag leisten bzw. welche Aspekte es noch bedarf um Lebensqualität bei Mastozytose umfassend abzubilden.

Einigkeit besteht in den Leitlinien dahingehend, dass eine Itemgenerierung über Patienteninput (Interviews) in Ergänzung mit einer Literaturrecherche und Expertenexpertise erfolgen sollte (40, 57, 58). Zur Erhebung des Patienteninputs gibt es unterschiedliche Ansätze. Es kann unterschieden werden zwischen Fokusgruppen und Einzelinterviews. Vorteil der Fokusgruppen sind die Sammlung vieler Daten, von vielen unterschiedlichen Individuen zu einem Zeitpunkt und die Gruppenmitglieder können sich durch Ihren Input gegenseitig zu weiteren wertvollen Beiträgen animieren (40), (55). Dieser Vorteil kann sich hypothetisch auch zum negativen wenden. Probanden können sich gegenseitig in der Äußerung individuell wichtiger Aspekte behindern oder von anderen Meinungsbildnern hinsichtlich ihrer eigenen Meinung beeinflussen lassen (40,55). Einzelinterviews leiden unter anderen Limitationen. Es braucht viel mehr Zeit die erforderlichen Daten zu sammeln, dies kann kostenintensiver sein und dieses Vorgehen kann nicht von dem kollektiven Brainstorming profitieren (40). Besonders wertvoll sind Einzelinterviews jedoch dadurch, dass Informationen detaillierter, individueller und tiefgründiger abgefragt werden können, die Daten sind einfacher

auszuwerten und die Interviews sind besser planbar (40, 55). Mit der Hoffnung auf die hohe detailreiche Informationsvielfalt wurden die Befragungen für dieses Projekt in zehn Einzelinterviews durchgeführt. Um auch in diesem Prozess die Fokusgruppe im Hinblick auf die Diagnose darzustellen, wurde auf eine realistische Verteilung der Diagnosen (3 Patienten mit CM und 7 Patienten mit ISM) geachtet (58). Denn eine ISM tritt häufiger auf als eine CM. Aufgrund der erhöhten Praktikabilität wurden die Interviews telefonisch durchgeführt. Eine Dokumentation der Interviews mittels Videoaufnahme erfolgte nicht. Eine Videoauswertung kann Verzerrung vermindern, durch ein nochmaliges Anschauen und Neuevaluieren der Aussagen, sowie könnte ein weiterer Versuchsteilnehmer das Material sichten und eine weitere Perspektive mit einbringen (55). Aufgrund der Einschätzung, dass bei diesem Konstrukt der Aufwand mit dem zusätzlichen Informationsgewinn nicht im Verhältnis steht, wurde darauf verzichtet.

Der Input der Experten erfüllte auch bei dieser Konzeptentwicklung mehrere Aufgaben. In einem solchem iterativen Prozess, wie der Entwicklung eines Instrumentes zur Erhebung der Lebensqualität, ist es unabdingbar, dass die gewonnen Ergebnisse immer wieder beurteilt und in den konzeptionellen Rahmen eingeordnet werden müssen (40). Das Team aus Experten auf dem Gebiet der Mastozytose sichtet die Interviewantworten, fügt aufgrund klinischer Erfahrungen Items hinzu, entscheidet über die inhaltliche Reihenfolge und kontrolliert den sprachlichen Ausdruck im vorläufigen Instrument. Des Weiteren braucht es die Expertise zur Festlegung von Recall-Perioden und Antwortmöglichkeiten mit den jeweiligen Intensitäten. Die Recall-Perioden wurden auf zwei Wochen festgelegt. Bei einem Recall besteht immer die Gefahr eines Response-Shift-Effektes. Verschwindend gering ist jedoch, laut Literatur (58), dieser Effekt, wenn die Recall-Periode nur ein paar Tage beträgt. Für den MC-QoL war diese Analyse notwendig, um zu untersuchen, ob das Instrument auch reliabel ist. Bei der Beantwortung der Items wurden die Probanden weiterhin gebeten ihre Einschränkungen für ein Intervall von 14 Tagen zu beurteilen. Die FDA favorisiert die Angabe des aktuellen Zustandes. Darin besteht jedoch kein Konsens. Bei Konstrukten, wie der Erfassung der Lebensqualität, welche nicht zu stark von tagesaktuellen Ausreißern beeinflusst werden soll, wird in der Literatur eine Einschätzung über eine gewisse Periode bevorzugt (58). Auch bei der Impactanalyse leistet das Expertenteam einen wichtigen Beitrag. Das Team schätzt den Cut-off Wert. Dieser ist abhängig vom Konstrukt und kann jeweils nur projektbasiert bestimmt werden (40). Die Impactanalyse

dient der Einordnung der mittels Patienteninput (Interviews) generierten Items in das Gesamtkonzept. Bei der Entwicklung des MC-QoL ist diese Analyse zum Einsatz gekommen, da sie ermöglicht, jedes Item für sich allein (durch Ermittlung des Verhältnisses von Häufigkeit (Frequenz) und Wichtigkeit) zu gewichten. Diese Information trägt vorerst dazu bei, ob das Item überhaupt das Konstrukt des MC-QoL abbildet. Bei einer Faktoranalyse, welche auch ein statistisch mögliches Mittel der Wahl ist, wird mehr der Fokus auf den Zusammenhang der einzelnen Items untereinander und zu den Domänen gelegt. Ein ebenfalls wichtiger Aspekt, der für den MC-QoL in der Validierungsphase zum Einsatz gekommen ist. Nach Abschluss der Impactanalyse hilft wiederum das Expertenteam bei der Entscheidungsfindung, ob Items trotz einem hohen oder niedrigen Impact im Instrument bleiben bzw. entfernt werden.

Die sorgfältige Vorbereitung der Validierungsphase hat sich bewährt. Mit der hohen ermittelten Validität und Reliabilität ist es möglich, den MC-QoL als ein Instrument zu betrachten, welches umfassend die Mastozytose-abhängige LQ spezifisch misst. Mit den vier Domänen und deren Punktwerte lassen sich zusätzlich die Einflüsse der einzelnen Aspekte der für die LQ relevanten Themen darstellen. Erwähnenswert ist auch, dass die Domänen des MC-QoL mit der Definition für gesundheitsbezogene LQ der WHO (körperliches, geistiges und soziales Wohlbefinden) (88) harmonisieren. Die Domäne „Symptome“ steht für körperliches, die Domäne „Emotionen“ für geistiges und die Domäne „Sozialleben/Funktion“ für das soziale Wohlbefinden. Dies unterstützt das Konzept des Instrumentes noch einmal theoriebegleitend.

Für den Gesamtpunktwert und die Domänenpunktwerte („Symptome“, „Emotionen“, „Sozialleben/Funktion“) konnte jeweils eine exzellente **interne Konsistenz** und damit eine hohe Reliabilität erhoben werden. Einzige Ausnahme ist die Domäne „Haut“. Hier liegt nur eine mäßige, aber akzeptable interne Konsistenz vor. Dies könnte verschiedene Ursachen haben. Einerseits leiden nicht alle Probanden an Symptomen, die der Domäne „Haut“ zugeordnet werden können oder leiden derzeit nicht an diesen Symptomen. Dies führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Beeinflusst wird die Auswertung auch durch die Anzahl der Items. In der Domäne „Haut“ befinden sich nur drei Items. Prinzipiell ist es wahrscheinlicher mit einer höheren Anzahl von Items auch einen höheren Cronbach α , also eine bessere interne Konsistenz und somit eine höhere Homogenität zu erreichen (63).

Bei der Faktoranalyse wird deutlich, dass die Items „Juckreiz“ und „Hautrötung/-schwellung“ in einer gemeinsamen Domäne laden. Flushepisoden laden viel niedriger (Tabelle 9) als die Items „Juckreiz“ und „Hautrötung“ und hätten auch der Domäne „Symptome“ zugeordnet werden können. Aus inhaltlichen Gründen wurde sich jedoch dagegen entschieden. Dies kann die interne Konsistenz beeinflussen Denn die Reliabilität steigt mit der Homogenisierung, also inhaltlich ähnlicher gestalteter Items. Eine komplette Entfernung eines der Items (wie beispielsweise Flushepisoden) zugunsten der Homogenisierung könnte sich jedoch negativ auf die Validität auswirken. Dieser Umstand entspricht dem sogenannten Reliabilitäts-Validitäts-Dilemma (89). An den Ergebnissen der Konstruktvalidität wird jedoch gut dargestellt, dass auch die Domäne „Haut“ valide ist. Die Domäne korreliert nur schwach mit anderen Domänen, wie die des DLQI „Arbeit/Schule“, „Freizeit“, „persönliche Beziehungen“ (diskriminante Konstruktvalidität) und hoch mit dem ItchyQoL Gesamtpunktwert sowie dessen Domänen „Gefühle“, „Symptome“ und „Funktion“ (konvergente Konstruktvalidität).

Die **Retest-Reliabilität** ist ausgezeichnet. Sie garantiert dem Instrument, dass es stabil bleibt bei kurz aufeinander folgenden Testintervallen. Nur in der Domäne „Haut“ zeigt sich eine mäßige Reproduzierbarkeit. Dies könnte daran liegen, dass es sich in dieser Domäne vor allem um Items handelt, die einer interindividuellen Veränderung über einen kurzen Zeitraum (Juckreiz, Hautrötung, Flushepisoden) unterliegen. Gerade die Domäne „Haut“ kann sich über einen kurzen Zeitraum verändern. Die Probanden litten in der ersten Befragung stärker unter Hauterscheinungen als in der zweiten Testphase. Dies ist bei der sehr heterogenen, individuellen Symptomvielfalt nicht überraschend. Diese unsystematische (für die verschiedenen Probanden unterschiedliche) Veränderung kann zur Unterschätzung der Reliabilität führen (63).

Die ermittelte **Konstruktvalidität** ist sehr gut. Dies bedeutet, dass das Instrument misst, was es messen soll. Der MC-QoL korreliert erwartungsgemäß und signifikant mit den Ankerinstrumenten SF12, ItchyQoL, DLQI und der EQ-5D-VAS.

Die sehr hohe Korrelation zwischen der PCS und MSC des SF12 und des Gesamtpunktwertes des MC-QoL zeigt auf, dass die mentale und physische Komponente des MC-QoL angemessen dargestellt werden. Auch die anderen Domänen des MC-QoL zeigen durchschnittlich eine höhere Korrelation zu den SF12 Komponenten. Erwartungsgemäß korreliert die MC-QoL Domäne „Symptome“ höher mit der PCS und die MC-QoL Domäne „Emotionen“ entsprechend höher mit der MCS.

Dies verdeutlicht das diese beiden Domänen inhaltlich sehr gut aufgestellt sind. Eine geringere Korrelation der MC-QoL Domäne „Haut“ mit den SF12 Komponenten erlaubt eine deutliche diskriminante Korrelation zwischen einem generischen und einem krankheitsspezifischen Instrument. Die Domäne „Haut“ kann und soll mit einem generischen Fragebogen nicht gut zu korrelieren sein.

Der MC-QoL und der ItchyQoL korrelieren in vielen Domänen und in den Gesamtpunktwerts auffallend hoch. Dies ist damit zu erklären, dass Juckreiz auch für Mastozytose, wenn vorhanden, einen großen Einfluss auf die LQ hat und dies auch durch den MC-QoL gut dargestellt wird.

Die Korrelation zwischen dem MC-QoL Gesamtpunktwert und dem DLQI Gesamtpunktwert (0,603) sowie den DLQI Domänen „Alltagsaktivitäten“ (0,508), „Freizeit“ (0,479), „persönliche Beziehungen“ (0,465) können als höhere Korrelationen eingestuft werden. Dies verdeutlicht, dass diese Bereiche auch im MC-QoL Instrument gut abgebildet werden können. Erwartungsgemäß korreliert auch die Domäne „Sozialleben/Funktion“ höher mit den DLQI Domänen „tägliche Aktivitäten“ (0,544) und „Freizeit“ (0,511). Die niedrigeren Korrelationen der MC-QoL Domänen „Emotionen“ (0,362) und „Symptome“ (0,260) mit den DLQI Domänen „Symptome/Gefühle“ stellen anschaulich dar, dass ein krankheitsunspezifisches Instrument nicht geeignet ist, umfassend die LQ von Mastozytose-Patienten abzubilden. Der DLQI bezieht sich vor allem auf die Haut. Nicht alle Mastozytose-Patienten zeigen Einschränkungen aufgrund ihrer Haut, sondern auch wegen zahlreichen anderen Symptomen. Da jedoch die Haut eine prominente Stellung in diesem Instrument einnimmt, korreliert die Domäne „Haut“ auch höher mit dem Gesamtpunktwert des DLQI (0,603).

Die hohen Korrelationen des EQ-5D-VAS mit dem MC-QoL Gesamtpunktwert (0,756) und den Domänen „Symptome“ (0,716), „Funktion“ (0,643), „Emotion“ (0,720) unterstützen die vorangegangene These, dass der MC-QoL viele wichtige Aspekte zur Erhebung der gesundheitsbezogenen LQ beinhaltet, sich jedoch auch von generischen Instrumenten gut abgrenzt. Die Korrelation der MC-QoL Domäne „Haut“ mit der EQ-5D-VAS zeigt eine geringere Korrelation von 0,485.

Ein wichtiger Aspekt der Validität ist es darzustellen, dass der MC-QoL unterscheiden kann zwischen Patientengruppen mit unterschiedlicher Schweregradausprägung (**Kriteriumsvalidität**). Die Mittelwerte der MC-QoL Gesamtpunktwerte der Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden und unterschiedlicher LQ Einschränkung

unterscheiden sich deutlich voneinander. Die Mittelwerte der MC-QoL-Gesamtpunktwerte von 29, 50 und 71 werden bei Patienten erhoben, welche ihre Mastozytose-bedingte LQ-Einschränkung mit mild, moderate und schwer angaben. Dieses Ergebnis entspricht etwa einem Viertel, der Hälfte sowie Dreiviertel des maximalen Gesamtpunktwertes. Diese Erkenntnis lässt die Hypothese zu, dass erwartungsgemäß Patienten mit einer milden LQ-Einschränkung sich im unteren Viertel und Patienten mit einer mittelstarken Einschränkung im mittleren und mit einer hohen LQ-Einschränkung im oberen Viertel der Gesamtpunktwertung des MC-QoL befinden werden. Für die sehr gute diskriminante Fähigkeit des MC-QoL spricht auch, dass sich die Interquartilbereiche der Gesamtpunktwerte der unterschiedlichen Schweregrade und LQ-Einschränkungen kaum überschneiden. Die weniger konsistenten Streuungen um den Median bei schweren LQ-Einschränkungen (erste Quartil zum Median 12,5 und Median zum 3. Quartil: 4,4) bestätigen die klinischen Erfahrungen, dass sehr schwere Ausprägungen der ISM und CM seltener und inhomogen sind.

Die Ergebnisse der Validierungsphase deuten darauf hin, dass die Domäne „Symptome“ des MC-QoL am stärksten betroffen ist (Mittelwert $40,7 \pm SD 25,2$). Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den einzelnen Domänen ist jedoch gering (32-41), so dass davon ausgegangen werden kann, dass alle vier Domänen einen gleichmäßigen Einfluss auf die Erhebung der Mastozytose-abhängigen LQ haben. Die Verteilung der Gesamt- und Domänenpunktwerte ist sehr breit. Dies lässt darauf schließen, dass die **Variationen** der LQ-Einschränkung bei den CM und SM-Patienten sehr groß ist. Weiterhin zeigt dieses Ergebnis, dass eine Patientenpopulation mit großen Unterschieden im Schweregrad und der LQ-Einschränkung mit einbezogen wurde. Dies spiegelt ein realistisches Bild des klinischen Alltags wieder.

Die Auswertung der Validierung stellt weiterhin dar, dass die Dauer der Erkrankung einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Im Gesamtpunktwert schlägt sich nieder, dass insbesondere die emotionale Belastung kontinuierlich mit der Krankheitsdauer steigt, aber dass auch die Einschränkungen im Bereich „Funktion/Sozialleben“ steigen. Die Domänenpunktwerte „Haut“ und „Symptome“ sind bis zu 20-jähriger Krankheitsbelastung stetig hoch. Erst ab einer Krankheitsdauer über 20 Jahre steigt auch in diesen Domänen die Belastung noch einmal an. Diese Ergebnisse sind noch einmal hinreichend interessant für die Auswertung des MC-QoL und für die anstehenden Folgeprojekte wie die Erhebung der

Responsivität und des geringsten klinische relevanten Unterschieds. Diese Größen wurden bei dieser Arbeit noch nicht betrachtet.

Eine **Limitation** der Arbeit ist eine mögliche Selektionsverzerrung. Die Erhebungen für das Instrument wurde nur in vier deutschen Universitätskliniken durchgeführt und nicht in Populationen anderer kultureller, ethnischer Herkunft und auf verschiedenen Ebenen medizinischer Versorgung. Dies kann sich zwar auf die absoluten Werte auswirken, sollte jedoch nur eine geringe Auswirkung auf die Validität und Zuverlässigkeit des MC-QoL haben. Das Instrument wurde nicht noch einmal einer Fokusgruppe zur Begutachtung der Verständlichkeit und des Sprachgebrauches vorgelegt. Aufgrund der sehr positiven Beantwortung der schriftlichen Nachfrage nach der Verständlichkeit (99%) wurde darauf verzichtet. Eine methodische Erfassung über die Ausfülldauer ist nicht erfolgt. Somit kann keine Beurteilung erfolgen, in welcher Zeitspanne der Fragebogen ausgefüllt werden kann und ob Probanden dies als zumutbar empfinden. Auch ein Vergleich mit anderen Ausfüllzeiten kann nicht erfolgen. Da aber nach erfolgter Itemanalyse und Validierung auf kein Item verzichtet werden wollte, hätte eine Erfassung der Ausfülldauer nichts am Instrument geändert. Daher wurde darauf verzichtet. Es gab jedoch kein hinweisendes Feedback der Patienten auf eine unzumutbar lange Ausfülldauer. Weiterhin wurde der MC-QoL nicht an Patienten mit den Mastozytoseformen, wie der ASM, SM-AHN und MCL validiert. Es sollte zukünftig auch für diese Krankheitsformen der Mastozytose ein gültiges Instrument entwickelt werden. Das MC-QoL Instrument ist somit nur für Patienten mit kutaner und indolenter systemischer Mastozytose validiert. Berücksichtigt werden sollte auch, dass der MC-QoL nicht mit Kindern und Jugendlichen validiert wurde. Daher ist es ungewiss, ob das Instrument auf Minderjährige übertragen werden kann. Weiterhin wurden für dieses Projekt nicht die Responsivität und auch nicht der geringste klinisch relevante Unterschied ermittelt. Dadurch kann kein validierter absoluter Wert/Wendepunkt festgelegt werden, ab wann beispielsweise eine Therapie als wirksam oder unwirksam eingeordnet werden kann. Dies sollte noch in einem Folgeprojekt erfolgen.

Zur selben Zeit wurde in den **Niederlanden** ein weiterer Mastozytose-abhängiger Lebensqualitätsfragebogen (MQLQ) und Symptomfragebogen (MSAF) entwickelt und validiert (90). Im folgenden Abschnitt werden die Lebensqualitätsfragebögen MC-QoL und der MQLQ gegenübergestellt. Beide Instrumente wurden unabhängig voneinander nach demselben grundlegenden strukturellen Vorgehen entwickelt und validiert. Dieses

grundlegende einheitlich unabhängige Vorgehen fundiert die Entwicklungsmethoden beider Instrumente. Bei beiden Instrumenten erfolgte eine Itemidentifikation mit nachfolgender Itemreduktion und Validation.

Die Itemidentifikation des MQLQ als auch des MC-QoL beinhaltet eine Literaturstudie, Expertenkonsultation und semistrukturierte Interviews. Die Interviews wurden bei dem MQLQ mit zwei Fokusgruppendifkussion a 6 Probanden durchgeführt. Im Vergleich zu einzeln geführten Telefoninterviews hat dies den Vorteil, dass nicht nur die einzelne Meinung eines Patienten wiedergegeben wird, sondern auch die Meinung und Meinungsbildung einer Gruppe wiedergespiegelt werden können. Andererseits ist auch immer ein größerer nonverbaler Einfluss des Interviewers durch die persönliche Anwesenheit, als auch der Einfluss der Gruppenmitglieder untereinander auf die Meinungsbildung gegeben. Bei dem MQLQ wurden bei der Itemidentifikation eine größere Anzahl an vorläufige Items (228) entwickelt als bei dem MC-QoL (62). Eine höhere Anzahl an vorläufigen Items erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die ansprechendste Formulierung oder Darstellung eines Items selektiert wird. Jedoch besteht auch die Gefahr eines Ermüdungseffektes beim ausfüllenden Probanden und Konzentrationsverlustes am Ende des Fragebogens oder ein Abbrechen der Befragung. Die Datenerhebung erfolgte bei dem MQLQ mit 38 Probanden, bei MC-QoL mit 76 Probanden. Je höher die Probandenzahl, desto breiter ist die Populationsdarstellung mit ihren Symptomen und Ausprägungen.

Zur Validierung standen bei dem MC-QoL 28 Items mit einer 5 Likert Skala und bei dem MQLQ 50 Items mit einer 7-Likert Skala. Ähnlich viele Probanden nahmen an der Validierungsphase teil (MC-QoL: 158 Probanden; MQLQ: 164 Probanden). Ein Vorteil des MC-QoL ist, dass die Population aus Probanden mit kutaner und systemischer Mastozytose besteht. Der MQLQ wurde an Patienten mit ISM validiert. Bei beiden vorläufigen Fragebögen wurden durch eine exploratorische Faktoranalyse mit Rotation und Kaiser Normalisierung Domänenbereiche abgebildet und eine Gesamtpunktzahl erhoben. Der MC-QoL bildet 4 Domänen mit 27 Items und der MQLQ 8 Domänen mit 49 Items ab. Die geringere Itemanzahl des MC-QoL im Vergleich zum MQLQ ergibt sich daraus, dass die Fragen des MC-QoL allgemeingültiger gestellt sind. Der MQLQ geht bei seinem Instrument deutlich mehr ins Detail bei der Ausformulierung der Fragen. Beispielsweise wird nicht nur nach Angst vor einem allergischen Schock gefragt, sondern nach Angst vor Bienenstichen, Sorgen zur Behandlung der Anaphylaxie bei

Reisen, die Belastung ein Injektionsbesteck zur medikamentösen Behandlung bei sich zu tragen, Belastung und Stress bei einem Anaphylaktischen Schock, Einfluss und Erste Hilfe der Familie bei einem anaphylaktischen Schock. Diese detaillierte Darstellung ermöglicht eine sehr konkrete Einschätzung des einzelnen Patienten und ein genaues Erkennen eines bestimmten Problems. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass verschiedene Bereiche eines Individuums in Bezug auf die lebensqualitätseinschränkende Belastung durch die konkreten Items nicht abgefragt werden und am Ende nicht mit in die Erfassung der Einschränkung der LQ mit einfließen. Die konkrete Abfrage zahlreicher möglicher Situationen zu einem lebensqualitätseinschränkenden Merkmal verlängert auch das Instrument und es bestehen die oben genannten Gefahren (unkonzentriertes Ausfüllen zum Ende hin, Abbruch). Bei einem etwas allgemein gehaltenen Fragebogen kann der Patient ein breites Spektrum seiner lebensqualitätseinschränkenden Belastungen miteinbringen, da es nicht möglich ist jede beliebige, individuelle Situation abzufragen. Es besteht bei dieser Variante jedoch die Gefahr einer Fehlinterpretation. Da das Konstrukt jedoch insgesamt die Lebensqualität erfragt und nicht auf sehr spezielle individuelle Situationen eingehen möchte, wurde der MC-QoL als ein kürzeres, übersichtliches Instrument entwickelt. Beide Instrumente haben mit ihrer Itemanzahl ihre Vor- und Nachteile.

Die Reliabilität wurde bei beiden Instrumenten mit der internen Konsistenz bestimmt. Diese ist bei dem MQLQ in allen Domänen > 0.841 , ähnlich dem MC-QoL, der in allen Domänen > 0.91 bis auf die Domäne Haut liegt (siehe Diskussion oben). Der MC-QoL wurde durch die Retest-Reliabilität noch weiter geprüft, da die interne Konsistenz nur ein mittleres Kriterium zur Einschätzung der Reliabilität ist. Die interne Konsistenz unterliegt beeinflussenden Faktoren wie der Itemanzahl (63).

Die konvergente Validitätsprüfung des MQLQ erfolgte signifikant mit der Spearman Korrelation an erhobenen Mastozytose-abhängigen Messwerten (Serumtryptase, Knochendichte, Anaphylaxie-Anamnese, Insektenstichreaktionen (Müller-Grade), Klassifizierung der Hautgrade, Klassifizierung Mediatoreinflüsse) und dem erhobenen Symptomfragebogen. Die diskriminante Validität konnte signifikant mit dem SF 36 erhoben werden. Wie bei dem MC-QoL konnte auch bei dem MQLQ eine hohe Korrelation mit der mentalen Komponente dargestellt werden. Die Kriteriumsvalidität des MQLQ erfolgte an einer Korrelation erhobener Messwerte (Tryptase, Urinest (MH,

MIMA) Klassifizierung Haut und der Mediatoren). Es konnte festgestellt werden, dass der MQLQ signifikante Unterschiede (bis auf die Tryptasewerte) zwischen der Schwere der erhobenen Werte und dem Gesamtpunktwert des MQLQ zeigt. Die Validierung des MC-QoL wurde ausschließlich durch Patientenselbsteinschätzung und Ankerinstrumente erhoben, da die Patienteneinschätzung der individuell empfundenen Lebensqualität im Vordergrund steht. Die Diskriminante und konvergente Validierung erfolgte an generisch und spezifisch validierten Instrumenten und die Kriteriumsvalidität an der erhobenen Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Schweregrades mit dem Gesamtergebnis des MC-QoL. Eine theoretische Gefahr besteht darin, dass der Proband sich besser und schlechter einschätzt als es der Realität entspricht. Dies ist in Bezug auf die Fragestellung jedoch eher selten anzunehmen, da auch der Patient an einer auf ihn optimierten Therapie interessiert ist. Die Entscheidung gegen die Validierung an harte Faktoren (Messwerte) liegt auch darin begründet, dass diese nicht unbedingt mit der individuell empfundenen Lebensqualitätseinschränkung übereinstimmt.

Bis zur Entwicklung des MC-QoL gab es kein deutschsprachiges validiertes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten. Sollte die LQ bei dieser Erkrankung gemessen werden, musste auf generische dermatologische und krankheitsfremde oder nicht validierte krankheitsspezifische Instrumente zurückgegriffen werden, wie den DLQI, Skindex, DSQL und DQOLS. Es ist offensichtlich, dass ein so komplexes klinisches Bild wie das der Mastozytose nur schwer mit allgemeinen oder unspezifischen Instrumenten abzubilden ist. Der DLQI bildet mit Items zu Symptomen der Haut, Einschränkungen in der Öffentlichkeit, bei privaten Alltagsaktivitäten (Haus, Gartenarbeit, Freizeitgestaltung) und Einschränkungen im Beruf und Ausbildung sowie Einschränkungen im sozialen Bereich (Partnerschaft, Freunde, Liebesleben) auch einen weiten Bereich zu Einschränkungen der LQ bei Mastozytose-Patienten ab (45). Jedoch werden systemische Belastungen wie sie bei der Mastozytose auftreten (wie zum Beispiel Flushs, Durchfälle, Blutdruckschwankungen) nicht abgefragt. Daher kann der DLQI die LQ der Mastozytose-Patienten auch nicht umfassend abbilden. Der Skindex stellt eine große Breite an psychosozialen und körperlichen Einschränkungen dar (46). Erhoben an verschiedenen Diagnosen, nicht aber an der Mastozytose. Des Weiteren konzentriert sich der Skindex schwerpunktmäßig auf die Haut. Nicht alle Mastozytose-Patienten

leiden jedoch unter einer CM, sondern oft auch unter einer ISM ohne CM. Für diese Gruppe der Patienten wäre ein Großteil der Fragen nicht relevant und damit das Instrument schwer auswertbar. Ähnliches gilt auch für den DSQL. Dieser wurde für Akne und Kontaktdermatitis entwickelt (36). Bei beiden Erkrankungen leiden die Patienten vor allem unter den optischen Veränderungen. Auch an der DQOLS Entwicklungsstudie nahmen keine Mastozytose-Patienten teil. Wiederum gibt es Überschneidungen in den psychosozialen Komponenten (soziale und sexuelle Einschränkung) (48). Jedoch kann auch dieses Instrument durch das Fehlen von Mastozytose-Symptomen und weiteren Einschränkungen nicht vollumfassend die LQ bei Mastozytose-Patienten erfassen.

Mastozytose-spezifisch entwickelte Instrumente sind in diesem Punkt weitaus sensitiver. Beispielsweise ist der AFIRMM (Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocytes et les Mastocytoses) mit der Einbeziehung der Patientenperspektive ein Vorreiter gewesen bei der LQ-Erfassung für Mastozytose-Patienten (49). Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie war es die Patientenwahrnehmung zu dokumentieren, die wichtigsten LQ einschränkenden Symptome zu eruieren, eine Messskala für Einschränkungen von Patienten mit Mastozytose zu entwickeln und zu validieren sowie eine Korrelation der Einschränkungen mit der Mastozytose-Klassifikation, der Serumtryptase und der Kit-D816V-Mutation durchzuführen. Die Items wurden generiert aus Patienteninterviews, in welchen nach Symptomen der Mastozytose gefragt wurde. Dieser validierte Symptompunktwert gibt einen großen Aufschluss über das Leiden der Patienten an der Erkrankung. Aufgrund der Konzentration auf die Symptome und einer unterdimensionierten Gewichtung der psychosozialen Einschränkungen, kann dieses Instrument die LQ-Einschränkungen bei Mastozytose nicht allumfassend darstellen. Dies war jedoch, wie oben erwähnt, auch nicht das Ziel der Studie. Auch die Studie von A. Nowak et al: „Pilotstudie zur prästationären Versorgungsqualität bei systemischer Mastozytose und Einfluss des Klinikaufenthaltes aus Sicht der Patienten“ trägt zum Verständnis der LQ-Einschränkung allein durch die Darstellung der erschwerten Diagnosefindung bei, ermöglicht jedoch auch nicht die Messung der LQ bei Mastozytose durch ein validiertes Instrument (53).

Zwei weitere Projekte zum Thema Lebensqualität und Mastozytose nach der Veröffentlichung des Papers MC-QoL haben gemeinsam, Einschränkungen und

Perspektiven bei Mastozytose aus Patientensicht zu erheben. Die Studie von Jennings S. et al. „The Mastocytosis Society Survey on Mast Cell Disorders: Patient Experiences and Perceptions“ machte es sich zum Ziel die Erfahrungen und Einschränkungen von Patienten mit Mastozytose und Mastzellaktivierungssyndrom und anderen Mastzellerkrankungen zu identifizieren (91). Erhoben wurden die Daten bei einer online Umfrage von Probanden, welche bei sich selbst eine Mastzellerkrankung diagnostiziert haben, mit Hilfe eines Fragebogens. Dieser Fragebogen besteht aus von Mastozytose-Spezialisten generierte Items. Diese Studie mit Ihren 420 Probanden gibt einen Einblick in die Belastung der Mastozytose-Patienten. Jedoch kann auch dieses Instrument nicht die LQ valide messen. Die Diagnosen beschränken sich nicht allein auf Mastozytose und sie können nicht als völlig gesichert angenommen werden. Die entwickelten Items des Instrumentes basieren nicht auf Patientenangaben und das Instrument wurde auch nicht validiert, was jedoch auch nicht das Ziel dieses Projektes war (91). Interessant ist weiterhin die Erhebung von P. Lee: „Experience from Mast Cell Connect, the First Patient-Reported Registry for Mastocytosis“. Diese Studie setzte sich auch das Ziel die Patientenperspektive bei Mastozytose besser zu verstehen, um sinnvolle Therapien entwickeln zu können. Der Fragebogen zur Erhebung der Patienteneinschätzung setzt sich zusammen aus dem EORTC QLQ-C30 (Instrument zur Erhebung der LQ bei Tumorerkrankungen) und wird ergänzt um Items für seltene Erkrankungen und Mastozytose-spezifischen Erkrankungen (92). Letztendlich steht am Ende dieser Studie jedoch kein auf der Grundlage von Patienteninput entwickeltes und validiertes LQ-Instrument zur Verfügung.

Wie aus dem Überblick ersichtlich werden kann, gibt es für das valide und reliabel Instrument MC-QoL viele Einsatzmöglichkeiten. Durch seine Spezifität für die Erkrankung Mastozytose mit ihrer großen Symptomvielfalt und den zahlreich möglichen Einschränkungen im Alltag ist es nun möglich diesen Patienten bei der Therapie mit einem auf sie zugeschnittenen Instrument hilfreich zur Seite zu stehen. Auch in klinischen Studien muss nun nicht mehr auf generische oder nicht validierte Instrumente zurückgegriffen werden. Der MC-QoL ist auch eine gute Basis für weitere Forschungen im Bereich der Lebensqualität von Mastozytose-Patienten.

7 Literatur

1. Brockow K, Metcalfe DD. Mastocytosis. *Chem Immunol Allergy* 2010; 95:110–24.
2. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(4):401–11.
3. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluijn-Nelemans HC, Hamdy NAT, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny H-P, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(6):435–53.
4. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(1):181–96.
5. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol* 1991; 146(5):1410–5.
6. Rottem M, Kirshenbaum AS, Metcalfe DD. Early development of mast cells *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94(1-4):104–9.
7. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 2008; 213(3-4):251–60.
8. Amon U, Hartmann K, Horny H-P, Nowak A. Mastocytosis - an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(9):695-711; quiz 712.
9. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis *Annu Rev Pathol* 2017, 12:487–514.
10. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(2):283–95.
11. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindselev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014; 166(4):521–8.
12. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(3):625–40.

13. Pollard WL, Beachkofsky TM, Kobayashi TT. Novel R634W c-kit mutation identified in familial mastocytosis *Pediatr Dermatol* 2015; 32(2):267–70.
14. Llado, Ana Cristina Amorim Oliveira Gaia, Mihon CE, Silva M, Galzerano A. Systemic mastocytosis - a diagnostic challenge. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36(3):226–9.
15. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112(4):946–56.
16. Longley BJ, JR, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, Heitjan D, Ma Y. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(4):1609–14.
17. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019; 94(3):363–77.
18. Horny H-P, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(40):686–92.
19. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25(7):603–25.
20. Siebenhaar F, Weller K, Blume-Peytavi U, Maurer M. Childhood-onset mastocytosis. *Hautarzt* 2012; 63(2):104–9.
21. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Niedoszytko M, Castells M, Oude Elberink, Joanna N G, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Nedoszytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Hagglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny H-P, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C, Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(1):35–45.
22. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015; 90(3):250–62.

23. Parker RI. Hematologic aspects of systemic mastocytosis *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(3):557–68.
24. Jordan JH, Fritsche-Polanz R, Sperr WR, Mitterbauer G, Fodinger M, Scherthaner GH, Christian Bankl H, Gebhart W, Chott A, Lechner K, Valent P. A case of 'smouldering' mastocytosis with high mast cell burden, monoclonal myeloid cells, and C-KIT mutation Asp-816-Val. *Leuk Res* 2001; 25(7):627–34.
25. Sotlar K, Bache A, Stellmacher F, Bultmann B, Valent P, Horny H-P. Systemic mastocytosis associated with chronic idiopathic myelofibrosis: a distinct subtype of systemic mastocytosis associated with a corrected clonal hematological non-mast corrected cell lineage disorder carrying the activating point mutations KITD816V and JAK2V617F. *J Mol Diagn* 2008; 10(1):58–66.
26. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gulen T, Kristensen TK, Moller MB, Ackermann L, Saaf M, Karlsson MA, Agertoft L, Brixen K, Hermann P, Stylianou E, Mortz CG, Torfing T, Havelund T, Sander B, Bergstrom A, Bendix M, Garvey LH, Bjerrum OW, Valent P, Bindslev-Jensen C, Nilsson G, Vestergaard H, Hagglund H. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(5):602–12.
27. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluin-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Schwartz LB, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Kovanen PT, Galli SJ, Austen KF, Arber DA, Horny H-P, Arock M, Metcalfe DD. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res* 2017; 77(6):1261–70.
28. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Barete S, Damaj G, Soucie E, Bruneau J, Chandesris M-O, Suarez F, Launay J-M, Aouba A, Grandpeix-Guyodo C, Lanternier F, Grosbois B, Gennes C de, Cathebras P, Fain O, Hoyeau-Idrissi N, Dubreuil P, Lortholary O, Beaugerie L, Ranque B, Hermine O. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4):866-73.e1-3.
29. Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(1):121–9.

30. Gorska A, Niedoszytko M, Lange M, Chelminska M, Nedoszytko B, Wasag B, Slominski JM, Gruchala-Niedoszytko M, Nowicki R, Jassem E. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125(1-2):46–53.
31. Karin Hartmann, Tilo Biedermann, Knut Brockow, Jürgen Grabbe, Hans-Peter Horny, Undine Lippert, Marcus Maurer, Martin Raithel, Ernst Rietschel, Franziska Ruëff, Karl Sotlar. Empfehlung für eine Leitlinie Mastozytose: Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Empfehlung für eine Leitlinie Mastozytose; 2008. Available from: URL: http://www.mastozytose.net/fileadmin/documents/013-058I_S1_Mastozytose.pdf.
32. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(15):2033–45.
33. Rossignol J, Polivka L, Maouche-Chrétien L, Frenzel L, Dubreuil P, Hermine O. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis *F1000Res* 2019; 8
34. Bullinger M. The concept of quality of life in medicine: its history and current relevance. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2014; 108(2-3):97–103.
35. M. Augustin, U. Amon, M. Bullinger, U. Gieler. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie: S. Karger GmbH; 2000 [cited 2020 Jul 4].
36. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, O'Neill R, Kennedy DL. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health* 2007; 10 Suppl 2:S125-37.
37. Renneberg B, Hammelstein P. Gesundheitspsychologie: Renneberg B., Lippke S. (2006) Lebensqualität. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006 [cited 2018 Nov 3]. Available from: URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-47632-0_4.
38. U.S. Department of Health and Human Service FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research and U.S Department of Health and Human Services FDA Center of Devices and Radiological. 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.

39. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, Rothman M. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* 2003; 6(5):522–31.
40. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, Ring L. Content validity--establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO good research practices task force report: part 1--eliciting concepts for a new PRO instrument. *Value Health* 2011; 14(8):967–77.
41. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Product for human use (CHMP). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health Related Quality of Life (HROL): Measures in the Evaluation of Medicinal Products; 2005 [cited 2020 Jun 30]. Available from: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products>.
42. SAXENA S, ORLEY J. Quality of life assessment: The world health organization perspective. *European Psychiatry* 1997; 12:263s-266s
43. Newton M. Quality of life for the gynecologic oncology patient. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134(8):866–9.
44. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, Lee P, Castells MC. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38(3):505–25.
45. 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.
46. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: Reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5):707–13.
47. Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(1):41–50.
48. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales--a measure of the impact of skin diseases. *Br J Dermatol* 1997; 136(2):202–6.

49. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, Cohen-Akenine A, Palmérini F, Hanssens K, Yang Y, Sobol H, Fraytag S, Ghez D, Suarez F, Barete S, Casassus P, Sans B, Arock M, Kinet JP, Dubreuil P, Moussy A. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE* 2008; 3(5):e2266.
50. Paul C, Sans B, Suarez F, Casassus P, Barete S, Lanternier F, Grandpeix-Guyodo C, Dubreuil P, Palmérini F, Mansfield CD, Gineste P, Moussy A, Hermine O, Lortholary O. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: A phase 2a study. *Am J Hematol* 2010; 85(12):921–5.
51. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, Barete S, Damaj G, Moussy A, Lortholary O, Hermine O. Depression in patients with mastocytosis: Prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS ONE* 2011; 6(10):e26375.
52. Gobello T, Mazzanti C, Sordi D, Annessi G, Abeni D, Chinni LM, Girolomoni G. Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(4):679–84.
53. Nowak A, Gibbs BF, Amon U. Pre-inpatient evaluation on quality and impact of care in systemic mastocytosis and the influence of hospital stay periods from the perspective of patients: A pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(7):525–32.
54. Eduardo Sabaté, World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2003.
55. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, Ring L. Content validity--establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force report: part 2--assessing respondent understanding. *Value Health* 2011; 14(8):978–88.
56. 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. 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.

57. Baiardini I, Braido F, Bindselev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, Fokkens W, van Gerth Wijk R, Gimenez-Arnau A, Godse K, Grattan C, Grob JJ, La Grutta S, Kalogeromitros D, Kocaturk 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.
58. Bottomley A, Jones D, Claassens L. Patient-reported outcomes: Assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *Eur J Cancer* 2009; 45(3):347–53.
59. 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.
60. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013; 68(9):1185–92.
61. Lasch KE, Marquis P, Vigneux M, Abetz L, Arnould B, Bayliss M, Crawford B, Rosa K. PRO development: rigorous qualitative research as the crucial foundation. *Qual Life Res* 2010; 19(8):1087–96.
62. Fayers PM, Groenvold M, Hand DJ, Bjordal K. Clinical impact versus factor analysis for quality of life questionnaire construction. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(3):285–6.
63. Helfried Moosbrugger, Editor. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. 2.th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag GmbH; 2012.
64. Krolak-Schwerdt, S. & Hörstermann, T. *Dorsch – Lexikon der Psychologie: Faktorenanalyse, exploratorische*: Hogrefe Verlag; 2019 [cited 2019 Apr 30]. Available from: URL: <https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/faktorenanalyse-exploratorische/>.
65. Mikula G. *Konsistenz, innere*: Dorsch-Lexikon der Psychologie [cited 2020 Jul 6]. Available from: URL: <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/konsistenz-innere>.
66. Rüdiger Hossiep. *Dorsch-Lexikon der Psychologie: Cronbachs Alpha* [online überarbeitet 2017]: Hogrefe Verlag; 2014 [cited 2018 Nov 3]. Available from: URL: <https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/cronbachs-alpha/>.

67. David L. Streiner. Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use. Second edition, Oxford: Oxford University Press; 1995.
68. M.A. Wirtz. Dorsch - Lexikon der Psychologie: Intraklassenkorrelation: Hogrefe Verlag; 2014 [cited 2018 Nov 3]. Available from: URL: <https://portal.hogrefe.com/dorsch/intraklassenkorrelation/>.
69. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Lepage A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project: International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):1171–8.
70. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199–208.
71. Brooks R. EuroQol: The current state of play. *Health Policy* 1996; 37(1):53–72.
72. 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.
73. M. A. Wirtz. Dorsch – Lexikon der Psychologie: Regressionsanalyse: Hogrefe Verlag; 2014 [cited 2018 Nov 6]. Available from: URL: <https://portal.hogrefe.com/dorsch/regressionsanalyse/>.
74. Costa DLM, Moura HH, Rodrigues R, Pineiro-Maceira J, Ramos-E-Silva M. Telangiectasia macularis eruptiva perstans: A rare form of adult mastocytosis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4(10):52–4.
75. Hasitz A, Domján G, Jákó J. A mastocytosis három különböző esete *Orv Hetil* 1999; 140(37):2057–62.
76. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy *Allergy* 2005; 60(11):1339–49.
77. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, Canioni D, Barete S, Dubreuil P, Lortholary O, Beaugerie L, Hermine O. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(7):1247–53.
78. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1:121–9.

79. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermatographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(1):58–62.
80. Niedożytko M, Monchy J de, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JNG. Mastocytosis and insect venom allergy: Diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009; 64(9):1237–45.
81. McCaw DL, Miller MA, Bergman PJ, Withrow SJ, Moore AS, Knapp DW, Fowler D, Johnson JC. Vincristine therapy for mast cell tumors in dogs *J Vet Intern Med* 1997; 11(6):375–8.
82. London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, Boucher JF, Rusk AW, Rosenberg MP, Henry CJ, Mitchener KL, Klein MK, Hintermeister JG, Bergman PJ, Couto GC, Mauldin GN, Michels GM. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009; 15(11):3856–65.
83. Ransford MA. Concern expressed over quality of life for treated dog. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233(7):1060; author reply 1060-1.
84. Fan TM, Lorimier L-P de. Inflammatory polyps and aural neoplasia *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34(2):489–509.
85. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Vega KJ. Poorly treated or unrecognized GERD reduces quality of life in patients with COPD. *Dig Dis Sci* 2011; 56(7):1976–80.
86. Johnston CE, Bradley JE, Behnke JM, Matthews KR, Else KJ. Isolates of *Trichuris muris* elicit different adaptive immune responses in their murine host. *Parasite Immunol* 2005; 27(3):69–78.
87. Brockow K, Ring J. Update on diagnosis and treatment of mastocytosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11(4):292–9.
88. Callahan D, The WHO definition of 'health' *Stud Hastings Cent* 1973; 1(3):77–88.
89. Rost J. Reliabilitäts-Validitäts-Dilemma: Hogrefe; 2017 [cited abgerufen am 2017 Oct 11]. Available from: URL: <https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/reliabilitaets-validitaetsdilemma/>.

90. van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BMJ, Oude Elberink JNG. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis *Allergy* 2016; 71(11):1585–93.
91. Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, Valent P, Akin C. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: Patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(1):70–6.
92. Philina Lee, PhD, Tracy I. George, MD, Hongliang Shi, MS, Erica K. Evans, PhD, Teghpal Singh, PhD, Anthony L Boral, MD PhD, Vanessa Rangel Miller, MS, MBA, Srdan Verstovsek, MD PhD. Systemic Mastocytosis Patient Experience from Mast Cell Connect, the First Patient-Reported Registry for Mastocytosis. *Blood* (2016) 128 (22): 4783; 2016. Available from: URL: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/4783/99460/Systemic-Mastocytosis-Patient-Experience-from-Mast>.

8 Anhang

8.1 Telefoninterview

Offenes Patienteninterview

Was bedeutet die Krankheit für Sie?

Wie gehen Sie damit um?

Treten bei Ihnen Beschwerden an der Haut auf? Welche?

Andere körperliche Beschwerden? Welche?

Beeinträchtigung in den Bereichen:

1. Berufsleben

2. Sozialleben

zusammen sein mit Freunden/Bekanntem

Ausgehverhalten (Theater, Kino, Essen)

soziale Kontakte knüpfen

Partnersuche/Partnerschaft

Freundschaften aufrechterhalten

3. Erholung

regelmäßige Hobbys

Sport

Freizeitaktivitäten

4. Familiäre und häusliche Verpflichtungen

Hausarbeit

Tätigkeiten rund ums Haus

Organisation

5. Sexualeben

Häufigkeit

Qualität

6. Zukunftsplanung

Familiengründung

Verwirklichung von Träumen

7. allg. Stimmung

psych. Wohlbefinden

Lebensgefühl

Was ist noch nicht zur Sprache gekommen?

8.2 präMC-QoL Itemreduktionsphase

Fragebogenentwicklung - Itemreduktion zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten

| | | | | | | Relevanz der Frage | | Wichtigkeit der Frage | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | ja | nein | Nicht wichtig | Wenig wichtig | Wichtig | Sehr Wichtig | Extrem wichtig |
| Wie sehr wurden Sie in den vergangenen 2 Wochen von folgenden Symptomen geplagt? | | | | | | | | | | | | |
| 1. Juckreiz | <input type="checkbox"/> |
| 2. Hautrötungen/-schwellungen | <input type="checkbox"/> |
| 3. Plötzliche, aufsteigende Hitze und Rötung des Gesichtes (sog. Flushepisoden) | <input type="checkbox"/> |
| 4. Durchfälle | <input type="checkbox"/> |
| 5. Übelkeit | <input type="checkbox"/> |
| 6. Blähungen | <input type="checkbox"/> |
| 7. Bauchschmerzen/Bauchkrämpfe | <input type="checkbox"/> |
| 8. Müdigkeit/Abgeschlagenheit | <input type="checkbox"/> |
| 9. Herzrasen/-klopfen | <input type="checkbox"/> |
| 10. Schweißausbrüche | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | Relevanz der Frage | | Wichtigkeit der Frage | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | | | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | ja | nein | Nicht wichtig |
| 11. Atemnot | <input type="checkbox"/> |
| 12. Schwindel/Bewusstseins- eintrübung | <input type="checkbox"/> |
| 13. Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> |
| 14. Muskel- oder Gelenkschmerzen | <input type="checkbox"/> |
| 15. Konzentrationsschwierigkeiten | <input type="checkbox"/> |
| 16. Hitzewallungen | <input type="checkbox"/> |
| 17. Vergesslichkeit | <input type="checkbox"/> |
| 18. Stimmungsschwankungen | <input type="checkbox"/> |
| 19. Bluthochdruck | <input type="checkbox"/> |
| Wenn Sie unter weiteren Symptomen der Mastozytose leiden, geben Sie diese bitte in den weiteren Spalten an! | | | | | | | | | | | | | |
| ... | <input type="checkbox"/> |
| ... | <input type="checkbox"/> |
| ... | <input type="checkbox"/> |
| ... | <input type="checkbox"/> |
| ... | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | Relevanz der Frage | | Wichtigkeit der Frage | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | | | ja | nein | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | |
| Bitte geben Sie an, wie oft Sie während der vergangenen 2 Wochen , in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens, durch die Mastozytose eingeschränkt waren. | | | | | | | | | | | | | |
| 20. Schule/Studium/Beruf | <input type="checkbox"/> |
| 21. Sport/Körperliche Betätigung | <input type="checkbox"/> |
| 22. Schlaf | <input type="checkbox"/> |
| 23. Freizeitgestaltung | <input type="checkbox"/> |
| 24. Soziale Beziehungen (Freunde, Familie, Partnerschaft) | <input type="checkbox"/> |
| 25. Aktivitäten mit anderen Menschen | <input type="checkbox"/> |
| 26. Ernährung | <input type="checkbox"/> |
| 27. Alltägliche Tätigkeiten wie Einkaufen, Haus- oder Gartenarbeit | <input type="checkbox"/> |
| 28. Hatten Sie in den vergangen 2 Wochen Schwierigkeiten einzuschlafen? | <input type="checkbox"/> |
| 29. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen tagsüber müde, weil Sie nachts nicht richtig schlafen konnten? | <input type="checkbox"/> |
| 30. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen aufgrund Ihrer Hautveränderung in der Öffentlichkeit beobachtet gefühlt? | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | Relevanz der Frage | | Wichtigkeit der Frage | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | ja | nein | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | |
| 31. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen das Gefühl, durch Ihre Mastozytose andere Menschen die Ihnen nahe stehen zu belasten? | <input type="checkbox"/> |
| 32. Mussten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken? | <input type="checkbox"/> |
| 33. Haben Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose weniger leistungsfähig gefühlt? | <input type="checkbox"/> |
| 34. Haben Sie die Symptome Ihrer Mastozytose in den vergangenen 2 Wochen belastet? | <input type="checkbox"/> |
| 35. War es Ihnen in den vergangenen 2 Wochen peinlich oder unangenehm aufgrund Ihrer Hautveränderungen öffentliche Orte aufzusuchen? | <input type="checkbox"/> |
| 36. War Ihre Mobilität in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose eingeschränkt? | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | Relevanz der Frage | | Wichtigkeit der Frage | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | ja | nein | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | |
| 37. Stellte die Anwendung von Kosmetika oder Pflegeprodukten in den vergangenen 2 Wochen aufgrund der Mastozytose ein Problem für Sie dar (z.B. Parfums, Cremes, Lotionen, Seife, Badeschaum, Schminke)? | <input type="checkbox"/> |
| 38. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund der Mastozytose bei der Wahl Ihrer Kleidung eingeschränkt? | <input type="checkbox"/> |
| 39. Haben Sie in den vergangenen 2 Wochen unter Nebenwirkungen von Medikamenten gelitten, die Sie aufgrund der Mastozytose einnehmen? | <input type="checkbox"/> |
| 40. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst einen allergischen Schock zu erleiden? | <input type="checkbox"/> |
| 41. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst es könnte im Fall einer Bewusstlosigkeit oder eines Unfalls eine falsche Therapie erfolgen? | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | Relevanz der Frage | | Wichtigkeit der Frage | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | ja | nein | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel |
| 42. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Angst vor dem weiteren Verlauf Ihrer Mastozytose? | <input type="checkbox"/> |
| 43. Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose in der Öffentlichkeit unwohl? | <input type="checkbox"/> |
| 44. Hat Ihre Mastozytose in den vergangenen 2 Wochen Ihre Partnerschaft belastet? | <input type="checkbox"/> |
| 45. Hat Ihre Mastozytose in den vergangenen 2 Wochen Ihr Liebesleben beeinträchtigt? | <input type="checkbox"/> |
| 46. War die Behandlung Ihrer Mastozytose in den vergangenen 2 Wochen für Sie mit Problemen verbunden (z.B. zu aufwendig, zu kompliziert, zu schwierig durchzuführen o.ä.) | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | Relevanz der Frage | | Wichtigkeit der Frage | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel | ja | nein | Gar nicht | Wenig | Ziemlich | Viel | Sehr viel |
| Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen ... | | | | | | | | | | | | |
| 47. hilflos? | | | | | | | | | | | | |
| 48. aggressiv? | | | | | | | | | | | | |
| 49. launisch? | <input type="checkbox"/> |
| 50. ungerecht anderen gegenüber? | <input type="checkbox"/> |
| 51. antriebslos | <input type="checkbox"/> |
| 52. unsicher? | <input type="checkbox"/> |
| 53. verlegen? | <input type="checkbox"/> |
| 54. frustriert? | <input type="checkbox"/> |
| 55. wütend auf sich selbst? | <input type="checkbox"/> |
| 56. allein mit der Erkrankung? | <input type="checkbox"/> |
| 57. nervös? | <input type="checkbox"/> |
| 58. beunruhigt? | <input type="checkbox"/> |
| 59. entmutigt? | <input type="checkbox"/> |
| 60. traurig? | <input type="checkbox"/> |
| 61. ratlos? | <input type="checkbox"/> |
| 62. ängstlich, was die Zukunft bringt? | <input type="checkbox"/> |

8.3 MC-QoL Validierungsphase

MC-QOL – Fragebogenentwicklung Validierungsphase

Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten

| | Gar nicht | Wenig | Mittelmäßig | Viel | Sehr viel |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Wie sehr wurden Sie in den vergangenen 2 Wochen von folgenden Symptomen geplagt? | | | | | |
| 1. Juckreiz | <input type="checkbox"/> |
| 2. Hautrötungen/-schwellungen | <input type="checkbox"/> |
| 3. Plötzliche, aufsteigende Hitze und Rötung des Gesichtes (sog. Flushepisoden) | <input type="checkbox"/> |
| 4. Durchfälle | <input type="checkbox"/> |
| 5. Müdigkeit/Abgeschlagenheit | <input type="checkbox"/> |
| 6. Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> |
| 7. Muskel- oder Gelenkschmerzen | <input type="checkbox"/> |
| 8. Konzentrationsschwierigkeiten | <input type="checkbox"/> |
| | Nie | Selten | Gelegentlich | Oft | Sehr oft |
| Bitte geben Sie an, wie oft Sie während der vergangenen 2 Wochen , in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens, durch Ihre Mastozytose eingeschränkt waren. | | | | | |
| 9. Schule/Studium/Beruf | <input type="checkbox"/> |
| 10. Sport/Körperliche Betätigung | <input type="checkbox"/> |
| 11. Schlaf | <input type="checkbox"/> |
| 12. Sexualität | <input type="checkbox"/> |
| 13. Freizeitgestaltung | <input type="checkbox"/> |
| 14. Soziale Beziehungen (Freunde, Familie, Partnerschaft) | <input type="checkbox"/> |

| | Nie | Selten | Gelegentlich | Oft | Sehr oft |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihrer Mastozytose verbunden sein können. Bitte beziehen Sie Ihre Antworten auf die vergangenen 2 Wochen . | | | | | |
| 15. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen tagsüber müde, weil Sie nachts nicht richtig schlafen konnten? | <input type="checkbox"/> |
| 16. Mussten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken? | <input type="checkbox"/> |
| 17. Haben Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose weniger leistungsfähig gefühlt? | <input type="checkbox"/> |
| 18. Haben Sie die Symptome Ihrer Mastozytose in den letzten 2 Wochen belastet? | <input type="checkbox"/> |
| 19. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund der Mastozytose bei der Wahl Ihrer Kleidung eingeschränkt? | <input type="checkbox"/> |
| 20. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst einen allergischen Schock zu erleiden? | <input type="checkbox"/> |
| 21. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst es könnte im Fall einer Bewusstlosigkeit oder eines Unfalls eine falsche Therapie erfolgen? | <input type="checkbox"/> |

| | Nie | Selten | Gelegentlich | Oft | Sehr oft |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 22. Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose in der Öffentlichkeit unwohl? | <input type="checkbox"/> |
| 23. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Angst vor dem weiteren Verlauf Ihrer Mastozytose? | <input type="checkbox"/> |
| Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen ... | | | | | |
| 24. antriebslos | <input type="checkbox"/> |
| 25. allein mit Ihrer Erkrankung | <input type="checkbox"/> |
| 26. beunruhigt? | <input type="checkbox"/> |
| 27. traurig? | <input type="checkbox"/> |
| 28. Haben Sie in den vergangenen 2 Wochen unter gehäuftem Wasserlassen gelitten? | <input type="checkbox"/> |

8.4 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Elisabeth von Tschirnhaus, 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 bei Mastozytose-Patienten 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

8.5 Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Elisabeth von Tschirnhaus hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Siebenhaar F, Tschirnhaus E von, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. Allergy 2016

1. Sichtung der Literatur
2. Durchführung und Auswertung der telefonischen Patienteninterviews
3. Zusammen mit PD Dr. Frank Siebenhaar und PD Dr. Karsten Weller Zusammenstellung der vorläufigen Items für den ersten Durchgang der Patientenbefragung, Fragebogen entworfen
4. Ergebnisse der ersten Patientenbefragung dokumentiert, Auswertung der Population, unter Anleitung Durchführung der Impactanalyse, Erstellung der Tabelle 1,
5. Mit Experten der beteiligten Zentren Festlegung der Items für den zweiten Patientendurchlauf, Fragebogen entworfen
6. Ergebnisse zweite Patientenbefragung dokumentiert, Population ausgewertet (Tabelle 2), Auswertung Faktoranalyse mit PD Dr. F. Siebenhaar und PD Dr. K. Weller, Zuordnung fraglicher Items, Modellentwicklung der Domänen, Statistische Auswertung gemeinsam mit Prof. Dr. Peter Martus und PD Dr. Karsten Weller und tabellarische Darstellung in den Tabellen 3,4,5,6,7,8

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

8.6 Lebenslauf

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

8.7 Danksagung

Danken möchte ich PD Dr. Frank Siebenhaar (Charité – Universitätsklinikum Berlin) für die freundliche Überlassung des Themas. Insbesondere für die angenehm offene, kreative, effektive, lehrreiche Zusammenarbeit und seine Begeisterung für das Thema. Dies hat es mir möglich gemacht immer mit viel Freude an der Fragestellung zu arbeiten. Danke für das stets offene Ohr und die lange Begleitung.

Prof. Dr. med. Marcus Maurer (Charité – Universitätsklinikum Berlin) danke ich für die professionelle Betreuung in seiner Forschungsgruppe sowie für die Möglichkeit und das Vertrauen die Arbeit an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin durchzuführen.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. Peter Martus (Universitätsklinikum Tübingen) für die umfassende statistische Auswertung in der Validierungsphase und die genommene Zeit zum Erläutern und Beantworten vieler Fragen.

Besonders danken möchte ich auch PD Dr. Karsten Weller (Charité – Universitätsklinikum Berlin). Seine geduldige und hilfreiche Unterstützung hat mir immer wieder die Welt der Statistik gelichtet. Wenn es statistische Hilfestellung bedurfte nahm er sich immer umgehend Zeit.

Vielen Dank meiner wunderbaren Schwiegermutter Eva von Tschirnhaus für die investierte Zeit und die Nerven alles orthografisch noch einmal zu prüfen.

Meinem Mann Moritz möchte ich nicht nur dafür von Herzen danken, dass er verloren geglaubte Laptops und Festplatten bei Nacht und Nebel wiederbelebte, sondern vor allem für seine Liebe und die wunderbaren Momente mit uns und unserer Familie.

Und falls es Ihnen einmal in die Hände fällt: danken möchte ich auch meinen wunderbaren Kindern. Sie ließen es nie zu, dass ich mich lange mit Problemen grämte. Mit Ihrer unvergleichlichen Art sorgten sie beständig dafür, von Herzen mit Ihnen zu lachen und die Dinge aus einer anderen Perspektive zu sehen.