

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

DISSERTATION

**Entwicklung eines PRO-Instruments zur Erfassung der
Lebensqualität bei Patienten mit wiederkehrenden
Angioödemen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Noha Tohme
aus Kounine – Libanon

Datum der Promotion:

04.03.2022

Vorwort

Die in dieser Arbeit dargestellte Studie wurde im Jahr 2012 abgeschlossen und die Ergebnisse im Journal „Allergy“ publiziert:

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* **67**, 1289-1298 (2012) (1).

Sowohl der Methoden- als auch der Ergebnisteil unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von der Publikation. Das entwickelte PRO-Instrument ist seitdem im Einsatz.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract	8
1 Einleitung	12
1.1 Das Angioödem	12
1.1.1 Das Hereditäre Angioödem	15
1.1.1.1 HAE-C1-INH (HAE Typ I und II)	17
1.1.1.2 HAE mit normalem C1-INH (HAE-nC1-INH)	17
1.1.2 Rezidivierende Angioödeme bei chronischer spontaner Urtikaria	18
1.1.3 Idiopathische Angioödeme	19
1.2 Lebensqualität	20
1.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	20
1.2.2 Generische und spezifische Messinstrumente	22
1.2.2.1 Short Form Health 36 (SF-36), Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI), Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL)	22
1.2.3 Lebensqualität bei wiederkehrendem Angioödem	25
1.3 Zielsetzung	25
2 Methoden	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.2 Studiendesign	28
2.3 Studienablauf	28
2.4 Entwicklung des AE-QoL	30
2.4.1 Entwicklung der AE-QoL-Fragen („item generation“)	31
2.4.2 Selektion der AE-QoL Fragen („item reduction“) und Scoring	32
2.5 Untersuchungen zur Validierung des AE-QoL	32
2.5.1 Ermittlung der AE-QoL-Dimensionen	32
2.5.2 Validität	33
2.5.2.1 Konvergenzvalidität	33
2.5.2.2 Known-groups-Validität (Methode der bekannten Gruppen)	34
2.5.3 Reliabilität	34
2.5.3.1 Interne Konsistenz	34

2.5.3.2	Test-Retest-Reliabilität	35
2.6	Multiple lineare Regression	35
2.7	Statistische Auswertung	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Patientenkollektiv.....	36
3.1.1	Demographische Daten	38
3.1.2	Zeitpunkt des letzten Angioödems	39
3.2	Entwicklung des AE-QoL.....	40
3.3	Validierung des AE-QoL.....	44
3.3.1	Explorative Faktorenanalyse.....	44
3.3.2	Finaler AE-QoL-Fragebogen.....	47
3.3.3	Inhaltsvalidität des AE-QoL.....	49
3.3.4	Konvergenzvalidität des AE-QoL	50
3.3.5	Known-groups-Validität des AE-QoL	52
3.3.6	Interne Konsistenz der AE-QoL	53
3.3.7	AE-QoL-Scores der Studienpopulation	55
3.3.8	Test-Retest-Reliabilität.....	57
3.4	Multiple lineare Regressionsanalyse	58
3.5	Merkmale des finalen AE-QoL.....	59
4	Diskussion.....	60
4.1	Zielsetzung	60
4.2	Item generation.....	61
4.3	Item reduction.....	62
4.4	Recall-Periode	62
4.5	Validierungsprozess	63
4.5.1	Konvergenzvalidität.....	63
4.5.2	Known-groups-Validität	64
4.5.3	Interne Konsistenz	64
4.5.4	Test-Retest-Reliabilität.....	65
4.5.5	Multiple lineare Regression.....	65
4.6	Limitationen	66
4.7	Zusammenfassung	67
5	Literaturverzeichnis	68
6	Eidesstattliche Versicherung/ Anteilserklärung	74
7	Lebenslauf	78

8	Publikationsliste	79
9	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

AAE	Erworbenes Angioödem (acquired angioedema)
AAS	Angioedema Activity Score
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
ACID	Erworbener C1-INH-Mangel (Acquired C1INH deficiency)
AE	Angioödem(e)
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
allg.	allgemein
ANGPT1	Angiopoietin-1-Gen
ANOVA	Analysis of Variance
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
AT1	Angiotensin 1- Rezeptor
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
C4	Komplementfaktor 4
CSU	Chronische spontane Urtikaria
CU-Q2oL	Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
DPP	Dipeptidylpeptidase
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
FXII	Gerinnungsfaktor XII
ggf.	gegebenenfalls
HAE	Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)

HAE-C1-INH	Hereditäres Angioödem mit C1-INH-Mangel/ -Defekt
HAE-nC1-INH	Hereditäres Angioödem mit normalem C1-INH
HAE-UKN	unbekannte HAE-Mutation
HRQoL	health-related quality of life – gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICC	Intraclass Corellation Coefficient
ICON	Konsensuskonferenz
KKS	Kallikrein-Kinin-System
MCID	minimal clinically important difference – minimaler klinisch wichtiger Unterschied
MOS	Medical Outcome Study
PLG	Plasminogen
PRO	Patient Reported Outcome
QoL	Quality of Life – Lebensqualität
RAE	Recurrent Angioedema (rezidivierende Angioödeme)
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36
Tab.	Tabelle
UAS	Urticaria Activity Score
Z. B.	zum Beispiel

Abstract

Einleitung und Zielsetzung

Rezidivierende Angioödeme sind nicht juckende, plötzlich auftretende, wiederkehrende Schwellungen unterschiedlicher Genese, die besonders im Gesichtsbereich zu vorübergehenden Entstellungen führen können. Treten die Schwellungen an den oberen Atemwegen auf, können Sie einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. An anderen Lokalisationen, wie z.B. den Extremitäten, führen sie oft zu funktionellen Einschränkungen. Entsprechend gehen wiederkehrende Angioödeme regelmäßig mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen einher. Bis ins Jahr 2012 gab es kein etabliertes Messinstrument, um die Lebensqualität von Patienten mit rezidivierenden Angioödemem spezifisch zu erfassen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es entsprechend, einen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit rezidivierenden Angioödemem (AE-QoL) zu entwickeln und zu validieren.

Methoden

Zunächst wurden 29 potentielle Fragen (Items) für den AE-QoL entwickelt, die anschließend basierend auf einer Impactanalyse und Prüfung der Inhaltsvalidität auf 17 Fragen reduziert („item reduction“) und im Rahmen einer explorativen Faktorenanalyse vier Dimensionen zugeteilt werden konnten. Im Validierungsprozess wurden die Dimensionen und der Gesamtscore des finalen AE-QoL in Bezug auf ihre Validität und Reliabilität überprüft.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 110 Patienten in die Entwicklungs- und Validierungsstudie des AE-QoL eingeschlossen. Dabei konnte ein Patient Reported Outcome (PRO)-Instrument mit 17 Fragen und einer vierdimensionalen Struktur (Funktionsfähigkeit, Müdigkeit/ Gemütszustand, Ängste/ Scham und Ernährung) entwickelt werden. Durch die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten konnte gezeigt werden, dass die Scores des AE-QoL mit denen des DLQI und des SF-36 korrelieren (Konvergenzvalidität). Außerdem wurde mit Mithilfe des ANOVA Trendtests gezeigt, dass die Angioödembedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität unter zunehmender, patientenselbstbe-

werteter Krankheitsaktivität steigt (Known-groups-Validität, $p < 0,001$). Die vier Dimensionen als auch der gesamte Fragebogen zeigten eine exzellente interne Konsistenz mit Cronbachs Alpha-Werten zwischen 0,8-0,9. Die Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität zeigte mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten $> 0,70$ eine gute Reproduzierbarkeit. Anhand einer multiplen linearen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass sowohl das Geschlecht als auch die von den Patienten selbst eingeschätzte Krankheitsaktivität einen signifikanten Einfluss auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität haben.

Schlussfolgerung

Der AE-QoL ist das erste spezifische, valide und reliable Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit rezidivierenden Angioödem. Es handelt sich um ein PRO-Instrument (Patientenfragebogen), welches mit 17 Fragen für die Patienten gut zu bewältigen ist.

Schlagwörter

Angioödem, Hereditäres Angioödem, Urtikaria, Lebensqualität, Validierung

Abstract

Introduction and Objectives

Recurrent angioedema is a non-itchy, repeatedly and suddenly occurring swelling of varying origin which can particularly lead to a temporarily deformed appearance in facial areas. If the swelling appears in the region of the upper airways, it can result in a life-threatening situation. It is not uncommon for angioedema at other location, for example, at the extremities, to lead to restricted function. Recurrent angioedema correspondingly frequently results in a significantly reduced quality of life for the sufferer. Until 2012, there has not been a specific instrument to measure the quality of life of patients with recurrent angioedema. In this study, a questionnaire to assess the health-related quality of life of patients with recurrent angioedema (AE-QoL) has been developed and validated.

Methods

29 potential questions (items) were initially developed for the AE-QoL which were subsequently reduced to 17 ("item reduction") based on an impact analysis and testing of content validity. In line with an exploratory factor analysis, the items could be assigned to one of four dimensions. During the validation process, the dimensions and total score of the final AE-QoL were checked in terms of their validity and reliability.

Results

A total of 110 patients were included in the development and validation of the AE-QoL. As a result, a PRO instrument with 17 questions and a four-dimensional structure (functioning, fatigue/ mood, fears/ shame and nutrition) was developed. Through the calculation of the Pearson score it could be demonstrated that the scores of the AE-QoL correlate with those of the DLQI and SF-36 (convergent validity). Furthermore, with the help of ANOVA trend test it was demonstrated that angioedema-caused impairment of quality of life increases with increasing disease activity established by means of a patient self-assessment (Known-groups validity, $p < 0,001$). The four dimensions, as well as the entire questionnaire showed an excellent internal consistency with Cronbachs alpha values of 0.8-0.9. The Test-Retest Reliability verified a good reproducibility with an Intraclass Correlation Coefficient (ICC) of >0.7 . On the basis of the multiple linear regression analysis, it could be shown that the sex of the patient as well as the patient's

evaluation of the disease activity have a significant influence on the impairment of the patient's quality of life.

Conclusion

The AE-QoL is the first specific valid and reliable instrument for recording the health-related quality of life of patients with recurrent angioedema. It is a PRO instrument (patient questionnaire) which, with 17 questions, is easily manageable for the patients.

Key Words

Angioedema, Hereditary Angioedema, Urticaria, Quality of Life, Validation.

1 Einleitung

1.1 Das Angioödem

Das Angioödem (AE), früher oft als Quincke-Ödem bezeichnet, ist eine plötzliche, ein bis drei (maximal sieben) Tage andauernde, lokalisierte (2), nicht juckende und nicht eindrückbare Schwellung der Dermis, Subcutis und/ oder Submucosa (2,3). Angioödeme können in unregelmäßigen Abständen rezidivieren (2) und werden durch eine Erhöhung der vaskulären Permeabilität aufgrund freigesetzter vasoaktiver Mediatoren verursacht (4,5). Sie sind in aller Regel asymmetrisch, können erythematös oder hautfarben sein, brennen und schmerzen und treten ohne nachfolgende Narbenbildung oder Verfärbungen bevorzugt im Gesicht, den distalen Extremitäten und im Genitalbereich auf (4). Im Gesicht sind oft Augenlider und Lippen betroffen (Abbildung (Abb.) 1.1), enoral die Zunge (Abb. 1.2). Darüber hinaus können sich Angioödeme im Magen-Darm-Trakt sowie in Larynx und Pharynx manifestieren (2,6). Entstehen Angioödeme im Bereich der oberen Atemwege, stellen sie aufgrund der Unberechenbarkeit des Verlaufs eine potentiell lebensbedrohliche Situation dar (7), die bei ausbleibender oder nicht rechtzeitiger Behandlung zum Erstickungstod führen kann (6,8). Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können Begleitsymptome sein (9).

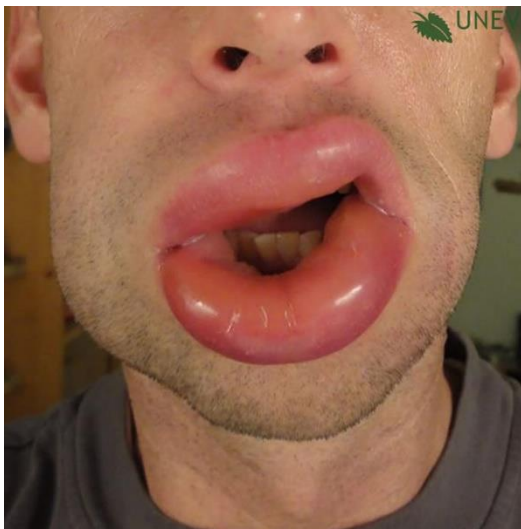


Abb. 1.1: Angioödem der Lippen

Mit freundlicher Genehmigung
von Urtikaria.net

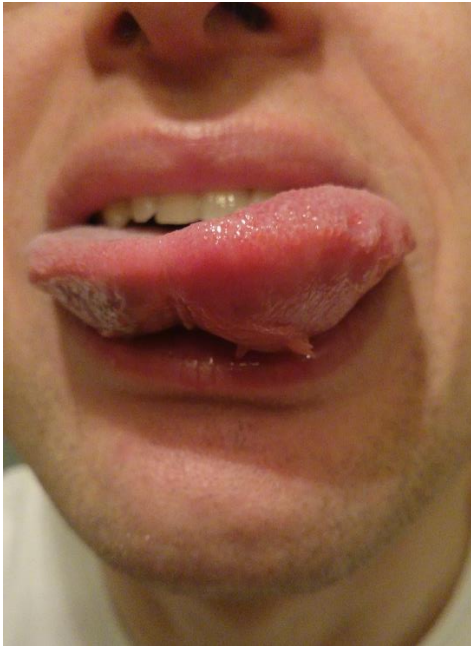


Abb. 1.2: Angioödem der Zunge

Mit freundlicher Genehmigung
von Urtikaria.net

Im Jahr 1882 beschrieb der Kieler Arzt Heinrich Irenäus Quincke erstmals die klinischen Symptome eines Angioödems als eigenständige Krankheit (10). Er erkannte den möglichen Zusammenhang mit Nahrungsmitteln und Medikamenteneinnahme. Sechs Jahre später gelang William Osler die erste systematische Beschreibung des Hereditären Angioödems (HAE) bei einer 18-jährigen Patientin mit episodischen Attacken, in deren Familie solche Attacken bereits in 5 Generationen aufgetreten waren (3,11). Seither wurden verschiedene Formen des Angioödems und unterschiedliche Pathomechanismen beschrieben. Zur besseren Klassifizierung wurde im Jahr 2012 von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) eine Konsensuskonferenz (ICON) einberufen, deren Ergebnis die Unterscheidung von drei Formen des hereditären und vier Formen des erworbenen Angioödems ist (12). Tabelle (Tab.) 1.1. veranschaulicht diese Klassifizierung. Grundsätzlich werden Angioödeme in Histamin-vermittelte („Mastzellmediator-induzierte“) und Bradykinin-vermittelte Angioödeme eingeteilt (7,13). Zu den Histamin-vermittelten Angioödemem gehören akute, durch allergische Reaktion ausgelöste Angioödeme, akute Angioödeme im Rahmen einer akuten Urtikaria und rezidivierende Angioödeme im Rahmen einer chronischen spontanen Urtikaria (CSU) (13,14). Unter Bradykinin-vermittelten Angioödemem werden die hereditären Angioödeme (HAE) und die erworbenen Angioödeme (AAE) zu-

sammengefasst (12). Zu den letzteren gehören zum Beispiel die pharmakologisch-induzierten Angioödeme durch Einnahme von Renin-Angiotensin-System-inhibierenden Medikamenten (5,12,13). Bradykinin-vermittelte Angioödeme sind weniger häufig als Histamin-vermittelte Angioödeme (13). Neben Histamin- und Bradykinin-vermittelten Angioödemformen kommen auch Angioödeme idiopathischer Genese vor (15).

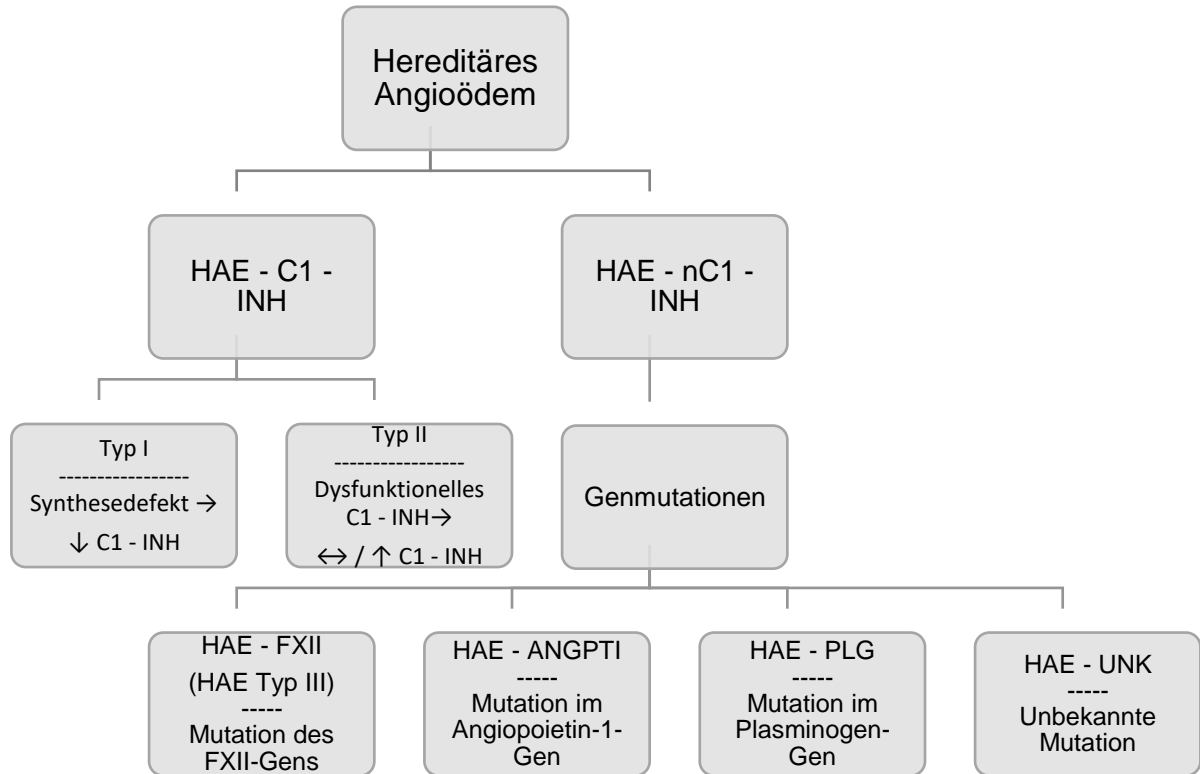
Tab. 1.1: Klassifikation der Angioödem-Formen (12)

Angioödeme								
Histamin-vermittelt			Bradykinin-vermittelt			Idiopathisch		
Akute Angioödeme durch allergische Reaktionen	Akute Angioödeme im Rahmen einer akuten Urtikaria	Rezidivierende Angioödeme im Rahmen einer chronischen Urtikaria	Hereditäres Angioödem (HAE)			Erworbenes Angioödem (AAE)		
			HAE Typ I	HAE Typ II	HAE Typ III	Pharmakologisch-induzierte Angioödeme unter Einnahme von Renin-Angiotensin-System-inhibierenden Medikamenten	Erworbenes C1-INH-Mangel (ACID)	
						Angiotensin-converting-enzyme-(ACE)-Inhibitoren	Angiotensin 1- Rezipitor-(AT1)-Antagonisten	AAE Typ I AAE Typ II

1.1.1 Das Hereditäre Angioödem

Dem hereditären Angioödem (HAE) liegt meist ein Defekt im Gen für den C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) zugrunde, der autosomal dominant vererbt wird (2,16) und sich in 50% der Fälle bereits im Kindesalter manifestiert (8). Dieser Gendefekt kann sich auf die Quantität des C1-INH auswirken (HAE Typ I), was sich durch eine Verminderung der C1-INH-Konzentration im Plasma zeigt (2,16). Infolge des C1-INH-Mangels kommt es zu einer übermäßigen, aber klinisch nicht relevanten Komplementreaktion, weshalb sich die Konzentration an Komplementfaktor 4 (C4) ebenfalls erniedrigt zeigt (2). Von klinischer Bedeutung ist, dass der C1-INH ebenfalls das Kallikrein-Kinin-System (KKS) kontrolliert. Im Falle eines C1-INH-Mangels kommt es zu einer nicht ausreichenden Inhibition von Kallikrein, wodurch am Ende der Kontaktsystemkaskade vermehrt Bradykinin entsteht, welches als vasoaktiver Mediator Angioödeme verursacht (2). Der Gendefekt kann auch die Funktion des C1-INH negativ beeinflussen (HAE Typ II) (16). Beim HAE Typ II wird das defekte C1-INH-Gen - anders als beim Typ I - exprimiert, sodass die Patienten einen dysfunktionellen C1-INH aufweisen. Dadurch verändert sich die Plasmakonzentration des C1-INH nicht oder diese kann sogar erhöht sein (2,16). Eine weitere Form des HAE (HAE Typ III) entsteht durch Mutationen im Gen für den Gerinnungsfaktor XII (FXII) und geht mit einem normalen C1-INH-Gen und normalen C1-INH-Konzentrationen einher (17). Des Weiteren gibt es HAE-Patienten mit sehr seltenen, anderen Mutationen oder unbekannter Ursache (17-20). Die Abbildung 1.3. veranschaulicht die Klassifizierung des HAE. Das HAE ist bislang nicht heilbar. Die Therapie erfolgt symptomatisch, z. B. bei einem akuten Angioödem-Schub, oder prophylaktisch, z. B. vor chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen, oder als Langzeitprophylaxe bei Patienten mit häufigen und schweren Angioödem-Schüben (2,21).

Abb. 1.3: HAE (2,6,8,17-20)



1.1.1.1 HAE-C1-INH (HAE Typ I und II)

Verglichen mit Histamin-vermittelten Angioödemen gehen die Ödem-Schübe des HAE-C1-INH selten mit Juckreiz einher (2) und halten unbehandelt länger an. Histamin-vermittelte Angioödeme dauern in der Regel <48 Stunden an, Bradykinin-vermittelte oft ≥72 Stunden (12). Quaddeln gehören nicht zum HAE (2). Krampfartige, oft massive Abdominalschmerzen verbunden mit Übelkeit und Erbrechen, Aszites und wässrige Diarrhoen treten als klinische Symptomatik des HAE-C1-INH auf und sind Ausdruck von Schwellungen im Gastrointestinaltrakt. Diese gastrointestinalen Ödem-Schübe können ohne begleitende Hautschwellungen auftreten (2). Bei Beteiligung der oberen Atemwege kommt es bei ca. 0,9% der Patienten zu einem Larynxödem, das infolge von Erstickungen zum Tode führen kann (2,7,22). Etwa die Hälfte aller HAE-Patienten erleidet mindestens einmal im Leben eine laryngeale Attacke (7,22). Die meisten Angioödem-Schübe treten spontan auf, können aber auch durch Traumen, Stresssituationen oder Infektionen (2,12), Menstruation und Hormonschwankungen, getriggert werden (23,24). Frauen haben im Durchschnitt einen schwereren Erkrankungsverlauf. Ein früher Erkrankungsbeginn wirkt sich nachteilig auf den Erkrankungsverlauf aus (16). Prodromale Symptome wie Müdigkeit, Reizbarkeit, Schwäche, Übelkeit und Erythema marginatum treten bei bis zu 50% der HAE-Patienten auf und gehen den Schwellungen um mehrere Stunden bis zu einem Tag voraus (12). ACE-Inhibitoren hemmen den Abbau von Bradykinin und können Angioödem-Schübe im Rahmen eines HAE auslösen und verstärken, weswegen diese Medikamente beim HAE kontraindiziert sind. Der Nachweis und die Klassifikation des HAE-C1-INH gelingt durch laborchemische Bestimmung der C1-INH-Aktivität und der C1-INH-Konzentration. Die Therapieziele sind neben der Vermeidung von Erstickung, Schmerzen, Entstellung und funktionellen Beeinträchtigungen eine Normalisierung der Lebensqualität der Betroffenen.

1.1.1.2 HAE mit normalem C1-INH (HAE-nC1-INH)

Bei positiver Familienanamnese von Angioödemen ohne begleitende Urtikaria und ohne Ansprechen auf hochdosierte Antihistaminika, sowie laborchemisch normalem C1-INH ist die Diagnose HAE mit normalem C1-INH zu stellen und eine der Mutationen auszuschließen (12,18-20).

1.1.2 Rezidivierende Angioödeme bei chronischer spontaner Urtikaria

Die chronische spontane Urtikaria (CSU) ist eine dermatologische Erkrankung, bei der es charakteristischerweise wiederkehrend zu spontan auftretenden Quaddeln kommt (25), die an allen Körperarealen auftreten können (26) und die bis zu 24 Stunden anhalten können. Daneben treten bei >50% der Urtikaria-Patienten rezidivierende Angioödeme auf (27). Die Symptome gehen zumeist mit Juckreiz und/ oder Brennen einher (25,28,29). Bestehen die Beschwerden insgesamt länger als sechs Wochen, spricht man von einem chronischen Verlauf (28,30). In der Regel leidet die Mehrheit der Betroffenen Monate, oft Jahre unter den Beschwerden, bei gleichzeitigem Auftreten von Angioödemem auch länger (30). Es wird angenommen, dass es sich bei der Urtikaria um eine Hautmastzell-vermittelte Krankheit handelt (31), bei der verschiedene Mediatoren, z. B. Histamin, freigesetzt werden und zu den Symptomen führen (32). Bei der CSU weiß man inzwischen, dass auch verschiedene Autoallergene, wie z. B. Thyreoperoxidase, Mastzellen degranulieren können (33). Für die symptomatische Therapie empfiehlt die aktuelle Leitlinie (34) ein Stufenschema, wonach nicht-sedierende H1-Antihistaminika der zweiten Generation als Mittel der ersten Wahl in Stufe 1 und 2 verabreicht werden. Tritt nach zwei bis vier Wochen keine Besserung ein, wird mit Omalizumab in Stufe 3 behandelt. Die Stufe 4 sieht eine medikamentöse Behandlung mit Ciclosporin A vor, wenn nach sechsmonatiger Behandlung mit Omalizumab keine Besserung erzielt werden konnte (34). Bei einer Exazerbation können orale Glukokortikoide für maximal zehn Tage verabreicht werden (34). Tabelle 1.2. zeigt die Klassifikation der Urtikaria nach der aktuellen Leitlinie (34,35).

Tab. 1.2.: Klassifikation der Urtikaria (35).

Spontane Urtikariaformen	Spontane Urtikaria	Akute spontane Urtikaria Chronische spontane Urtikaria
Chronische induzierbare Urtikariaformen	Physikalische Urtikariaformen	Druckurtikaria Kälteurtikaria Lichturtikaria Wärmeurtikaria Urtikaria factitia/ Demographische Urtikaria Vibratorische Urtikaria/ Angioödeme
	Andere Urtikariaformen	Kontakturtikaria Aquagene Urtikaria Anstrengungsinduzierte Urtikaria Cholinergische Urtikaria

1.1.3 Idiopathische Angioödeme

Von idiopathischen Angioödemem spricht man, wenn trotz aufwendiger Differenzialdiagnostik keine Ursache gefunden werden kann (7) und die Angioödeme somit keiner anderen Angioödem-Form (z. B. keinem HAE oder bradykininvermitteltem Angioödem oder keiner Urtikaria-Form) zugeordnet werden können (36,37).

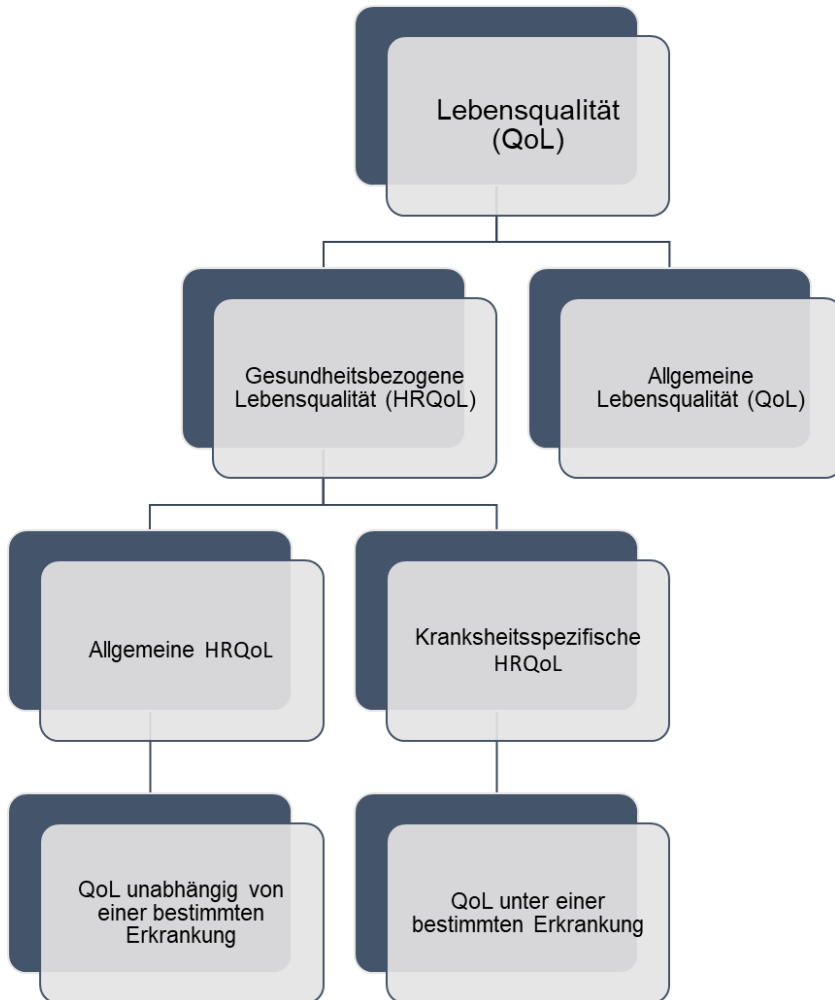
1.2 Lebensqualität

Für den Begriff „Lebensqualität“ (QoL) gibt es in der Literatur keine einheitliche Definition. Die WHO definierte Lebensqualität in Anlehnung an die „Gesundheit“ als körperliches, soziales und psychisches Wohlbefinden eines Individuums, wie es subjektiv wahrgenommen wird (38). In Deutschland benutzte der ehemalige Bundeskanzler Willy Brandt in einer Regierungserklärung im Jahr 1967 zum ersten Mal öffentlich den Begriff Lebensqualität als ein „Grundrecht und wesentliches Gut in der Politik“ (39). Unterschieden werden muss eine allgemeine von einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life - HRQoL) (40) (Abb. 1.4).

1.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Anlehnung an Bullinger und Hasford (41) ist die HRQoL ein subjektives, individuelles und multidimensionales Konstrukt, das sich auf mindestens vier Dimensionen von Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit aus Patientensicht bezieht (41,42): Das psychische Befinden, die körperliche und emotionale Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionale Kompetenz (41,42). Kliniker und Forscher sind sich einig, dass es wichtig ist, die subjektive Wahrnehmung von Krankheiten aus Patientensicht zu berücksichtigen, um Patienten besser zu verstehen, eine Einschätzung der Krankheits-situation zu gewinnen und um den Behandlungserfolg einzuschätzen (40-45). Innerhalb der HRQoL wird bei der Erhebung zwischen einer „allgemeinen HRQoL“ („generischen HRQoL“) und einer „krankheitsspezifischen HRQoL“ unterschieden (Abb. 1.4). Die generische HRQoL erfasst die Lebensqualität unabhängig von einer bestimmten Erkrankung, die krankheitsspezifische HRQoL erfasst die Lebensqualitäts-Minderung durch eine spezielle Erkrankung. In der Regel handelt es sich in der Dermatologie um nicht-lebensbedrohliche, aber auf der Haut sichtbare, oft juckende Krankheitsbilder, die zudem von der Öffentlichkeit schnell wahrgenommen werden und oft zu Stigmatisierung und psychosozialer Beeinträchtigung führen (40). Um die HRQoL in der Dermatologie zu erfassen, wurden in den letzten Jahren verschiedene Erhebungsinstrumente entwickelt und validiert.

Abb. 1.4: QoL und HRQoL (40)



1.2.2 Generische und spezifische Messinstrumente

Zur Erfassung der HRQoL stehen verschiedene, patientenzentrierte Fragebögen, sogenannte Patient Reported Outcome (PRO) Instrumente, zur Verfügung. Hierbei werden, wie oben bereits kurz ausgeführt, generische (krankheitsübergreifende) Instrumente von krankheitsspezifischen Fragebögen unterschieden (40,43,44). Generische Instrumente eignen sich zum Beispiel für fachübergreifende Vergleiche unterschiedlicher Patientenkollektive, zeichnen sich aber auch durch eine relativ geringe Sensitivität und Spezifität in der HRQoL-Erfassung einzelner Krankheitsbilder aus. In klinischen Studien sollten daher krankheitsspezifische Evaluationen den generischen vorgezogen werden (43). Auch können positive oder negative Veränderungen der HRQoL in der Regel schlechter von generischen Instrumenten registriert werden (40). Generische Instrumente eignen sich wiederum, wenn verschiedene Krankheiten miteinander verglichen werden sollen (40,44,46).

1.2.2.1 Short Form Health 36 (SF-36), Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI), Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL)

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Messinstrumente im Rahmen der Entwicklung oder Validierung eingesetzt und daher zum Verständnis hier kurz beschrieben: SF-36, DLQI und CU-Q2oL. Der SF-36 ist ein generisches Messinstrument, der DLQI und CU-Q2oL werden vorwiegend in der Dermatologie eingesetzt, der CU-Q2oL speziell bei Urtikaria-Patienten. Die Abb. 1.5. stellt die wichtigsten Unterschiede der drei Messinstrumente gegenüber.

SF-36

Der SF-36 ist ein 1992 von Ware und Sherbourne (47) validierter generischer Gesundheitsfragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität misst. Er entstand als Weiterentwicklung des Short-Form 20-Scores aus der Medical Outcome Study (MOS) (47). Die Bearbeitung durch die Patienten dauert etwa 7 Minuten. Er besteht aus 8 Dimensionen mit insgesamt 36 Fragen (Items), die sich auf die letzten vier Wochen beziehen: 5 Fragen zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, 10 Fragen zur Physischen Gesundheit, 4 Fragen zur eingeschränkten physisch-bedingten Rollenfunktion, 2 Fragen zu körperlichen Schmerzen, 4 Fragen zur Vitalität, 5 Fragen zur mentalen Gesundheit, 3 Fragen zur eingeschränkten emotional-bedingten Rollenfunktion und 2

Fragen zur sozialen Funktionsfähigkeit. Darüber hinaus können zwei Summenskalen für die physische und psychische Gesundheit gebildet werden und der Summenscore berechnet werden. Die mögliche Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 100 Punkten. Je weniger Punkte erreicht werden, desto größer ist die Einschränkung der Lebensqualität (40,47,48).

DLQI

Der Dermatologische Lebensqualitätsindex (DLQI) ist ein 1994 von Finlay und Khan (49) erstmals publizierter, dermatologisch fachspezifischer Fragebogen, der die Lebensqualitätsminderung durch Hauterkrankungen beurteilt. Die Bearbeitung dauert in der Regel nicht länger als zwei Minuten. Der DLQI besteht aus 10 Fragen (Items), die sich auf die vergangenen 7 Tage beziehen und die inhaltlich Symptome und Gefühle (2 Items), Alltagsaktivität (2 Items), Freizeit (2 Items), Arbeit/ Schule (1 Item) sowie persönliche Beziehungen (2 Items) und Therapie (1 Item) abdecken. Die erreichbare Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 und 30, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere, Beeinträchtigung der Lebensqualität signalisiert. Unter Lebensqualität werden hier vor allem Einschränkungen in verschiedenen Alltagsaktivitäten verstanden; Emotionen werden in nur einem Item thematisiert. Der DLQI wurde für Patienten ab 16 Jahren validiert. Der DLQI ist das am häufigsten eingesetzte Lebensqualitätsinstrument in der Dermatologie und wird sowohl im klinischen Alltag als auch in klinischen Studien breit eingesetzt (50-52).

CU-Q2oL

Bis zum Jahr 2005 war die Lebensqualität im Rahmen der chronischen spontanen Urtikaria nur mit generischen Instrumenten erfassbar (44). Dann haben Baiardini et al. den ersten krankheitsspezifischen Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischer Urtikaria publiziert, den Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). Dieser besteht aus 6 Dimensionen (Juckreiz, Angioödeme/ Schwellung, Auswirkungen auf die Lebensaktivitäten, Schlafstörungen, Aussehen und Limitationen), denen insgesamt 23 Fragen zugeordnet sind. Die Antworten zu jeder Frage werden im Sinne einer Fünf-Punkt-Likert-Skala mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Die Punkte der einzelnen Fragen werden für den Gesamtscore oder die einzelnen Dimensionsscores zunächst addiert und anschließend linear auf eine 0-100 Skala transformiert. Je höher die Punktzahl, desto größer die Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten. Die Bearbeitung des Fragebogens durch die Patienten dauert ca. 5 Minuten. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die vergangenen 14 Tage. Der CU-Q2oL wurde für den Einsatz in Deutschland strukturiert übersetzt und im Rahmen einer Validierungsstudie von Mlynek et al. (50) validiert.

Abb. 1.5. Vergleich SF-36 – DLQI – CU-QoL (40,44,47,49,50)

	SF-36	DLQI	CU-QoL
Jahr der Entwicklung	1992	1994	2005
Einsatz Fachbereich	unterschiedliche Gesundheitseinrichtungen	Dermatologie (fachspezifisch)	Dermatologie - Urtikariapatienten (krankheitsspezifisch)
Zeit der Bearbeitung durch Patienten	7 min	2 min	5 min
Bezugszeitraum	4 Wochen	7 Tage	14 Tage
Anzahl Dimensionen	8	6	6
Anzahl Items (Fragen)	36	10	23
Erreichbare Gesamtpunktzahl	0-100	0-30	0-100
Interpretation der erreichten Gesamtpunktzahl	je geringer die Gesamtpunktzahl, desto größer die Einschränkungen der QoL	je höher die Gesamtpunktzahl, desto größer die Einschränkungen der QoL	je höher die Gesamtpunktzahl, desto größer die Einschränkungen der QoL

1.2.3 Lebensqualität bei wiederkehrendem Angioödem

Beeinträchtigungen der Lebensqualität sind bei vielen allergischen und chronischen Erkrankungen, unter anderem bei der Urtikaria (40) oder beim Morbus Parkinson (42), gut untersucht. Solche Erkrankungen liefern Bedingungen, die alle relevante Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinflussen (42). Für Patienten mit rezidivierenden Angioödem gab es bis 2012 keine spezifischen Instrumente zur Erfassung der HRQoL. Die Krankheitslast durch die Angioödemerkrankung aus Sicht der Patienten konnte nicht adäquat gemessen und quantifiziert werden. Auch ein Behandlungserfolg im Sinne einer Minderung der Krankheitslast konnte nicht gut erfasst werden werden.

1.3 Zielsetzung

Angioödeme sind wiederkehrende, plötzlich auftretende Schwellungen, die besonders im Gesichtsbereich zu einem entstellten Erscheinungsbild führen und mehrere Tage anhalten können. Charakteristisch ist die Unvorhersehbarkeit der Angioödemmanifestation und ihrer Ausprägung. Treten Schwellungen im Bereich der oberen Atemwege auf, können diese einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Angioödeme reißen die

Betroffenen nicht selten aus ihrem Alltag und führen zu krankheitsbedingten Fehlzeiten bei der Arbeit, in Schule und Studium. Dieses wirkt sich negativ auf berufliche und/oder schulische Entwicklungsmöglichkeiten aus und die Betroffenen laufen Gefahr als unzuverlässig und vermindert leistungsfähig angesehen zu werden (53). Auch das emotionale und soziale Wohlbefinden, Freund- und Partnerschaften leiden unter den Auswirkungen der Erkrankung. Eine etablierte und umfassende Erfassung der Krankheitssituation wäre durch die Messung der Lebensqualität möglich. Allgemeine und dermatologische Erhebungsbögen zur Messung der HRQoL bei Patienten mit chronischen Krankheiten existieren bereits und werden in der klinischen Routine und im Rahmen klinischer Studien zunehmend wichtiger (54). 2005 haben Baiardini et al. erstmals ein Instrument zur spezifischen Erfassung der HRQoL von Patienten mit chronischer Urtikaria entwickelt (CU-Q2oL) (16). Ein Instrument zur spezifischen Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem existierte jedoch nicht. In Anlehnung an den CU-Q2oL (44) und unter Berücksichtigung etablierter Empfehlungen zur Entwicklung von Patient Reported Outcome Instrumenten (43) ging es in der vorliegenden Arbeit darum, erstmals einen spezifischen Lebensqualitätsfragebogen für folgende Patientengruppen mit rezidivierenden Angioödemem zu entwickeln und zu validieren:

1. Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria mit wiederkehrenden Angioödemem und Quaddeln
2. Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem ohne begleitende Quaddelbildung
3. Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem aufgrund eines absoluten oder funktionellen C1-INH-Mangels

Der Fragebogen sollte dabei primär für Erwachsene entwickelt werden. Er sollte von den Patienten ohne Hilfe Dritter selbst auszufüllen sein und neben einer Erfassung der aktuellen Lebensqualitätseinschränkung sollte der resultierende Fragebogen auch eine Veränderungssensitivität aufweisen und damit eine Erfassung von Veränderungen der Lebensqualität über die Zeit ermöglichen.

2 Methoden

Im Folgenden wird die Methodik der AE-QoL-Entwicklung und -Validierung beschrieben. Sie deckt sich inhaltlich mit dem Methodenabschnitt in der Publikation: 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 Oct;67(10):1289-98 (1).

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie schloss insgesamt 110 Patienten ein, die an wiederkehrenden Angioödemen litten und zu einer der folgenden Patientengruppen gehörten:

- 1) Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria mit wiederkehrenden Angioödemem und Quaddeln
- 2) Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem ohne begleitende Quaddelbildung
- 3) Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem aufgrund eines absoluten oder funktionellen C1-INH-Mangels.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl der Patienten für die Entwicklung des Fragebogens sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Tab. 2.1).

Tab. 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Zugehörigkeit der Patienten zu einer der unter 2.1 genannten Patientengruppen	Minderjährige (Alter <18 Jahre)
Bestehen rezidivierender Angioödeme seit mindestens 12 Wochen	Nicht-mündige Patienten
Erwachsene (Alter >18 Jahre)	
Vorliegen einer informierten Einwilligung zur Teilnahme	

2.2 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Studie mit vorwiegend explorativem und deskriptivem Charakter. Bei der Entwicklung des AE-QoL erfolgte eine Orientierung an publizierten Empfehlungen zur Entwicklung von Patient Reported Outcome-Instrumenten (43). Die Rekrutierung der Patienten erfolgte vorwiegend aus der Urtikariasprechstunde und Angioödemsprechstunde des Allergie-Centrum Charité der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, sowie aus der entsprechenden Sprechstunde der Hautklinik der Universitätsklinik Mainz. Des Weiteren wurde auf den Portalen www.urtikaria.net und www.allergie-centrum-charite.de über das Forschungsprojekt informiert, woraufhin sich interessierte Patienten aus Deutschland für eine Teilnahme meldeten. Die Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie der zuständigen Ethik-Kommission der Universitätsklinik Mainz.

2.3 Studienablauf

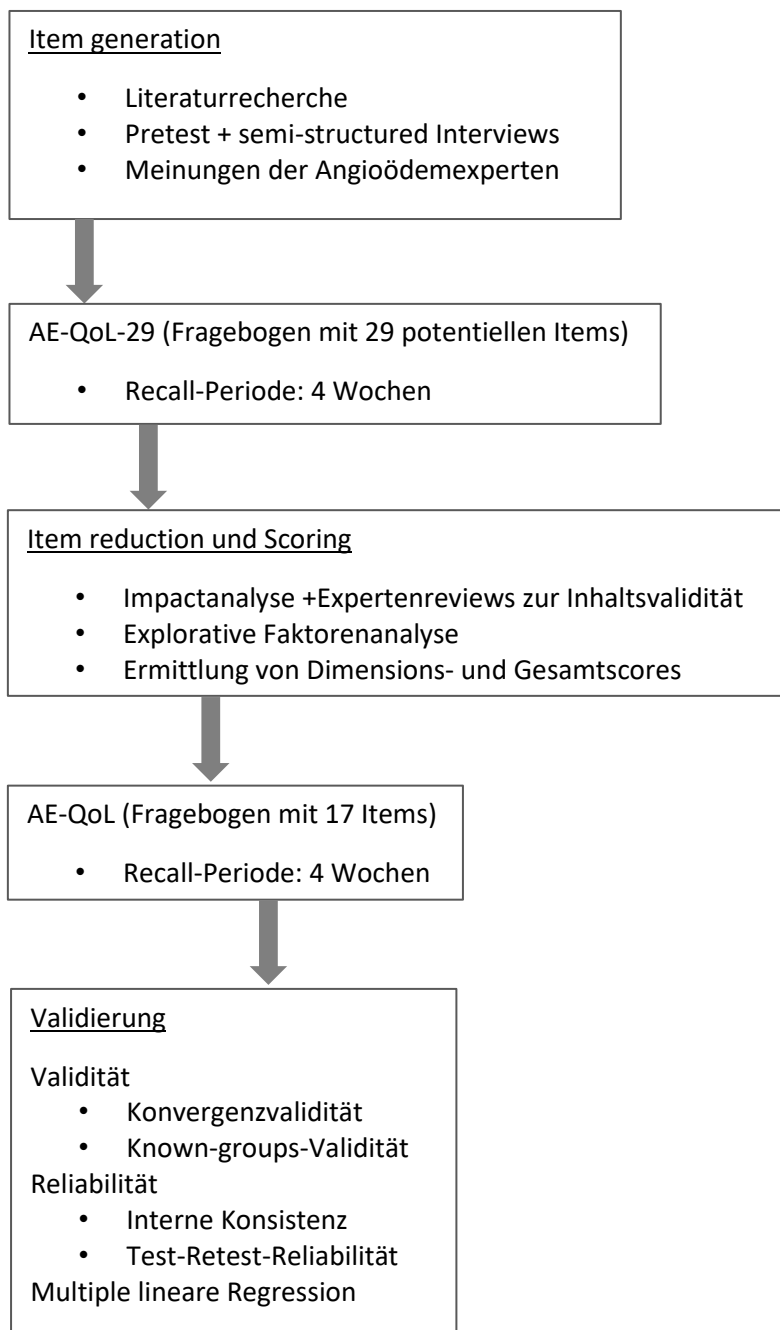
Zu Beginn der Rekrutierungsphase wurden alle für die Studie potentiell geeigneten Patienten der Urtikaria- und Angioödemsprechstunde der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie identifiziert, die sich in den letzten sechs Monaten vorstellten (März 2010 bis September 2010). Diesen Patienten sowie jenen Betroffenen, die über Urtikaria.net, allergie-centrum-charite.de oder die Sprechstunde in der Hautklinik Mainz von dem Projekt erfuhren und prinzipielles Interesse an einer Teilnahme bekundeten, wurde ein Informationsschreiben über die geplante Studie sowie eine Teilnahmeanfrage zugesandt. Nachdem Einwilligungserklärungen vorlagen, wurden für die Entwicklung eines ersten standardisierten Fragebogens zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen insgesamt 10 Patienten interviewt („semi-structured Interview“) und mit ihnen ein Pretest durchgeführt. Das Interview diente dazu, potentielle Fragen für den AE-QoL zu generieren. Beim Pretest ging es darum, einen ersten Einblick in die Wichtigkeit von Fragen zur Lebensqualität aus Patientensicht zu erhalten und herauszufinden, ob diese Fragen für die Patienten verständlich sind. Nach Auswertung des Pretests und unter Beachtung der Wichtigkeit und Verständlichkeit der Fragen wurden die Studienunterlagen überarbeitet. Alle prinzipiell an einer Teilnahme interessierten Patienten erhielten dann im Verlauf die finalen

Studienunterlagen: Einen Basiserhebungsbogen, einen Bewertungsbogen und Erhebungsbögen für eine Verlaufsdokumentation über 12 Wochen, wobei die Dokumentation pseudonymisiert erfolgte. Der Basiserhebungsbogen enthielt neben soziodemografischen Angaben (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, berufliche Situation, Bildungsstand, Familienstand) spezielle Fragen zur Beeinträchtigung der Lebensqualität bei wiederkehrenden Schwellungen, wie sie aus Patientensicht empfunden werden. Des Weiteren enthielt der Basiserhebungsbogen den Dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI), den validierten Fragenbogen SF-36, sowie 29 erarbeitete, potentielle Fragen für den AE-QoL (s.u.), einschließlich Antwortoptionen und Anleitungstext (AE-QoL-29), als auch Ankerfragen zur Eigenbewertung der Lebensqualität und Krankheitsaktivität durch die Patienten, jeweils mit einer Visuellen Analogskala (VAS) und einer 5-Punkt-Likert-Skala. Im Bewertungsbogen wurden die Patienten aufgefordert, die Relevanz und Wichtigkeit der im AE-QoL-29 aufgeführten Fragen zur Erfassung der Beeinträchtigung der Lebensqualität zu bewerten (Impact-Analyse, s.u.). Während der 12-wöchigen Verlaufsdokumentationsphase wurden die Patienten gebeten, jeweils nach der ersten, vierten und zwölften Woche die von Ihnen aufgrund der wiederkehrenden Angioödeme empfundene Minderung der Lebensqualität in den letzten vier Wochen zu dokumentieren. Die Verlaufserhebungsbögen enthielten neben dem AE-QoL-29 den DLQI und den SF-36. Ferner enthielten Sie erneut o.g. Ankerfragen zur Eigenbewertung der Lebensqualität und Krankheitsaktivität. Nachdem der Basiserhebungsbogen, der Bewertungsbogen und schließlich die 12-wöchige Verlaufsdokumentation ausgefüllt waren, wurden sie an das Allergie-Centrum der Charité zurückgesandt. Eine Studienteilnahme als auch eine Nichtteilnahme an der Studie war mit keinerlei Risiken oder Nachteilen für die Patienten verbunden und hatte keinerlei Auswirkungen auf die weitere Behandlung und Betreuung der Patienten. Ein Abbruch der Studienteilnahme war zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen möglich.

2.4 Entwicklung des AE-QoL

Die Entwicklung der AE-QoL-Fragen basierte auf den drei Säulen Literaturrecherche, Patienten- und Experteninput. Die Entwicklung der Fragen erfolgte zudem in Anlehnung an Inhalt und Struktur des Lebensqualitätsfragebogens für Patienten mit chronischer Urtikaria (Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-Q_{2oL}) (44,50). Die Selektion der Fragen für das finale AE-QoL Frageset („item reduction“) erfolgte nach der Methode der Impactanalyse (54) sowie auf Basis eines Expertenreviews der Inhaltsvalidität. Die Abb. 2.1 veranschaulicht die verschiedenen Phasen der Entwicklung des AE-QoL.

Abb. 2.1: Flowchart Entwicklung des AE-QoL



2.4.1 Entwicklung der AE-QoL-Fragen („item generation“)

Mithilfe der drei Säulen Literaturrecherche, Patienten- und Experteninput ging es in erster Linie darum herauszufinden, welche Fragen für die Messung der angioödem-spezifischen Einschränkung der Lebensqualität von Bedeutung sind. Die Semi-structured-Interviews und Pretests wurden mit insgesamt zehn Patienten durchgeführt wurden (4 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem aufgrund eines absoluten oder funktionellen C1-INH-Mangels, 3 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria mit wiederkehrenden Angioödemem und Quaddeln und 3 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem ohne begleitende Quaddelbildung). Als Zeitraum, welcher von den Fragen des AE-QoL abgedeckt werden soll (Recall-Periode), wurde von den beteiligten Experten 4 Wochen definiert. Ferner wurden die Antwortoptionen, in Orientierung an den CU-Q2oL und anderer etablierter PRO-Instrumente, als 5-Punkt-Likert-Skalen erstellt. Auch dieses geschah auf Basis eines Konsensus der beteiligten Angioödemexperten.

2.4.2 Selektion der AE-QoL Fragen („item reduction“) und Scoring

Um den initialen AE-QoL-Fragebogen (AE-QoL-29) auf die für die meisten Patienten relevanten und wichtigen Fragen zu reduzieren („item reduction“) wurde eine Impactanalyse (54) durchgeführt. Hierzu wurden die Patienten im Evaluationsbogen gebeten jede der AE-QoL-29-Fragen zu bewerten – bezogen auf die vergangenen 12 Monate – ob diese relevant für sie waren (mögliche Antworten: ja oder nein) und als wie wichtig sie diese empfinden (Antwortoptionen 1= nicht wichtig, 2= wenig wichtig, 3= wichtig, 4= sehr wichtig, 5= extrem wichtig). Der Anteil jener Patienten, die die Relevanz mit „ja“ beantworteten, wurde als „Frequenz“ zwischen 0 und 1 ausgedrückt. Der Mittelwert zur Wichtigkeit als „Wichtigkeit“. Das Produkt aus „Frequenz“ und „Wichtigkeit“ wurde anschließend als „Impactscore“ berechnet. Alle Fragen mit einem Impactscore <1,5 wurden aus dem Fragebogen gestrichen. Neben der Impactanalyse fand ein abschließender Expertenreview zur Inhaltsvalidität statt, auf dessen Basis weitere Fragen entfernt wurden. Die Scoringmethode des AE-QoL wurde ebenfalls per Expertenentscheidung definiert. Die Rohwerte der fünf Antwortoptionen wurden als 1-5 Punkte festgelegt, wobei eine höhere Punktzahl jeweils eine höhere Einschränkung widerspiegelt. Der Gesamtscore als auch die Dimensionscores wurden definiert als summierter Rohwert der jeweils zugehörigen Fragen, transformiert auf eine Skala von 0-100 Punkten, so dass die individuell erreichte Punktzahl jeweils den Prozentsatz der möglichen Höchstpunktzahl angibt.

2.5 Untersuchungen zur Validierung des AE-QoL

In der Untersuchung zur Validierung des AE-QoL ging es darum, die Dimensionen des finalen AE-QoL-Fragebogens zu definieren sowie dessen Validität und Reliabilität zu bewerten.

2.5.1 Ermittlung der AE-QoL-Dimensionen

Zur Ermittlung der multidimensionalen Struktur des AE-QoL wurde eine explorative Faktoranalyse auf Grundlage einer Hauptkomponentenanalyse (mit Varimax-Rotation und Kaiser-Normalisierung) mit allen Variablen durchgeführt. Die Variablen stellten dabei die selektierten AE-QoL-Fragen dar, bzw. deren Antworten. Die Analysen wurden

mithilfe von SPSS durchgeführt. Ziel war die sogenannte Dimensionszuteilung, also die Ermittlung der Dimensionen als auch die Zuordnung der Fragen zu den Dimensionen (Faktoren). Weiterhin wurde ermittelt, wie viel Prozent der Gesamtvarianz die Faktoren erklären können. Bei der Faktoranalyse wurden Faktoren mit einem Eigenwert von ≥ 1 extrahiert. Eine Faktorladung $>0,5$ galt als Kriterium, eine Variable einem Faktor zuzuordnen. Wenn eine Variable dieses Kriterium nicht erfüllte, erfolgte eine Zuordnung zu jenem Faktor mit der höchsten Faktorladung. Nachdem alle AE-QoL-Dimensionen definiert waren, wurden die Dimensionsscores als auch die AE-QoL-Gesamtscores mit SPSS berechnet.

2.5.2 Validität

Die Validität gehört zusammen mit der Reliabilität und der Objektivität zu den drei Gütekriterien quantitativer Erhebungen. Die Validität sichert hierbei die inhaltliche Gültigkeit der Ergebnisse. Sie wird in interne und externe Validität unterteilt.

2.5.2.1 Konvergenzvalidität

Die Konvergenzvalidität überprüft, ob verschiedene Messansätze, die ein gleiches oder verwandtes Konstrukt messen, übereinstimmende Ergebnisse liefern, das heißt ausreichend stark miteinander korrelieren. Die Konvergenzvalidität des AE-QoL wurde anhand der Korrelation seiner Ergebnisse mit denen des DLQI und SF-36 (Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten) bestimmt.

Der DLQI ist ein etablierter, hautspezifischer Fragebogen, dessen Ziel es ist herauszufinden, wie sehr eine Hauterkrankung die Lebensqualität eines Betroffenen in den vergangenen sieben Tagen beeinträchtigt hat. Der DLQI besteht aus zehn Fragen, deren Antworten zu einem Gesamtscore addiert werden. Je weniger Punkte erreicht werden, umso besser die Lebensqualität. Die minimal und maximal erreichbare Punktzahl betragen 0 und 30 Punkte (49,51). Darüber hinaus können die Fragen des DLQI sechs Dimensionen zugeordnet werden: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, Partnerschaft/Beziehungen und Therapie.

Der SF-36-Gesundheitsfragebogen ist ein Messinstrument zur krankheitsübergreifenden Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er erfasst 8 Dimensionen, die sich in die Hauptbereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Mit dem SF-36 kann der individuelle Gesundheitszustand eines Patienten beschrieben und krankheitsbedingte Belastungen im Verlauf gemessen und verglichen werden. Je weniger Punkte erreicht werden, desto schlechter ist die Lebensqualität. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 100 Punkte, die niedrigste 0 Punkte.

2.5.2.2 Known-groups-Validität (Methode der bekannten Gruppen)

Bei der Untersuchung der Known-groups-Validität ging es darum herauszufinden, ob der AE-QoL in der Lage ist zwischen Patienten zu differenzieren, für die Unterschiede in der Ausprägung der angioödembezogenen Lebensqualität zu erwarten sind. Als Anker für die Unterteilung der Patienten dienten hierbei die von den Patienten selbst jeweils global eingeschätzte Krankheitsaktivität und angioödembedingte Lebensqualitätseinschränkung in den letzten vier Wochen (gleiche Recall-Perioden wie der AE-QoL) auf einer 5-Punkte-Likert-Skala mit den Antwortmöglichkeiten: nicht vorhanden, gering, mittel, stark, sehr stark. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des ANOVA Trendtests ermittelt.

2.5.3 Reliabilität

Mit der Reliabilität wird geprüft, ob ein Messverfahren zuverlässig ist, u.a. ob bei Messwiederholungen vergleichbare Ergebnisse resultieren. In der vorliegenden Arbeit wurde die Reliabilität durch Berechnung der internen Konsistenz sowie der Prüfung der Test-Retest-Reliabilität ermittelt.

2.5.3.1 Interne Konsistenz

Die interne Konsistenz ist ein Maß dafür, wie die Fragen eines Fragebogens miteinander zusammenhängen. Sie basiert auf Korrelationen der verschiedenen Fragen. Um

die interne Konsistenz der AE-QoL-Dimensionen und des -Gesamtscores zu bestimmen, wurde der Cronbachs Alpha-Wert errechnet. Die Interpretation der Cronbachs Alpha-Werte erfolgte anhand der folgenden Kriterien: $<0,6$ inakzeptabel, $0,6-0,65$ unerwünscht, $0,65-0,7$ minimal akzeptabel, $0,7-0,8$ respektabel, $0,8-0,9$ ausgezeichnet, $>0,9$ übermäßige Konsistenz (46).

2.5.3.2 Test-Retest-Reliabilität

Um herauszufinden, ob der AE-QoL auch bei zeitnahen Messwiederholungen stabile Ergebnisse liefern kann, wurde der AE-QoL zweimal - mit einem Abstand weniger Wochen - in einer Teilprobe mit 46 Patienten getestet. Die Ergebnisse der Dimensionsscores und des Gesamtscores wurden mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten verglichen. Ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient $>0,7$ wurde dabei als Ausdruck einer guten Reproduzierbarkeit angesehen (43).

2.6 Multiple lineare Regression

Um relevante Einflussfaktoren der AE-QoL-Dimensionsscores und des Gesamtscores zu untersuchen, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse (schrittweise) eingesetzt. Das Alter, das Geschlecht und die globale Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten wurden dabei als unabhängige Variablen definiert, die AEQoL-Dimensionsscores und der Gesamtscore als abhängige Variablen.

2.7 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie und Biometrie der Charité - Universitätsmedizin Berlin und wurden mit SPSS (IBM SPSS Statistics Version 19) durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei $p<0,05$ angenommen.

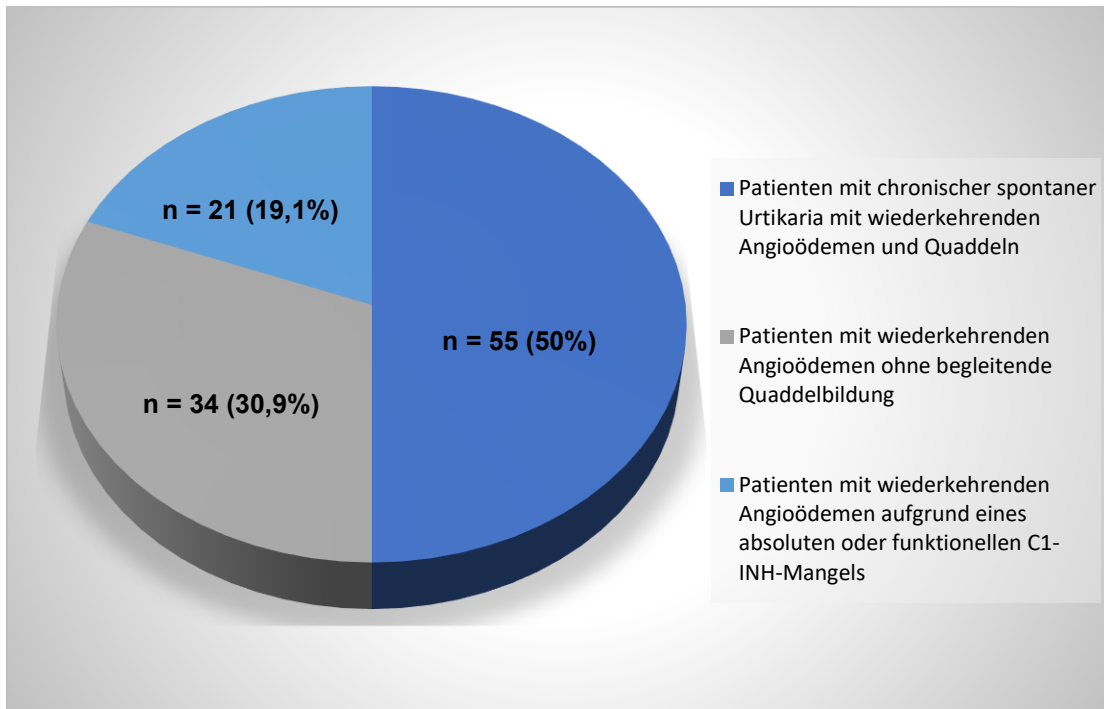
3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der AE-QoL Entwicklung und Validierung beschrieben. Sie decken sich inhaltlich mit der Publikation: 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 Oct;67(10):1289-98 (1).

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 568 potentielle Teilnehmer für die vorliegende Untersuchung angefragt. Von diesen bekundeten 148 Patienten eine informierte Einwilligung an der Studie teilzunehmen. 38 Patienten konnten nicht in die Auswertungen eingeschlossen werden (19 Patienten brachen die Teilnahme z. B. aufgrund von Beschwerdefreiheit oder Urlaub ab, Datensätze von weiteren 19 Patienten konnten wegen Unvollständigkeit nicht ausgewertet werden), so dass die Analysen der vorliegenden Studie Daten von 110 Patienten einschloss - 37 (34%) männliche und 73 (66%) weibliche Patienten. Die Angioödem-spezifischen Symptome bestanden jeweils länger als 12 Wochen. Von den eingeschlossenen 110 Patienten gehörten 55 Patienten der Gruppe mit chronischer spontaner Urtikaria an, 34 Patienten litten unter wiederkehrenden Angioödemem ohne begleitende Quaddelbildung und 21 Patienten unter wiederkehrenden Angioödemem aufgrund eines absoluten oder funktionellen C1-INH-Mangels (Abb. 3.1).

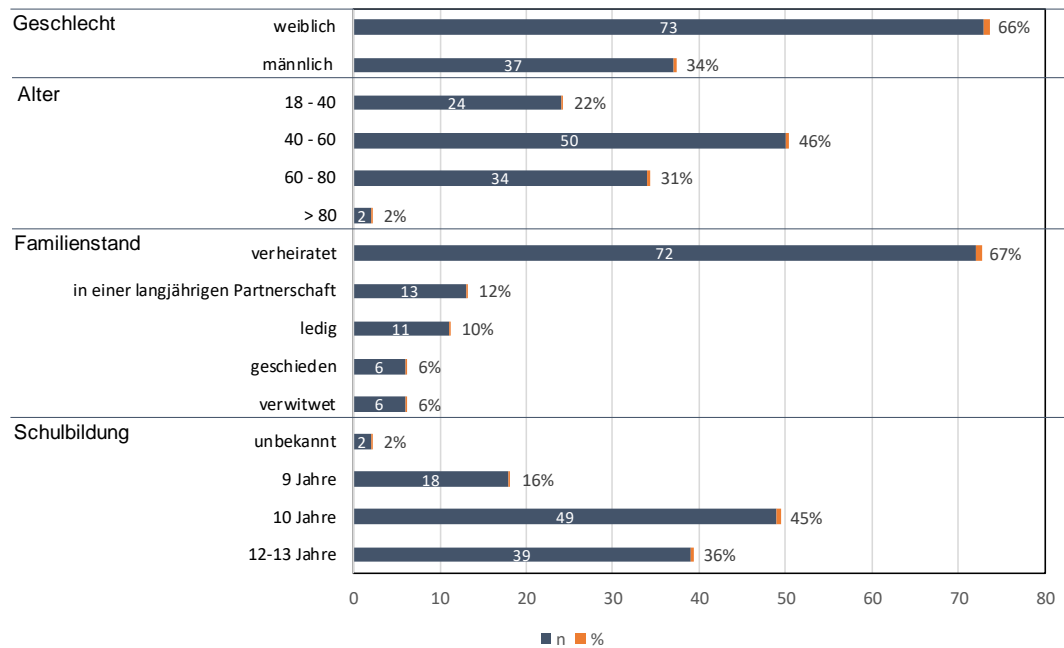
Abb. 3.1: Eingeschlossene Patientengruppen



3.1.1 Demographische Daten

Unter den Teilnehmern waren alle Altersgruppen (Erwachsene) vertreten (19-85 Jahre), wobei die Gruppe der 40-60-Jährigen die höchste Teilnehmerzahl aufwies (Abb. 3.2). Das Durchschnittsalter lag bei 53 ± 15 Jahren. Die meisten Teilnehmer waren verheiratet und hatten eine Schulbildung von mindestens 10 Jahren (Abb. 3.2).

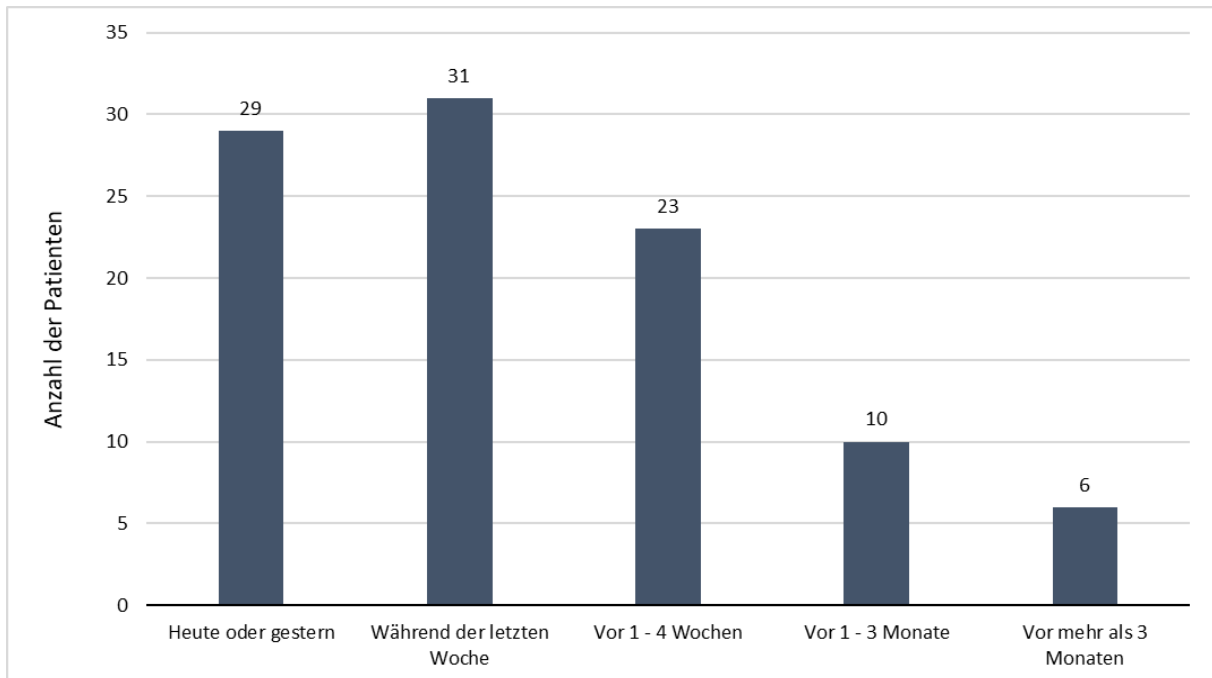
Abb. 3.2 Demographische Patientendaten



3.1.2 Zeitpunkt des letzten Angioödems

Um die Teilnehmer in Bezug auf ihre Angioödemfrequenz besser zu charakterisieren, wurden diese im Basiserhebungsbogen gefragt, wann zuletzt eine Schwellung aufgetreten ist. Bei einem Großteil der Patienten war dies „heute oder gestern“ oder „während der letzten Woche“ der Fall (Abb. 3.3).

Abb. 3.3: Auftreten des letzten Angioödems (n=99).



3.2 Entwicklung des AE-QoL

Im ersten Schritt der AE-QoL-Entwicklung, der „item generation“, wurden zunächst 29 potentielle Fragen identifiziert als auch Antwortoptionen und ein Anleitungstext entwickelt (AE-QoL-29, Tab. 3.1).

Tab. 3.1: AE-Q₂oL-29

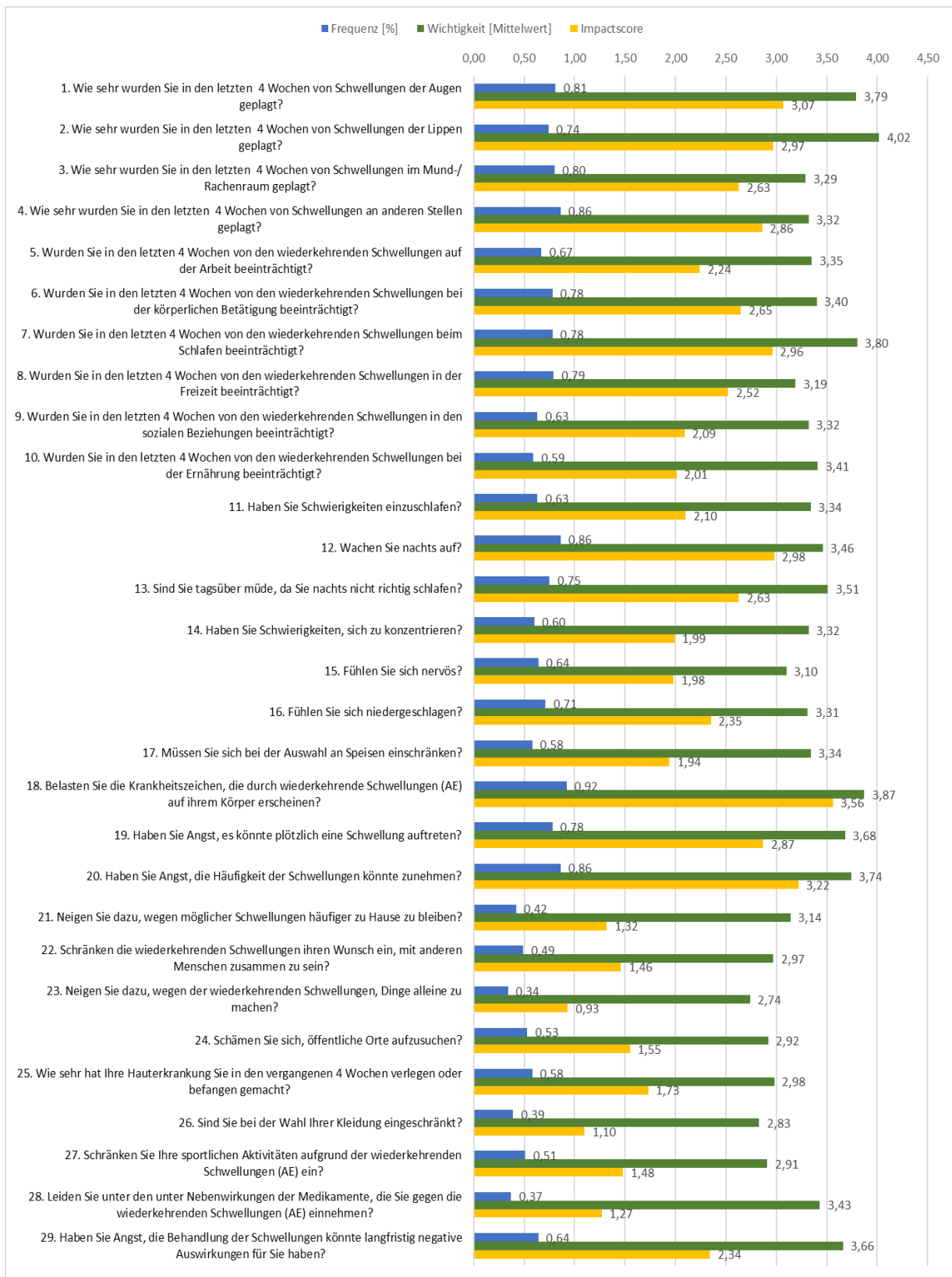
	Gar nicht	wenig	ziemlich	viel	Sehr viel
Wie sehr wurden sie in den letzten 4 Wochen von folgenden Symptomen geplagt?					
1. Schwellung der Augen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Schwellung der Lippen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Schwellung im Mund-/Rachenraum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Schwellung an anderer Stelle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Geben Sie an, ob Sie in den letzten 4 Wochen in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens von den wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen) eingeschränkt wurden.					
5. Arbeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Körperliche Betätigung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Schlaf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Freizeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Soziale Beziehungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Ernährung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf die Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit den wiederkehrenden Schwellungen					

(Angioödemem) verbunden sein können (bezüglich der letzten 4 Wochen).					
11. Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Wachen Sie nachts auf?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Fühlen Sie sich nervös?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Fühlen Sie sich niedergeschlagen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Müssen Sie sich bei der Auswahl an Speisen einschränken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Belasten Sie die Krankheitszeichen, die durch wiederkehrende Schwellungen (Angioödemem) auf Ihrem Körper erscheinen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Neigen Sie dazu, wegen möglicher Schwellungen, häufiger zu Hause zu bleiben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Schränken die wiederkehrenden Schwellungen ihren Wunsch ein, mit anderen Menschen zusammen zu sein?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Neigen Sie dazu, wegen der wiederkehrenden Schwellungen, Dinge alleine zu machen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Schämen Sie sich, öffentliche Orte aufzusuchen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
25. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 4 Wochen verlegen oder befangen gemacht?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

26. Sind Sie bei der Wahl Ihrer Kleidung eingeschränkt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Schränken Sie ihre sportlichen Aktivitäten aufgrund der wiederkehrenden Schwellungen (Angioödeme) ein?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Leiden Sie unter den Nebenwirkungen der Medikamente, die Sie gegen die wiederkehrenden Schwellungen (Angioödeme) einnehmen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. Haben Sie Angst, die Behandlung der Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anschließend erfolgte eine Impactanalyse zur Reduktion der Fragen (Abb. 3.4).

Abb. 3.4: Impact-Analyse zur Reduktion der potentiellen AE-QoL-Fragen. Fragen mit einem Impactscore < 1,5 wurden aussortiert.



Basierend auf der Impactanalyse konnten die potentiellen Fragen 21, 22, 23, 26, 27 und 28 aufgrund eines niedrigen Impactscores aussortiert werden. Des Weiteren wurden die Fragen 1-4 mittels Expertenvotum aus Gründen der Inhaltsvalidität herausgenommen. Hierbei war entscheidend, dass die Fragen 1-4 primär die An-gioödemsymptomatik thematisierten.

3.3 Validierung des AE-QoL

3.3.1 Explorative Faktorenanalyse

Nachdem durch die Impact-Analyse und nach Expertenentscheid 10 der ursprünglich 29 Fragen gestrichen werden konnten, wurde die explorative Faktorenanalyse mit den verbliebenen 19 Fragen durchgeführt. Diese Analyse ergab, dass 17 der 19 Fragen (Variablen) auf einen von vier Faktoren luden, also vier Dimensionen identifiziert werden konnten. Zwei Fragen, Nr. 7 und 15, wurden aussortiert, da diese den Dimensionsscore ihrer Dimensionen nicht bedeutsam beeinflussten. Die finale vier-dimensionale Struktur des aus nunmehr 17 Fragen bestehenden finalen AE-QoL (siehe Kapitel 3.3.2) konnte 69,5% der Gesamtvarianz erklären. In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 3.2) sind die Faktorladungen der einzelnen Fragen dargestellt.

Tab. 3.2: Faktorladung der finalen AE-QoL-Fragen. Eine Faktorladung von >0,5 führte zur eindeutigen Zuordnung einer Frage zu einem Faktor (Fett gedruckt) (1).

Frage Nr.	Frage	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
5	Wurden Sie in den letzten Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen auf der Arbeit beeinträchtigt?	0,785	0,198	0,12	-0,023
6	Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen bei der körperlichen Betätigung beeinträchtigt?	0,878	0,142	0,018	0,15
8	Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen in der Freizeit beeinträchtigt?	0,855	0,208	0,157	0,071
9	Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen in den sozialen Beziehungen beeinträchtigt?	0,782	0,178	0,309	0,125
11	Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?	0,163	0,763	0,050	0,039
12	Wachen Sie nachts auf?	0,008	0,884	0,042	0,078
13	Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?	0,293	0,832	0,171	0,03
14	Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	0,228	0,696	0,171	0,248
16	Fühlen Sie sich niedergeschlagen?	0,336	0,636	0,134	0,12
18	Belasten Sie die Krankheitszeichen, die durch wiederkehrende Schwellungen (AE) auf ihrem Körper erscheinen?	0,401	0,286	0,593	0,019
19	Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?	0,059	0,008	0,873	-0,04
20	Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?	0,079	0,208	0,772	-0,046
24	Schämen Sie sich, öffentliche Orte aufzusuchen?	0,222	0,005	0,778	0,212
25	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 4 Wochen verlegen oder befangen gemacht?	0,181	0,044	0,753	0,236
29	Haben Sie Angst, die Behandlung der Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?	-0,053	0,343	0,424	0,089
10	Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen bei der Ernährung beeinträchtigt?	0,242	0,193	0,116	0,851
17	Müssen Sie sich bei der Auswahl von Speisen einschränken?	-0,008	0,128	0,118	0,919

Für die Frage 29 konnte keine Faktorladung $>0,5$ errechnet werden. Diese Frage wurde daher der Dimension mit der höchsten Faktorladung (Faktor 3 mit Faktorladung 0,4) zugeordnet.

Zusätzlich wurde eine Faktorenanalyse durchgeführt, bei der die zuvor aussortierten Fragen 1-4 mit einbezogen wurden. Diese Analyse ergab, dass keine dieser Fragen auf einen der vier Faktoren lud.

3.3.2 Finaler AE-QoL-Fragebogen

AE-QoL

Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Schwellungen

Name des Ausfüllenden: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum des Ausfüllenden (TT.MM.JJJJ): ____ . ____ . _____

Datum des Ausfüllens (TT.MM.JJJJ): ____ . ____ . _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Fragen. Bitte lesen Sie sich jede Frage durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie am ehesten zutrifft. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, alle Fragen zu beantworten und für jede Frage nur eine Antwort zu geben, d.h. nur ein Kästchen pro Frage anzukreuzen.

Geben Sie an, wie oft Sie in den letzten 4 Wochen in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens von den wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen) eingeschränkt wurden. (Dazu müssen nicht unbedingt tatsächlich Schwellungen in dieser Zeit aufgetreten sein.)	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
1. Arbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Freizeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Soziale Beziehungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ernährung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf die Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihren wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemen) verbunden sein können (bezüglich der letzten 4 Wochen).	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
6. Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Wachen Sie nachts auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
8. Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Fühlen Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Müssen Sie sich bei der Auswahl an Speisen oder Getränken einschränken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Belasten Sie die Schwellungen, die durch die Erkrankung auf Ihrem Körper erscheinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Schämen Sie sich aufgrund der wiederkehrenden Schwellungen öffentliche Orte aufzusuchen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Machen Sie die wiederkehrenden Schwellungen verlegen oder befangen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Haben Sie Angst, die Behandlung der wiederkehrenden Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

3.3.3 Inhaltsvalidität des AE-QoL

Die Inhaltsvalidität (Augenscheinvalidität) der 17 finalen Fragen sowie der vier Dimensionen wurden hinsichtlich der Inhalte als auch der Dimensionszuordnung (Funktionsfähigkeit, Müdigkeit/Gemütszustand, Ängste/Scham, Ernährung) abschließend durch die beteiligten Experten überprüft und von weiteren Änderungen abgesehen.

3.3.4 Konvergenzvalidität des AE-QoL

Um die Konvergenzvalidität des finalen AE-QoL zu überprüfen, wurden die Korrelationen der AE-QoL-Dimensionsscores als auch des Gesamtscores mit denen des DLQI (Tab. 3.3) und SF-36 bestimmt (Tab. 3.4). Es wurde ein hoher Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen dem AE-QoL-Gesamtscore und dem DLQI-Gesamtscore gemessen ($r=0.535$, $p<0.001$, Tab. 3.3). Die Korrelation zwischen dem AE-QoL-Gesamtscore und der mentalen Summenskala des SF-36 war besonders hoch ($r=-0.68$, $p=0.001$, Tab. 3.4), die physische Summenskala dagegen korrelierte weniger stark ($r=-0.24$), aber dennoch signifikant ($p<0.05$) mit dem AE-QoL-Gesamtscore (Tab. 3.4). Während beim SF-36 eine niedrige Gesamtpunktzahl eine hohe Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeutet, bedeutet eine niedrige Gesamtpunktzahl beim AE-QoL eine geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität. Aus diesem Grund ergeben sich bei der Korrelation des AE-QoL mit dem SF-36 negative Koeffizienten (Tab. 3.4).

Tab. 3.3: Konvergenzvalidität des AE-QoL. Korrelation zwischen den AE-QoL-Scores und denen des DLQI. Die Ergebnisse werden als Pearson-Korrelationskoeffizient angezeigt. * $p<0.05$, ** $p<0.005$, *** $p<0.001$. Die Tabelle wurde aus den Ergebnissen der Publikation übernommen (1).

DLQI Dimensionen	AE-QoL Dimensionen				AE-QoL Gesamtscore
	Funktionsfähigkeit	Müdigkeit/Gemütszustand	Ängste/Scham	Ernährung	
Symptome und Befinden	0.103	0.195*	0.235*	0.110	0.235*
Tägliche Aktivitäten	0.317**	0.245*	0.217*	0.267*	0.328**
Freizeit	0.388***	0.238**	0.366***	0.219*	0.447***
Arbeit und Schule	0.402***	0.243*	0.233*	0.117	0.336***
Partnerschaft/ Beziehungen	0.357***	0.317**	0.345***	0.267*	0.439***
Therapie	0.339**	0.192*	0.343***	0.247*	0.380***
DLQI Gesamtscore	0.443***	0.377***	0.403***	0.309**	0.535***

Tab. 3.4: Konvergenzvalidität des AE-QoL. Korrelation zwischen den AE-QoL-Scores und denen des SF-36. Die Ergebnisse wurden als Pearson -Score angezeigt. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.001$. Die Tabelle wurde aus den Ergebnissen der Publikation entnommen (1).

SF-36 - Domänen	AEQoL - Domänen				AEQoL Gesamtscore
	Funktionsfähigkeit	Müdigkeit/ Gemütszustand	Ängste/ Scham	Ernährung	
körperliche Funktionsfähigkeit	-0,366***	-0,277**	-0,101	-0,107	-0,301**
körperliche Rollenfunktion	-0,467***	-0,267**	-0,154	0,018	-0,327**
körperliche Schmerzen	-0,520***	-0,279**	-0,204*	-0,151	-0,397***
allg. Gesundheitswahrnehmung	-0,218*	-0,344***	-0,308**	-0,187	-0,355***
Vitalität	-0,498***	-0,596***	-0,340***	-0,116	-0,551***
soziale Funktionsfähigkeit	-0,547***	-0,469***	-0,403***	-0,275**	-0,588***
emotionale Rollenfunktion	-0,357***	-0,458***	-0,348***	-0,304**	-0,503***
psychisches Wohlbefinden	-0,392***	-0,570***	-0,504***	-0,249**	-0,617***
physische Summenskala	-0,466***	-0,189	-0,031	0,011	-0,235*
mentale Summenskala	-0,375***	-0,587***	-0,525***	-0,345***	-0,680***

3.3.5 Known-groups-Validität des AE-QoL

Mithilfe des ANOVA-Trendtests konnte gezeigt werden, dass sich die Angioödem-bedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität zwischen den Gruppen signifikant unterscheidet. Die Ergebnisse zeigen, dass der AE-QoL-Gesamtscore erwartungsgemäß mit steigender Krankheitsaktivität (Tab. 3.5) und global von den Patienten bewerteter Lebensqualitätseinschränkung (Tab. 3.6) zunimmt.

Tab. 3.5: Known-groups-Validität für die Eigenbewertung der Krankheitsaktivität (n=109).

Krankheitsaktivität	nicht vorhanden	leicht	mittel	stark	sehr stark
n	9	29	36	26	9
AEQoL Total Score Mittelwert \pm SD	29,6 \pm 15,8	31,4 \pm 13,2	47,7 \pm 15,6	55,8 \pm 18,1	53,0 \pm 20,9
Minimum	10,3	11,8	14,7	23,5	25,0
Maximum	51,6	67,7	83,8	83,3	94,1

Tab. 3.6: Known-groups-Validität für die Eigenbewertung der Lebensqualität (n=109).

Beeinträchtigung der Lebensqualität	nicht vorhanden	leicht	mittel	stark	sehr stark
n	7	27	44	24	7
AEQoL Total Score Mittelwert \pm SD	29,6 \pm 15,8	31,4 \pm 14,3	44,4 \pm 14,8	56,5 \pm 18,4	64,4 \pm 17,7
Minimum	10,3	10,3	19,1	20,6	50,0
Maximum	51,6	67,7	79,4	83,3	94,1

Der ANOVA-Trendtest zeigte sowohl für die Eigenbewertung der Krankheitsaktivität als auch für die Eigenbewertung der Lebensqualität ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0,001$.

3.3.6 Interne Konsistenz der AE-QoL

Zur Überprüfung der internen Konsistenz wurden die Cronbachs Alpha-Werte für die einzelnen AE-QoL-Dimensionen als auch den Gesamtfragebogen berechnet. Das Ergebnis zeigt eine exzellente interne Konsistenz aller Dimensionen als auch des Gesamtscores mit Cronbachs Alpha-Werten zwischen 0,8-0,9 (Tabelle 3.7).

Tab. 3.7: Interne Konsistenz des AE-QoL. Die Bewertung der internen Konsistenz des AE-QoL erfolgte durch Berechnung der Cronbachs Alpha-Werte für die vier Dimensionen und den Gesamtscore.

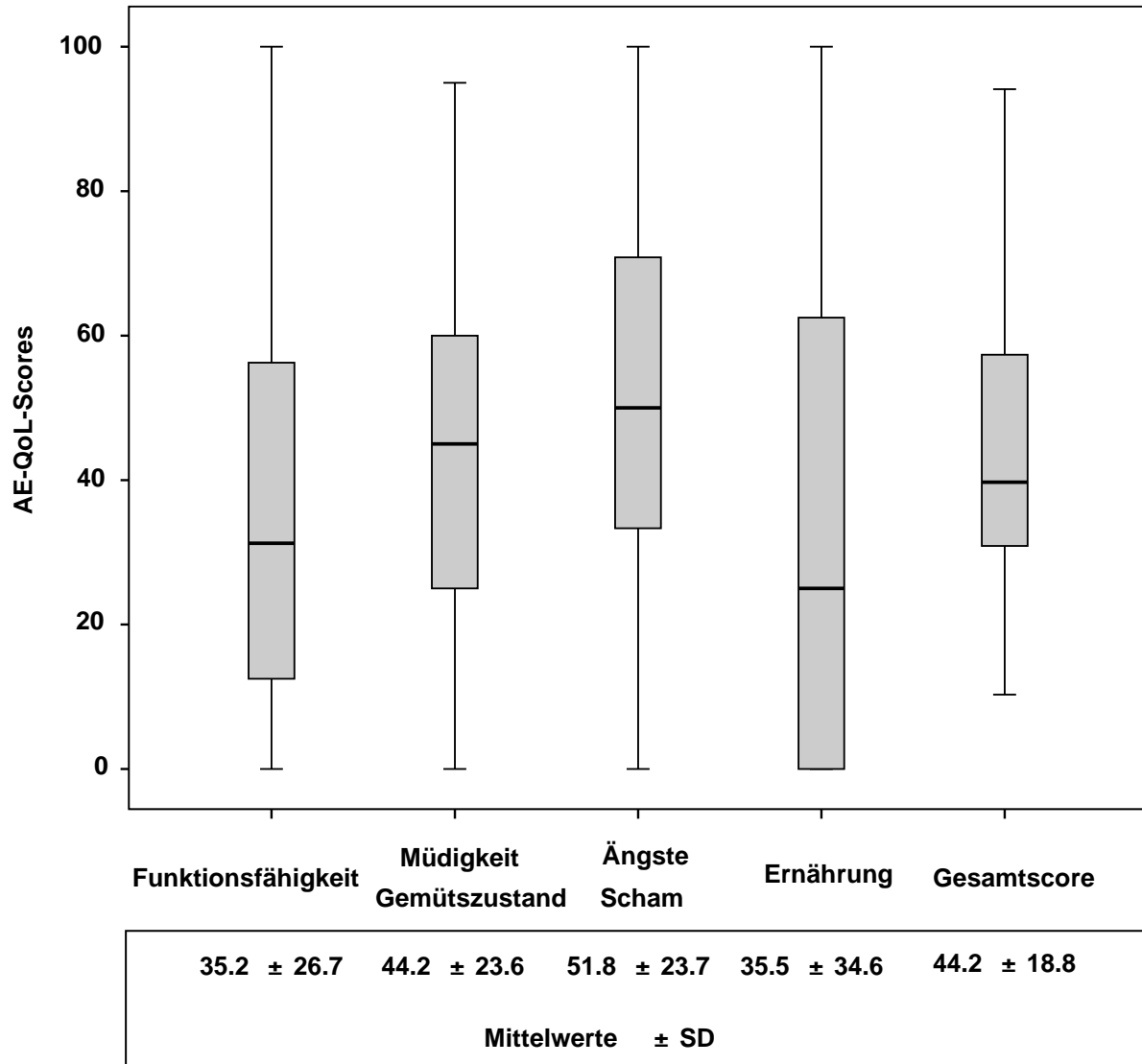
Dimension	Fragen	Cronbachs Alpha
Funktionsfähigkeit	5. Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen auf der Arbeit beeinträchtigt?	0,896
	6. Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen bei der körperlichen Betätigung beeinträchtigt?	
	8. Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen in der Freizeit beeinträchtigt?	
	9. Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen in den sozialen Beziehungen beeinträchtigt?	
Müdigkeit / Gemütszustand	11. Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?	0,870
	12. Wachen Sie nachts auf?	
	13. Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?	
	14. Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	
	16. Fühlen Sie sich niedergeschlagen?	
Ängste / Scham	18. Belasten Sie die Krankheitszeichen, die durch wiederkehrende Schwellungen (AE) auf ihrem Körper erscheinen?	0,825
	19. Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?	
	20. Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?	
	24. Schämen Sie sich, öffentliche Orte aufzusuchen?	
	25. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 4 Wochen verlegen oder befangen gemacht?	
	29. Haben Sie Angst, die Behandlung der Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?	
Ernährung	10. Wurden Sie in den letzten 4 Wochen von den wiederkehrenden Schwellungen bei der Ernährung beeinträchtigt?	0,851
	17. Müssen Sie sich bei der Auswahl von Speisen einschränken?	
Fragebogen insgesamt		0,889

In Zusammenschau deuten die Ergebnisse darauf hin, dass zusätzlich zur Berechnung der Dimensionsscores auch die Berechnung eines AE-QoL-Gesamtscores erfolgen kann. Zudem ergab eine ergänzende Faktoranalyse mit einer Ein-Faktor-Lösung, dass nur drei Fragen (17, 19 und 29) Faktorladungen $<0,5$ auf diesen Faktor aufwiesen.

3.3.7 AE-QoL-Scores der Studienpopulation

Die AE-QoL-Dimensionen- und Gesamtscores der 110 Befragten Patienten zeigten eine breite Verteilung, da sich die Beeinträchtigung der Lebensqualität der einzelnen Patienten stark unterscheidet. Der breite Interquartilsabstand der Dimension „Ernährung“ zeigt, dass die Streuung groß ist und, dass sich die Scores der Patienten diesbezüglich stark unterscheiden. Im Vergleich zu den anderen Dimensionen und dem Gesamtscore zeigte die Dimension „Ängste/Scham“ besonders hohe Werte, was auf eine besonders große Einschränkung der Lebensqualität deutet. Hier lag der Dimensionsscore im Mittel bei 51,8 %. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Auswertung der AE-QoL Dimensions- und Gesamtscores der 110 befragten Patienten mit rezidivierenden Angioödemem (Abb 3.5).

Abb. 3.5: Ergebnisse der AE-QoL Dimensions- und Gesamtscores. Abbildung aus der Publikation übernommen (1). Je höher der Punktwert liegt, desto stärker ist die Beeinträchtigung der Patienten. Der untere und obere Rand der Boxen stellen die 25. und 75. Perzentile dar, die Linie innerhalb der Box ist der Median. Die Enden der Whisker zeigen den kleinsten und größten Wert an. Des Weiteren sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) der AE-QoL-Scores dargestellt (1).



3.3.8 Test-Retest-Reliabilität

Für einen Teil der Patienten (n=46) lagen AE-QoL-Ergebnisse zweimalig im Abstand weniger Wochen vor (15 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen aufgrund eines absoluten oder funktionellen C1-INH-Mangels, 22 Patienten mit Angioödem bei chronischer spontaner Urtikaria mit wiederkehrenden Angioödemen und Quaddeln und 9 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen ohne Quaddeln). Die in Tabelle 3.8 dargestellten Mittelwerte zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Messungen. Für die Dimensionen „Funktionsfähigkeit“, „Ängste/ Scham“ und „Ernährung“ sowie für die Gesamtpunktzahl betragen die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten >0,70, was für eine gute Reproduzierbarkeit spricht. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die Dimension „Müdigkeit/ Gemütszustand“ verfehlte hingegen knapp den oben genannten Grenzwert mit 0,68.

Tab. 3.8: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten, Tabelle aus den Ergebnissen der Publikation entnommen (1).

AE-QoL Dimension	Mittelwert ± SD Erste Messung	Mittelwert ± SD Zweite Messung	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
Funktionsfähigkeit	24.5 ± 22.2 (n = 44)	25.5 ± 21.1 (n = 45)	0,78
Müdigkeit / Gemütszustand	44.0 ± 21.8 (n = 46)	44.2 ± 17.9 (n = 46)	0,68
Ängste/ Scham	45.0 ± 23.5 (n = 46)	48.1 ± 21.7 (n = 46)	0,84
Ernährung	34.2 ± 32.9 (n = 46)	39.7 ± 34.7 (n = 45)	0,90
Gesamtscore	39.0 ± 16.4 (n = 46)	40.8 ± 13.5 (n = 46)	0,83

3.4 Multiple lineare Regressionsanalyse

Ziel der multiplen linearen Regressionsanalyse war es, relevante Einflussfaktoren des AE-QoL-Scores zu identifizieren, d.h. wie groß der Einfluss von Alter, Geschlecht und Krankheitsaktivität auf die Angioödem-bedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität war. Es zeigte sich, dass das Geschlecht ($p < 0,05$) und die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität der Patienten ($p < 0,001$) einen signifikanten Einfluss auf die AE-QoL-Ergebnisse haben (Frauen und Patienten mit einer höheren Krankheitsaktivität zeigten einen höheren AE-QoL-Gesamtscore). Betrachtet man die AEQoL-Ergebnisse der einzelnen Dimensionen, zeigt sich, dass die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität einen Einfluss auf alle Dimensionsscores im untersuchten Kollektiv hatte (Funktionsfähigkeit: $p < 0,001$, Müdigkeit/ Gemütszustand: $p < 0,001$, Ängste/ Scham: $p < 0,005$, Ernährung: $p < 0,05$), wobei das Geschlecht lediglich Einfluss auf die Dimension Müdigkeit/Gemütszustand ($p < 0,05$) hatte. Das Alter zeigte weder einen Einfluss auf den AEQoL-Gesamtscore noch auf die einzelnen Dimensionsscores.

3.5 Merkmale des finalen AE-QoL

Der AE-QoL ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument, das die Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen mit 17 Fragen aus 4 Dimensionen erfasst. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die letzten vier Wochen und sind in der Regel in fünf Minuten durch Patienten ausfüllbar (Abb. 3.7).

Abb. 3.7: Merkmale des finalen AE-QoL

	AE-QoL
Jahr der Entwicklung	2012
Einsatz Fachbereich	Dermatologie: Angioödem-Patienten (krankheitsspezifisch)
Zeit der Bearbeitung durch Patienten	5 min
Bezugszeitraum (Recall-Periode)	4 Wochen
Anzahl Dimensionen	4
Anzahl Items (Fragen)	17
Erreichbare Gesamtpunktzahl	0-100
Interpretation der erreichten Gesamtpunktzahl	Je höher die Gesamtpunktzahl, desto größer sind die Einschränkungen der QoL. Die Punktzahl zeigt die Prozentzahl des maximal erreichbaren Scores an.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Entwicklungs- und Validierungsprozess des weltweit ersten krankheitsspezifischen Fragebogens (Patient Reported Outcome-Instrument) zur Erfassung der angioödembezogenen Lebensqualitätseinschränkung von Betroffenen mit rezidivierenden Angioödem, den Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL).

4.1 Zielsetzung

PRO-Instrumente können messen, wie Patienten mit den Auswirkungen von Krankheiten auf das Leben zurechtkommen, wie sie sich fühlen, wie verschiedene Aspekte des täglichen Lebens durch die Symptome beeinträchtigt werden (1). Generische Instrumente wie der SF-36 sind für viele Erkrankungen zu allgemein aufgebaut, als dass sie die mit ihnen einhergehende Lebensqualitätseinschränkung mit höherer Genauigkeit erfassen könnten. Krankheitsspezifische Lebensqualitäts-Instrumente beinhalten auf die Krankheit abgestimmte Fragen und sind daher besser geeignet, das tatsächliche Ausmaß der Lebensqualitätsbeeinträchtigung als auch Veränderungen über die Zeit zu erfassen (1). Der DLQI ist ein in der Dermatologie gebräuchlicher Fragebogen, der 1994 aufgrund der Aussagen von 120 Patienten mit 33 verschiedenen Diagnosen entwickelt wurde (49). Eine Angioödem- oder Urtikaria-Diagnose war allerdings nicht vertreten. Der speziell für Urtikaria-Patienten entwickelte und 2005 publizierte CU-Q2oL berücksichtigt die Auswirkungen von Angioödem bei Urtikaria-Patienten nicht ausreichend. Patienten, die an chronischen Erkrankungen mit plötzlichem Auftreten von Symptomen leiden, wie etwa bei rezidivierenden Angioödem, Asthma oder Epilepsie, leben mit der Unvorhersehbarkeit der Symptome und der damit verbundenen Auswirkungen auf ihre Lebensqualität (1). Hinzu kommt, dass es bei diesen Erkrankungen zu lebensbedrohlichen Verläufen kommen kann. Angioödem sind wiederkehrende Schwellungen, die unregelmäßig und unvorhersagbar auftreten, Tage anhalten können, sich an nach außen sichtbaren Hautarealen - wie z. B. im Gesicht – manifestieren können, aber auch im Bereich der oberen Atemwege mit der potentiellen Gefahr eines Erstickungstodes (2). Für die Patienten verursachen rezidivierende Angioödem unter anderem deswegen eine oft erhebliche Krankheitslast, die bislang allerdings nicht

krankheitsspezifisch und standardisiert erfasst werden konnte. Unser Ziel war es daher, den weltweit ersten Fragebogen zu entwickeln und zu validieren, der die HRQoL bei Patienten mit rezidivierenden Angioödemen spezifisch messen kann.

4.2 Item generation

Bei der Item generation ging es darum, Fragen zu entwickeln, die spezifisch auf Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen abgestimmt sind. Um dies zu erreichen, waren Angaben zu subjektiven und individuellen Beeinträchtigungen von Betroffenen notwendig und wurden berücksichtigt, indem Patienten im Rahmen halbstrukturierter Interviews, im Pretest sowie im Rahmen der Impactanalyse eingebunden wurden. Darüber hinaus waren Angioödemexperten an der Entwicklung der Fragen beteiligt. Im Ergebnis berücksichtigt der AE-QoL z. B. Themen wie den Einfluss der wiederkehrenden Angioödeme auf den Schlaf, was beim generischen SF-36 unberücksichtigt bleibt. Auf der anderen Seite werden im AE-QoL, anders als z.B. beim DLQI, Mobilitätseinschränkungen nicht explizit adressiert, da diese für Angioödempatienten eine geringere Rolle zu spielen scheinen.

4.3 Item reduction

Die Ergebnisse der Impactanalyse und der explorativen Faktorenanalyse ergaben eine Fragenreduktion von 29 auf 19 Fragen und eine vierdimensionale Struktur des AE-QoL. Nach Expertenentscheid wurden weitere 2 Fragen aussortiert, sodass der finale AE-QoL 17 Fragen beinhaltet. Im Vergleich zu anderen Instrumenten, wie etwa dem DLQI (49), der lediglich 10 Fragen beinhaltet, und dem SF-36 (47), lassen sich mit dem AE-QoL differenziertere, krankheitsspezifische Angaben machen, sodass die Lebensqualität besser erfasst werden kann als mit generischen Messinstrumenten. Die Fragenanzahl liegt mit 17 Fragen ausgewogen zwischen den beiden Messinstrumenten und lässt sich zeitlich gut und allein bewältigen. Die vier Dimensionen des AE-QoL (Funktionsfähigkeit, Müdigkeit/ Gemütszustand, Ängste/ Scham, Ernährung) konnten 69,5% der Gesamtvarianz erklären.

4.4 Recall-Periode

Für den AE-QoL wurde eine Recall-Periode von vier Wochen definiert. Im Allgemeinen ist es ratsam (55), eine Recall-Periode zu wählen, die so kurz wie möglich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten und Recall-Bias zu minimieren (55), allerdings werden bei Erkrankungen mit selteneren, aber schwereren Schüben – wie es etwa beim Angioödem der Fall sein kann – längere Recall-Perioden gewählt (56). Der DLQI gibt einen Bezugszeitraum von 1 Woche an, der SF-36 von 4 Wochen. Da rezidivierende Angioödeme nicht dauerhaft vorhanden sind, sondern unvorhersehbar und oftmals nur in größeren Abständen auftreten, wurde für den AE-QoL ein Bezugszeitraum von vier Wochen definiert, der, basierend auf der Erfahrung wie oft Angioödeme bei den Betroffenen im Mittel auftreten, eine Balance aus nicht zu kurz und nicht zu lang darstellt. Unsere Entscheidung für den 4-wöchigen Bezugszeitraum wird durch andere etablierte, die HRQoL-messende Instrumente wie der SF-36, unterstützt, die die gleiche Recall-Periode erfolgreich anwenden (1).

4.5 Validierungsprozess

4.5.1 Konvergenzvalidität.

Die Konvergenzvalidität des AE-QoL wurde anhand der Korrelation seiner Scores zu denen des DLQI und des SF-36 geprüft. Da es sich bei beiden um Lebensqualitätsinstrumente handelt, haben wir zwar eine Korrelation erwartet, allerdings keine sehr hohe, da es sich beim DLQI und beim SF-36 um generische Messinstrumente handelt, und nicht um krankheitsspezifische. Erwartungsgemäß war die Übereinstimmung mit der physischen Summenskala des SF-36 gering ($r = -0,235$, $p < 0,05$), aber trotzdem signifikant. Die Übereinstimmung mit der mentalen Summenskala erwies sich hingegen als hoch ($r = -0,680$, $p < 0,001$). Die Dimension „Funktionsfähigkeit“ korrelierte mit allen SF-36-Dimensionen. Die Dimension „Ernährung“ korrelierte am wenigsten mit den Scores des SF-36, was daran liegt, dass der SF-36 „Ernährung“ nicht berücksichtigt. Ähnliche Korrelationen mit den Dimensionen des SF-36 wurden vom CU-Q2oL berichtet, einem für Urtikaria-Patienten krankheitsspezifischen Messinstrument zur Erfassung der HRQoL (44). Da es sich beim DLQI zwar um ein generisches Tool handelt, dieses aber wie der AE-QoL auch die HRQoL misst und gleichzeitig für Erkrankungen mit dermatologischen Symptomen entwickelt wurde, haben wir eine hohe Korrelation mit dem AE-QoL erwartet. Tatsächlich zeigte sich eine starke Korrelation des Gesamtscores des DLQI mit dem des AE-QoL ($r = 0,535$, $p < 0,0001$), als auch der gesamten DLQI-Dimensionen mit dem AE-QoL-Gesamtscore. Die Dimension „Funktionsfähigkeit“ des AE-QoL korrelierte, nach dem Gesamtscore, am stärksten mit allen Dimensionen des DLQI, wobei sich bei „Symptome und Gefühle“ keine Korrelation zeigte.

4.5.2 Known-groups-Validität.

Mit der Known-groups-Validität konnten wir erwartungsgemäß zeigen, dass je höher die Krankheitsaktivität oder die von den Patienten selbst eingeschätzte Beeinträchtigung der Lebensqualität ist, desto höher ist der Gesamtscore des AE-QoL und die damit verbundene Beeinträchtigung der Lebensqualität. So hatten Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität oder (selbsteingeschätzter) Lebensqualitätsbeeinträchtigung signifikante Unterschiede in den AE-QoL-Gesamtscores. Beim CU-Q2oL wurde die Known-groups-Validität nicht gemessen.

4.5.3 Interne Konsistenz.

Für die vier Dimensionen des AE-QoL wurde die interne Konsistenz durch die Bestimmung des Cronbachs Alpha-Koeffizienten überprüft, für welchen ein Mindestwert von 0,7 gefordert wird (40). Hierbei wurden jeweils für alle Dimensionen als auch für den Gesamtscore Cronbachs Alpha-Koeffizienten von $>0,8$ gemessen, was für eine exzellente interne Konsistenz spricht. Diese Daten sprechen dafür, dass der AE-QoL sowohl als Profil- als auch als Indexinstrument eingesetzt werden kann.

4.5.4 Test-Retest-Reliabilität.

Die Ergebnisse der Wiederholungsmessung korrelierten mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von $r=0,83$ für den Gesamtscore signifikant mit der Vormessung. Dieser lag über dem geforderten Wert von $>0,7$, um eine gute Reproduzierbarkeit darzustellen (43). Gleiches gilt für die einzelnen AE-QoL-Dimensionen. Einzige Ausnahme ist die Dimension Müdigkeit/ Gemütszustand, für die der Grenzwert von $0,7$ knapp verfehlt wurde. Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten des DLQI lagen nach 7-10 Tagen im Bereich von $0,95-0,99$ (49), auch hier war der Koeffizient bei der Wiederholungstestung für den Gesamtscore größer als für die einzelnen Dimensionen. Vergleichbare Werte erzielte der krankheitsspezifische CU-Q2oL-Fragebogen. Insgesamt kann die Test-Retest-Reliabilität des AE-QoL als gut eingeschätzt werden.

4.5.5 Multiple lineare Regression.

Im finalen Schritt des Validierungsprozess, der Regressionsanalyse, zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf den AE-QoL-Gesamtscore, jedoch aber beeinflusste das Geschlecht die Dimension Müdigkeit/ Gemütszustand und die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität alle Dimensionsscores. In den Validierungsstudien des SF-36, des DLQI und des CU-Q2oL wurden keine Einflussfaktoren auf die Gesamtscores untersucht. Da es sich aber bei rezidivierenden Angioödemem um ein schubhaftes Krankheitsgeschehen handelt, mit stark variierenden Angioödemfrequenzen (siehe dazu Kapitel 1.1), sahen sowohl Patienten als auch Angioödemexperten in der Krankheitsaktivität einen potenziellen Einflussfaktor für das Ausmaß der Lebensqualitätseinschränkung.

4.6 Limitationen

Der Vergleich mit anderen Validierungsstudien zeigt, dass die Stichprobe in der vorliegenden Studie begrenzt war (n=110): die Medical Outcome Studie zum SF-36 schloss 2471 Patienten aus unterschiedlichen Gesundheitseinrichtungen ein (47), der DLQI 120 Patienten (49). In einer Studie von Floyd und Wldaman (59) wurde nachgewiesen, dass die Mindestanzahl der Patienten für eine Faktorenanalyse fünf Patienten pro Item betragen sollte (59). Da im Rahmen der Item reduction nach Impact-Analyse 19 Items vorhanden waren (Vergleiche hierzu Kapitel 3.3.1.) und zur Faktorenanalyse herangezogen wurden, kann die Stichprobe von n=110 für die Faktoranalyse als ausreichend betrachtet werden (1).

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass die eingeschlossenen Patienten nur aus zwei spezialisierten Zentren rekrutiert wurden. Patienten aus der Primär- und Sekundärversorgung wurden nicht eingeschlossen (1). Zudem handelt sich auch nur um in Deutschland lebende Patienten. Inwieweit der AE-QoL auch in anderen Populationen valide und reliable Ergebnisse erzielen kann, war unklar. Inzwischen ist der AE-QoL jedoch bereits in >25 Sprachen übersetzt worden, in einigen Fällen mit anschließender Validierungsstudie (60).

Eine weitere Limitation dieser Arbeit stellt die fehlende Untersuchung der Responsivität und der Minimal Clinically Important Difference (MCID) dar (1). Ein Fragebogen wie der AE-QoL sollte in der Lage sein z. B. durch Therapie bedingte Veränderungen der Lebensqualität zu erfassen. Weller et al. haben diese Limitation im Verlauf aufgegriffen und die Veränderungssensitivität des AE-QoL als auch die Charakterisierung der MCID untersucht und 2016 publiziert (61). Die MCID bezeichnet die kleinste vom Patienten als klinisch relevant wahrgenommene Veränderung eines Scores, z.B. unter einer neuen Therapie (62). Die MCID der AE-QoL-Gesamtscores konnte als sechs Punkte ermittelt werden. Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass der AE-QoL ein geeignetes Messinstrument ist, um Veränderungen in der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit rezidivierenden Angioödemen zu erfassen (61).

Des Weiteren wurden in unserer Studie nur erwachsene Personen eingeschlossen. Kinder und Jugendliche wurden von der Entwicklung ausgeschlossen. Aus dem Grund ist der AE-QoL bisher nur für Erwachsene validiert (1).

In unserer Studie schlossen wir drei Patientengruppen ein, die an wiederkehrenden Angioödemen litten (Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria mit wiederkehrenden Angioödemen und Quaddeln, Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen ohne begleitende Quaddelbildung, Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen aufgrund eines absoluten oder funktionellen C1-INH-Mangels). Die Auswahl der Fragen nach der Impactanalyse und Explorativen Faktoranalyse war für diese drei Gruppen abgestimmt. Ob diese Auswahl in allen drei Patientengruppen gleich ausgefallen wäre, wenn diese für jede Gruppe einzeln durchgeführt worden wäre, ist unklar. Die Fallzahlen für eine aussagekräftige Subgruppenanalyse, v. a. für das HAE, waren nicht ausreichend.

4.7 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte AE-QoL der erste Fragebogen weltweit, der die Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit rezidivierenden Angioödemen spezifisch messen kann. Er ist ein valides und reliables Messinstrument und kann dabei helfen, die Krankheitssituation von Angioödempatienten bzw. die Auswirkung rezidivierender Angioödeme auf das Leben der Patienten besser zu verstehen, standardisiert zu dokumentieren und Veränderungen im Verlauf besser zu erfassen. In der Betreuung von Angioödempatienten findet der AE-QoL seit seiner Veröffentlichung breite Anwendung, wurde inzwischen in diverse Sprachen übersetzt und linguistisch validiert (60) sowie in zahlreichen Studien erfolgreich eingesetzt (63-68).

5 Literaturverzeichnis

1. 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* **67**, 1289-1298 (2012).
2. Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Biedermann, T., Greve, J., Hartmann, K., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Maurer, M., Ott, H., Schauf, L., Staubach, P., Wedi, B. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. S1-Guideline of the German Society for Angioedema (DGA), German Society for Internal Medicine (DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (DGHNO), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (DGKJ), German Dermatological Society (DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), German Association of ENT Surgeons (BVHNO) and the German HAE Patient Association (HAE-SHG). . *Allergo J Int* **28**, 16–29 (2019).
3. Banerji, A. & Sheffer, A.L. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc* **30**, 11-16 (2009).
4. Kaplan, A.P. & Greaves, M.W. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* **53**, 373-388; quiz 389-392 (2005).
5. Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A., Bas, M., Bernstein, J.A., Bork, K., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A., Kaplan, A.P., Riedl, M.A., Triggiani, M., Zanichelli, A., Zuraw, B. & EAACI, H.u.t.p.o. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* **69**, 602-616 (2014).
6. Bork, K. & Ressel, N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* **29**, 235-238 (2003).
7. Hahn, J., Hoffmann, T.K., Bock, B., Nordmann-Kleiner, M., Trainotti, S. & Greve, J. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int* **114**, 489-496 (2017).
8. Farkas, H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* **6**, 18 (2010).
9. Bowen, T., Cicardi, M., Farkas, H., Bork, K., Longhurst, H.J., Zuraw, B., Aygoeren-Pursun, E., Craig, T., Binkley, K., Hebert, J., Ritchie, B., Bouillet, L., Betschel, S., Cogar, D., Dean, J., Devaraj, R., Hamed, A., Kamra, P., Keith, P.K., Lacuesta, G., Leith, E., Lyons, H., Mace, S., Mako, B., Neurath, D., Poon, M.C., Rivard, G.E., Schellenberg, R., Rowan, D., Rowe, A., Stark, D., Sur, S., Tsai, E., Warrington, R., Wasserman, S., Ameratunga, R., Bernstein, J., Bjorkander, J., Brosz, K., Brosz, J., Bygum, A., Caballero, T., Frank, M., Fust, G., Harmat, G., Kanani, A., Kreuz, W., Levi, M., Li, H., Martinez-Saguer, I., Moldovan, D., Nagy, I., Nielsen, E.W., Nordenfelt, P., Reshef, A., Rusicke, E., Smith-Foltz, S., Spath, P., Varga, L. & Xiang, Z.Y. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* **6**, 24 (2010).
10. Quincke, H. Über akutes umschriebenes Hautödem. . *Monatshfte Prakt Dermatol* **1**, 129–131 (1882).
11. Osler, W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* **95**, 362–367 (1888).
12. Lang, D.M., Aberer, W., Bernstein, J.A., Chng, H.H., Grumach, A.S., Hide, M., Maurer, M., Weber, R. & Zuraw, B. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* **109**, 395-402 (2012).

13. Buttgereit, T. & Maurer, M. Classification and pathophysiology of angioedema. *Hautarzt* **70**, 84-91 (2019).
14. Spickett, G. Urticaria and angioedema. *J R Coll Physicians Edinb* **44**, 50-54 (2014).
15. Bork, K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int* **107**, 408-414 (2010).
16. Bork, K., Meng, G., Staubach, P. & Hardt, J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* **119**, 267-274 (2006).
17. Bork, K., Wulff, K., Hardt, J., Witzke, G. & Staubach, P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* **124**, 129-134 (2009).
18. Dewald, G. & Bork, K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* **343**, 1286-1289 (2006).
19. Bafunno, V., Firinu, D., D'Apolito, M., Cordisco, G., Loffredo, S., Leccese, A., Bova, M., Barca, M.P., Santacroce, R., Cicardi, M., Del Giacco, S. & Margaglione, M. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* **141**, 1009-1017 (2018).
20. Bork, K., Wulff, K., Steinmuller-Magin, L., Braenne, I., Staubach-Renz, P., Witzke, G. & Hardt, J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* **73**, 442-450 (2018).
21. Maurer, M. & Magerl, M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J Dtsch Dermatol Ges* **8**, 663-672 (2010).
22. Papadopoulou-Alataki, E. Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **10**, 20-25 (2010).
23. Bindke, G., Schorling, K., Wieczorek, D., Kapp, A. & Wedi, B. [Gender aspects in angioedema]. *Hautarzt* **70**, 92-100 (2019).
24. Bouillet, L., Longhurst, H., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bucher, C., Bygum, A., Caballero, T., Drouet, C., Farkas, H., Massot, C., Nielsen, E.W., Ponard, D. & Cicardi, M. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* **199**, 484 e481-484 (2008).
25. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Canonica, G.W., Church, M.K., Ensina, L.F., Gimenez-Arnau, A., Godse, K., Goncalo, M., Grattan, C., Hebert, J., Hide, M., Kaplan, A., Kapp, A., Abdul Latiff, A.H., Mathelier-Fusade, P., Metz, M., Nast, A., Saini, S.S., Sanchez-Borges, M., Schmid-Grendelmeier, P., Simons, F.E., Staubach, P., Sussman, G., Toubi, E., Vena, G.A., Wedi, B., Zhu, X.J., Maurer, M., European Academy of, A., Clinical, I., Global, A., Asthma European, N., European Dermatology, F. & World Allergy, O. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* **69**, 868-887 (2014).
26. Maurer, M., Grabbe, J. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie *Deutsches Ärzteblatt* **107(25)**, 458-466 (2008).
27. Maurer, M., Houghton, K., Guillet, G., Kasujee, I., Labrador, M., Marsland, A., McBride, D., Rossi, O., Stull, D.E., Valesco, M., Chapman-Rothe, N. Quality of life and presence of angioedema among patients with chronic urticaria in Europe: longitudinal findings from the worldwide prospective observational AWARE study. . 26. *EADV Congress Genf, Schweiz* (2017).

28. Maurer, M., Weller, K., Bindslev-Jensen, C., Gimenez-Arnau, A., Bousquet, P.J., Bousquet, J., Canonica, G.W., Church, M.K., Godse, K.V., Grattan, C.E., Greaves, M.W., Hide, M., Kalogeromitros, D., Kaplan, A.P., Saini, S.S., Zhu, X.J. & Zuberbier, T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* **66**, 317-330 (2011).
29. Zuberbier, T. & Maurer, M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* **87**, 196-205 (2007).
30. Weller, K., Altrichter, S., Ardelean, E., Krause, K., Magerl, M., Metz, M., Siebenhaar, F. & Maurer, M. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. *Hautarzt* **61**, 750-757 (2010).
31. Zuberbier, T., Staubach, P., Weller, K., Maurer, M. Diagnose und Therapie der chronischen Urtikaria. VNR: 2760909008447650013 (2019).
32. Wernersson, S. & Pejler, G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* **14**, 478-494 (2014).
33. Kolkhir, P., Church, M.K., Weller, K., Metz, M., Schmetzer, O. & Maurer, M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* **139**, 1772-1781 e1771 (2017).
34. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Abdul Latiff, AH., Baker, D., Ballmer-Weber, B., Bernstein, J.A., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Buense Bedrikow, R., Canonica, GW., Church, MK., Craig, T., Danilycheva, IV., Dressler, C., Felipe Ensina, L., Giménez-Arnau, A., Godse, K., Goncalo, M., Grattan, C., Hebert, J., Hide, M., Kaplan, A., Kapp, A., Katelaris, CH., Kocatürk, E., Kulthanan, K., Larenas-Linnemann, D., Leslie, TA., Magerl, M., Mathelier-Fusade, P., Meshkova, RY., Metz, M., Nast, A., Nettis, E., Oude-Elberink, H., Rosumeck, S., Saini, SS., Sánchez-Borges, M., Schmid-Grendelmeier, P., Staubach, P., Sussman, G., Toubi, E., Vena, GA., Vestergaard, C., Wedi, B., Werner, RN., Zhao, Z., Maurer, M., Brehler, R., Brockow, K., Fluhr, J., Grabbe, J., Hamelmann, E., Hartmann, K., Jakob, T., Merk, H., Ollert, M., Ott, H., Reese, I., Rueff, F., Werfel, T. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-Leitlinie für die Definition, Klassifikation, Diagnose und das Management der Urtikaria — konsentierter, deutschsprachige Übersetzung. *Allergo J* **27**, 41-69 (2018).
35. Dressler, C., Rosumeck, S., Werner, R.N., Magerl, M., Metz, M., Maurer, M., Nast, A. & Zuberbier, T. Executive summary of the methods report for 'The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update'. *Allergy* **73**, 1145-1146 (2018).
36. Frigas, E. & Park, M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* **26**, 739-751 (2006).
37. Zingale, L.C., Beltrami, L., Zanichelli, A., Maggioni, L., Pappalardo, E., Cicardi, B. & Cicardi, M. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* **175**, 1065-1070 (2006).
38. World Health Organization. Division of Mental Health and Prevention of - Substance Abuse. (1997). WHOQOL : measuring quality of life. World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63482>
39. Benz, W., Graml, H. *Das Zwanzigste Jahrhundert III.*, (Fischer Taschenbuchverlag, 1992).
40. Augustin, M., Amon, U., Bullinger, M., Gieler, U. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom* **1**, 76-82 (2000).
41. Bullinger, M. & Hasford, J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* **12**, 91S-105S (1991).

42. Martinez-Martin, P. What is quality of life and how do we measure it? Relevance to Parkinson's disease and movement disorders. *Mov Disord* **32**, 382-392 (2017).
43. Baiardini, I., Bousquet, P.J., Brzoza, Z., Canonica, G.W., Compalati, E., Fiocchi, A., Fokkens, W., van Wijk, R.G., La Grutta, S., Lombardi, C., Maurer, M., Pinto, A.M., Ridolo, E., Senna, G.E., Terreehorst, I., Bom, A.T., Bousquet, J., Zuberbier, T., Braido, F., Global, A. & Asthma European, N. 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* **65**, 290-295 (2010).
44. Baiardini, I., Pasquali, M., Braido, F., Fumagalli, F., Guerra, L., Compalati, E., Braga, M., Lombardi, C., Fassio, O. & Canonica, G.W. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* **60**, 1073-1078 (2005).
45. Neugebauer, E., Troidl, H., Wood-Dauphinee, S., Bullinger, M. . Quality-of-life assessment in surgery. *Theor Surg* **6**, 121–122 (1991).
46. Kocaturk, E., Weller, K., Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kalogeromitros, D. & Maurer, M. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* **92**, 419-425 (2012).
47. Ware, J.E., Jr. & Sherbourne, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* **30**, 473-483 (1992).
48. Yarlac, A.S., White, M.K., Yang, M., Saris-Baglana, R.N., Bech, P.G. & Christensen, T. Measuring the health status burden in hemodialysis patients using the SF-36(R) health survey. *Qual Life Res* **20**, 383-389 (2011).
49. Finlay, A.Y. & Khan, G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* **19**, 210-216 (1994).
50. Mlynek, A., Magerl, M., Hanna, M., Lhachimi, S., Baiardini, I., Canonica, G.W., Brzoza, Z., Kasperska-Zajac, A., Rogala, B., Zalewska-Janowska, A., Zuberbier, T. & Maurer, M. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* **64**, 927-936 (2009).
51. Basra, M.K., Fenech, R., Gatt, R.M., Salek, M.S. & Finlay, A.Y. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* **159**, 997-1035 (2008).
52. Le Cleach, L., Chassany, O., Levy, A., Wolkenstein, P. & Chosidow, O. Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials. *Dermatology* **216**, 46-55 (2008).
53. Lumry, W.R., Castaldo, A.J., Vernon, M.K., Blaustein, M.B., Wilson, D.A. & Horn, P.T. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* **31**, 407-414 (2010).
54. Juniper, E.F., Guyatt, G.H., Streiner, D.L. & King, D.R. Clinical impact versus factor analysis for quality of life questionnaire construction. *J Clin Epidemiol* **50**, 233-238 (1997).
55. U.S. Department of Health and Human Services, FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services, FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services, FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical

- product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* **4**, 79 (2006).
56. Patrick, D.L., Burke, L.B., Gwaltney, C.J., Leidy, N.K., Martin, M.L., 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* **14**, 978-988 (2011).
 57. Panesar, S.S., Javad, S., de Silva, D., Nwaru, B.I., Hickstein, L., Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilo, M.B., Cardona, V., Dubois, A.E., Dunn Galvin, A., Eigenmann, P., Fernandez-Rivas, M., Halcken, S., Lack, G., Niggemann, B., Santos, A.F., Vlieg-Boerstra, B.J., Zolkipli, Z.Q., Sheikh, A., EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* **68**, 1353-1361 (2013).
 58. 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* **68**, 1185-1192 (2013).
 59. Floyd, F. & Wldaman, K. Factor analysis in the development and refinement of clinical assessment instruments. *Psychol Assess* **7**, 286-299. (1995).
 60. Kulthanan, K., Chularojanamontri, L., Rujitharanawong, C., Weerasubpong, P., Maurer, M. & Weller, K. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes* **17**, 160 (2019).
 61. Weller, K., Magerl, M., Peveling-Oberhag, A., Martus, P., Staubach, P. & Maurer, M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* **71**, 1203-1209 (2016).
 62. McGlothlin, A.E. & Lewis, R.J. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA* **312**, 1342-1343 (2014).
 63. Aygoren-Pursun, E., Bygum, A., Grivcheva-Panovska, V., Magerl, M., Graff, J., Steiner, U.C., Fain, O., Huissoon, A., Kinaciyan, T., Farkas, H., Leonart, R., Longhurst, H.J., Rae, W., Triggiani, M., Aberer, W., Cancian, M., Zanichelli, A., Smith, W.B., Baeza, M.L., Du-Thanh, A., Gompels, M., Gonzalez-Quevedo, T., Greve, J., Guilarte, M., Katelaris, C., Dobo, S., Cornpropst, M., Clemons, D., Fang, L., Collis, P., Sheridan, W., Maurer, M. & Cicardi, M. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* **379**, 352-362 (2018).
 64. Banerji, A., Riedl, M.A., Bernstein, J.A., Cicardi, M., Longhurst, H.J., Zuraw, B.L., Busse, P.J., Anderson, J., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Davis-Lorton, M., Zanichelli, A., Li, H.H., Craig, T., Jacobs, J., Johnston, D.T., Shapiro, R., Yang, W.H., Lumry, W.R., Manning, M.E., Schwartz, L.B., Shennak, M., Soteres, D., Zaragoza-Urdaz, R.H., Gierer, S., Smith, A.M., Tachdjian, R., Wedner, H.J., Hebert, J., Rehman, S.M., Staubach, P., Schranz, J., Baptista, J., Nothaft, W., Maurer, M. & Investigators, H. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **320**, 2108-2121 (2018).
 65. Riedl, M.A., Aygoren-Pursun, E., Baker, J., Farkas, H., Anderson, J., Bernstein, J.A., Bouillet, L., Busse, P., Manning, M., Magerl, M., Gompels, M., Huissoon, A.P., Longhurst, H., Lumry, W., Ritchie, B., Shapiro, R., Soteres, D., Banerji, A., Cancian, M., Johnston, D.T., Craig, T.J., Launay, D., Li, H.H., Liebhaber, M., Nickel, T., Offenberger, J., Rae, W., Schrijvers, R., Triggiani, M., Wedner, H.J., Dobo, S., Cornpropst, M., Clemons, D., Fang, L., Collis, P., Sheridan, W.P. &

- Maurer, M. Evaluation of avoralstat, an oral kallikrein inhibitor, in a Phase 3 hereditary angioedema prophylaxis trial: The OPuS-2 study. *Allergy* **73**, 1871-1880 (2018).
66. Staubach, P., Metz, M., Chapman-Rothe, N., Sieder, C., Brautigam, M., Maurer, M. & Weller, K. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy* **73**, 576-584 (2018).
67. Maurer, M., Staubach, P., Raap, U., Richter-Huhn, G., Bauer, A., Rueff, F., Jakob, T., Yazdi, A.S., Mahler, V., Wagner, N., Lippert, U., Hillen, U., Schwinn, A., Pawlak, M., Behnke, N., Chaouche, K. & Chapman-Rothe, N. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy* **47**, 684-692 (2017).
68. Weller, K., Maurer, M., Fridman, M., Supina, D., Schranz, J. & Magerl, M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc* **38**, 143-151 (2017).

6 Eidesstattliche Versicherung/ Anteilserklärung

„Ich, Noha Tohme, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Entwicklung eines PRO-Instruments zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit wiederkehrenden Angioödem/ Development of a PRO instrument to assess the quality of life in patients with recurrent angioedema“ 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Noha Tohme hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: 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 Oct;67(10):1289-98. doi: 10.1111/all.12007. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22913638. (1)

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Planung und Vorbereitung der Studie, Patientenrekrutierung, Studiendurchführung, Betreuung der Patienten, Erhebung der Studiendaten, Dateneingabe, Datenpflege, Vorbereitung der statistischen Auswertung, Mitwirkung bei der Dateninterpretation, Mitwirkung bei der Erstellung des Manuskripts, kritische Revision des Manuskripts, Erteilung der Zustimmung zur Veröffentlichung

Publikation 2: 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 Sep;68(9):1185-92. doi: 10.1111/all.12209. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23919330 (58).

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Planung und Vorbereitung der Studie, Patientenrekrutierung, Studiendurchführung, Betreuung der Patienten, Erhebung der Studiendaten, Dateneingabe, Datenpflege, Vorbereitung der statistischen Auswertung, Mitwirkung bei der Dateninterpretation, Mitwirkung bei der Erstellung des Manuskripts, kritische Revision des Manuskripts, Erteilung der Zustimmung zur Veröffentlichung

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7 Lebenslauf

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

8 Publikationsliste

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 Oct;67(10):1289-98. doi: 10.1111/all.12007. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22913638 (1).

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 Sep;68(9):1185-92. doi: 10.1111/all.12209. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23919330 (58).

9 Danksagung

Ich war noch im Studium, als ich nach einem Thema für eine Doktorarbeit suchte. In meinem Besuch in der Arbeitsgruppe Maurer lernte ich PD Dr. Karsten Weller kennen, der mich mit seiner freundlichen und ruhigen, vertrauenserweckenden Art und Weise sofort dazu brachte, mit ihm zusammen zu arbeiten. Vom Tag der Überlassung des Themas an bis zur fortwährenden Betreuung heute gilt ihm mein ganz besonderer und höchster Dank. Danke für die stets zuverlässige und enge Zusammenarbeit, für die Motivation und Geduld. PD Dr. Weller hatte für jede Frage ein Ohr und für jedes Problem eine Lösung. Auch nach so vielen Jahren ist er verständnisvoll und nicht abgeneigt, mich in der Fertigstellung dieser Arbeit zu betreuen.

Weiter möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe Maurer für die freundschaftliche und gute Zusammenarbeit danken. Ich bedanke mich bei den Studienschwestern Nikki Rooks und Hesna Gözlükaya für alle Tipps und Tricks, die Motivation und den Einsatz zum Gelingen dieser Arbeit.

Aus meinem Freundeskreis bedanke ich mich bei meinen besten Freundinnen Dr. med. Franziska Ewest, Julia Zimmermanns und Dr. med. Thao Le für die Motivation und den Zuspruch. Ich bin dankbar, euch zu kennen.

Meine Familie ist mein Halt und mein endloses Glück. Meinem verstorbenen Vater widme ich diese Arbeit.