

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

DISSERTATION

**Entwicklung und Validierung des Mastozytose-Kontroll-Tests (MCT) –  
ein Fragebogen zur Erfassung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit  
Mastozytose**

**Development and validation of the Mastocytosis Control Test (MCT) –  
a questionnaire to assess disease control in patients with mastocytosis**

---

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Senan Sofi

Datum der Promotion: 03.03.2023



# Inhaltverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis.....	6
II.	Tabellenverzeichnis.....	7
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	8
1	Zusammenfassung.....	9
2	Abstract.....	10
3	Einleitung.....	11
3.1	Mastzelle.....	11
3.2	Mastozytose.....	13
3.2.1	Epidemiologie.....	13
3.2.2	Pathogenese.....	14
3.2.3	Klassifikation und Klinik.....	15
3.2.4	Die kutane Mastozytose.....	17
3.2.5	Die systemische Mastozytose.....	19
3.2.5.1	Die indolente systemische Mastozytose (ISM).....	19
3.2.5.2	Die ‚smoldering‘ sytemische Mastozytose (SSM).....	20
3.2.5.3	Die isolierte Knochenmarksmastozytose (BMM).....	20
3.2.5.4	Die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN).....	21
3.2.5.5	Die aggressive systemische Mastozytose (ASM).....	21
3.2.5.6	Die Mastzelleukämie (MCL).....	22
3.2.5.7	Das Mastzellsarkom (MCS).....	23
3.2.6	Klinische Symptome.....	23
3.2.7	Diagnostik.....	25
3.2.7.1	Diagnostik der kutanen Mastozytose.....	25
3.2.7.2	Diagnostik der systemischen Mastozytose.....	27
3.2.8	Differentialdiagnostik.....	32
3.2.9	Therapie.....	32
3.3	Fragestellung.....	35
4	Material und Methode.....	38
4.1	Itemgenerierung.....	38
4.1.1	Datensammlung bei der vorläufigen Itemgenerierung.....	39
4.2	Itemreduktion.....	40
4.2.1	Impactanalyse.....	41
4.3	Validierungsphase.....	41

4.3.1	Datensammlung und Validierung .....	41
4.3.2	Reliabilität .....	42
4.3.2.1	Interne Konsistenz.....	42
4.3.2.2	Retest-Reliabilität .....	43
4.3.3	Validität .....	44
4.3.3.1	Interne und externe Validität .....	44
4.3.3.2	Konstruktvalidität .....	44
4.3.3.3	Kriteriumsvalidität .....	46
4.3.3.4	Inhaltsvalidität.....	47
4.3.4	ROC-Analyse .....	47
4.3.5	Gesamtscore-Ermittlung .....	48
4.3.6	Multiple lineare Regressionsanalyse .....	49
4.4	Statistik Software .....	49
5	Ergebnisse .....	49
5.1	Itemgenerierung .....	49
5.2	Itemreduktion .....	50
5.2.1	Datensammlung bei der Itemreduktion .....	50
5.2.2	Impactanalyse.....	51
5.2.3	Face validity durch Expertengruppe .....	52
5.3	Validierungsphase.....	55
5.3.1	Daten Validierungsphase.....	55
5.3.2	Reliabilität .....	55
5.3.2.1	Interne Konsistenz.....	55
5.3.2.2	Retest-Reliabilität .....	55
5.3.3	Validität .....	56
5.3.3.1	Konstruktvalidität .....	56
5.3.3.2	Kriteriumsvalidität .....	58
5.3.3.3	Inhaltsvalidität.....	59
5.3.4	Multiple lineare Regressionsanalyse .....	59
5.3.5	ROC-Analyse .....	60
5.4	Ergebnisse des MCTs.....	62
6	Diskussion .....	64
7	Literaturverzeichnis .....	68
8	Fragebogen.....	70
9	Anhang.....	74

9.1	Eidesstattliche Erklärung.....	74
<a href="#">9.2</a>	Lebenslauf .....	75
9.3	Danksagung.....	76
10	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	75

## I. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Entwicklung und Validierung des MCT .....	54
Abbildung 2 ROC Kurve .....	61
Abbildung 3 Gesamtpunktzahl des MCTs .....	63

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Mediatoren von Mastzellen und ihre physiologischen Effekte (8, 9)	12
Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Mastozytose (24)	16
Tabelle 3: Diagnostik bei Vorliegen einer Mastozytose der Haut (40)	27
Tabelle 4: Diagnostikmethoden für die systemische Mastozytose	29
Tabelle 5: Weitere Diagnostik für die systemische Mastozytose (11)	30
Tabelle 6: B- und C-Findings (10)	31
Tabelle 7: Differentialdiagnosen (11)	32
Tabelle 8: Populationscharakteristika MCT	51
Tabelle 9: Impactanalyse	52
Tabelle 10 Ergebnis 'face validity'	53
Tabelle 11 Retest-Reliabilität	55
Tabelle 12 Korrelation MCT mit MC-QoL, SF12, MAS, VAS- und Likert-Skala	56
Tabelle 13: <i>Known-groups</i> Validität MCT	58
Tabelle 14 Einflussfaktoren auf den MCT	60
Tabelle 15: Fläche unter der Kurve	61
Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität des MCT-Scores	62

### III. Abkürzungsverzeichnis

AS = Aminosäuren

AdvSM = Fortgeschrittene systemische Mastozytose

ASM = Aggressive systemische Mastozytose

BMM = Isolierte Knochenmarksmastozytose

CM = Kutane Mastozytose

DCM = Diffuse kutane Mastozytose

FDA = Behörde für Lebens- und Arzneimittel

GIT = Gastrointestinaltrakt

ISM = Indolente systemische Mastozytose

MCT = Kontrolltest für Mastozytose

MC = Mastozytose

MCAS = Mastzellaktivierungssyndrom

MC-QoL = Mastozytose-Fragebogen der Lebensqualität

MIS = Vorläufige Diagnose Mastozytose der Haut

MCL = Mastzelleukämie

MPCM = Makulopapulöse kutane Mastozytose

MCS = Mastzellsarkom

MZ = Mastzelle

PRO = Patient reported outcome

SCF = Stammzellefaktor

SM = Systemische Mastozytose

SM-AHN = Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

SSM = Schwelende systemische Mastozytose



# 1 Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Mastozytose ist eine spontan auftretende Erkrankung, die mit einer klonalen und neoplastischen Proliferation morphologisch und immunphänotypisch veränderter Mastzellen in verschiedenen Organen verbunden ist, wie beispielsweise Haut, Knochenmark und Gastrointestinaltrakt. Die Ausprägung der Symptome, die meist durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren ausgelöst werden, kann sich negativ auf die Kontrolle der Erkrankung auswirken. Bisher gibt es kein validiertes Instrument für die Erfassung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit Mastozytose. Das Ziel dieser Arbeit besteht daher darin, ein krankheitsspezifisches Instrument für die Erfassung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit Mastozytose zu entwickeln und zu validieren.

**Methoden:** Im Rahmen der Itemgenerierung wurden anhand von semi-strukturierten Patienteninterviews, Literaturrecherchen und Expertenmeinungen 6 vorläufige Items abgeleitet. Danach erfolgte nach einer ersten Patientenbefragung mit einer Impactanalyse, einem anschließenden Expertenreview und einer Inhaltskontrolle eine Itemreduzierung. Das vorläufige Instrument wurde durch eine zweite Patientenbefragung anhand von *Cognitive Debriefing* getestet, um dadurch den Fragebogen zu finalisieren. Der Fragebogen wurde dann auf Validität, Reliabilität und weitere Einflussfaktoren getestet.

**Ergebnisse:** Es nahmen 101 Patienten an der Validierungsstudie teil. Das finale Instrument MCT besteht aus 5 Fragen. Dabei ist es möglich, eine valide Gesamtpunktzahl zu erheben. Der MCT zeigte eine exzellente interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität, eine Korrelation mit Ankerfragebögen und eine Known-groups Validität. Außerdem wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, wonach ein Wert von 13 oder mehr eine gute Kontrolle der Erkrankung widerspiegelt.

**Zusammenfassung:** Der MCT ist das erste deutschsprachige Instrument zur Messung der Krankheitskontrolle bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose. Mit diesem kurzen Instrument kann zuverlässig ein wertvoller Beitrag für eine individuelle Patientenversorgung, für die Qualitätssicherung und die Datenerhebung in klinischen Studien geleistet werden.

## 2 Abstract

**Background:** Mastocytosis is a spontaneously occurring heterogeneous disease characterized by a clonal expansion of neoplastic mast cells in various organs as skin, bone marrow and gastrointestinal tract. The vast majority of patients suffer from symptoms caused by mediator release from mast cells, which can have a negative effect on disease control. As of yet, there is no specific and validated instrument available to measure disease control in patients with mastocytosis.

**Objective:** To develop and validate a disease-specific tool to measure and monitor the control of disease in patients with mastocytosis, the Mastocytosis Control Test (MCT).

**Methods:** Six potential MCT items were generated in a combined approach consisting of semi-structured patient interviews, expert input and literature research. Item selection was performed by impact analysis followed by an expert review. In addition, a cognitive debriefing was performed. The resulting MCT was tested for validity, reliability and influence factors.

**Results:** 101 patients took part in the MCT validation study. The final MCT consists of 5 items. The test showed a valid total score and an excellent test-retest reliability. The MCT was further tested for convergent and known groups validity. The tool showed a strong correlation with related anchors. A ROC curve analysis suggested a cutoff value of 13 or more points to identify patients with a good control of disease.

**Conclusions:** The MCT is a disease-specific, valid and reliable patient-reported outcome measure for adult patients with mastocytosis. It may serve as a valuable tool to measure and monitor disease control, both, in clinical trials and in routine care.

## 3 Einleitung

### 3.1 Mastzelle

Mastzellen (MZ) entwickeln sich aus CD34+ hämatopoetischen und pluripotenten Stammzellen im Knochenmark (1). Sie wandern als CD34+ und CD117+ Vorläuferzellen in das gesamte vaskularisierte Gewebe des Körpers ein und entwickeln sich dann in ihren Zielorganen weiter (2). Im Vergleich zu anderen hämatologischen Zellen findet die Reifung bei den MZ nicht im Knochenmark statt (3). Wichtige Fähigkeiten der MZ sind die schnelle Produktion von Mediatoren und die Interaktion mit anderen Immunzellen durch eine vielfältige Rezeptorausstattung an ihrer Oberfläche (4). Sie sind hauptsächlich an dem Sofort-Typ, der Typ-1 Allergie beteiligt. Voraussetzung für eine Soforttypreaktion ist ein vorher erfolgter Erstkontakt mit einem Allergen. Durch den Allergenkontakt schütten TH2-Helferzellen Interleukin-4 aus. Das IL-4 aktiviert dann die B-Zellen, die IgE-Antikörper gegen das Allergen produzieren.

Viele immunologische Prozesse, z.B. die Abwehr verschiedener Mikroorganismen, wie Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten, werden von MZ gesteuert und kontrolliert. Außerdem unterstützen sie auch die Wundheilung bei einer mechanischen Verletzung der Haut (5). Darüber hinaus sind MZ an der Angiogenese, Tumorkontrolle und Transplantateinheilung beteiligt (6).

Die MZ werden nicht nur durch IgE aktiviert, sondern auch durch viele andere biochemische Substanzen, wie IgG, das Komplementsystem, Neuropeptide, bakterielle Produkte, Zytokine, tierische Giftkomponenten, chemische Substanzen, physikalische Stimuli und auch durch pharmazeutische Produkte (7).

Die MZ sind entlang vieler anatomischer Strukturen lokalisiert, wie den Gefäßen, den Nervenendigungen und dem Drüsengewebe. Sie können aber auch im Gastrointestinaltrakt (GIT), in der Haut, in den Atmungsorganen und im Lymphgewebe vorkommen. Einer der wichtigsten Mediatoren der MZ ist das Histamin. Durch unterschiedliche Rezeptorbindungen H1R-H4R werden klinische Symptome ausgelöst, wie z. B. durch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, durch Vasodilatation, eine Kontraktion der glatten Muskulatur und eine Stimulation der Produktion von Magensäure. Darüber hinaus werden von MZ noch zahlreiche andere Mediatoren produziert, wie Tryptase, Chymase, Prostaglandin D2, Leukotrien C4, Interleukin-3, IL-6 und TNF-alpha (8).

Abhängig von der Differenzierung im jeweiligen Zielgewebe, von der Aktivierungsart und dem Zeitpunkt werden unterschiedliche vorgefertigte Mediatoren ausgeschüttet (9) (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Wichtige Mediatoren von Mastzellen und ihre physiologischen Effekte (8, 9)**

	Mediatoren	Physiologische Effekte
Präformierte Mediatoren	Histamin, Serotonin, Heparin, neutrale Proteasen (Tryptase, Chymase, Carboxypeptidase, Cathepsin G), major basic Protein, Hydrolase, Peroxidase, Phospholipasen	Vasodilatation, Vasokonstriktion, Angiogenese, Mitose, Schmerz, Proteinentwicklung und -abbau, Lipid, Proteoglykan-Hydrolyse, Arachidonsäure-Entwicklung, Gewebszerstörung und -reparatur, Inflammation
Lipid Mediatoren	LTB4, LTC4, PGE2, PGD2, PAF	Leukozyten-Chemotaxis, Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, Vasodilatation, Thrombozyten-Aktivierung
Zytokine	TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6, IL-13	Inflammation, Leukozyten-Migration und Proliferation
Chemokine	IL-8 (CXCL8), I-309 (CCL1), MCP-1 (CCL2), MIP-1 $\alpha$ S (CCL3), MIP1 $\beta$ (CCL4), MCP-3 (CCL7), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), MCAF (MCP-1)	Chemisch induzierte Zelleinwanderung, Gewebsinfiltration der Leukozyten
Wachstumsfaktoren	SCF, M-CSF, GM-CSF, bFGF, VEGF, NGF, PDGF	Wachstum verschiedener Zelltypen, Vasodilatation, Neovaskularisation, Angiogenese

## **3.2 Mastozytose**

Die Mastozytose ist eine spontan und sporadisch auftretende Erkrankung, die mit einer klonalen und neoplastischen Proliferation von morphologisch und immunphänotypisch abnormalen Zellen verbunden ist. Klinisch zeigt sich die Mastozytose als eine heterogene Erkrankung mit einer erhöhten Ansammlung von Mastzellen (MZ) im Knochenmark und mehreren Organen (10). Bei Patienten mit einer gesicherten Diagnose kommt es zu Infiltraten von spindelzelligen MZ, in 80-95 % der Fälle zu einer KIT Punktmutation D816V und einer erhöhten Konzentration der Serumtryptase von häufig über 20 ng/ml (11).

Zahlreiche Symptome, wie aufsteigende Hitze (Flush), Juckreiz, abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Hypotension, Synkope, muskuloskelettaler Schmerz und viele andere können auf die Freisetzung von Mediatoren durch MZ und deren Infiltration in verschiedene Organe zurückgeführt werden, wie u.a. Haut, GIT, Leber, Niere, Lymphknoten und Knochenmark (8). Bei der kutanen Mastozytose (CM) ist ausschließlich die Haut von einer Vermehrung der Mastzellen betroffen. Bei der systemischen Mastozytose (SM) ist mindestens ein weiteres Organ betroffen, bei dem es sich in den meisten Fällen um das Knochenmark handelt (12).

### **3.2.1 Epidemiologie**

Wegen der unterschiedlichen klinischen Ausprägung der Symptome und dem heterogenen Erscheinungsbild fällt vielen Ärzten die Diagnose einer Mastozytose oft schwer (7).

Es gibt bisher nur eine geringe Anzahl von Studien zur Erhebung der Inzidenz. Die aktuelle Prävalenz wird bei ISM auf 1:10.000 geschätzt (13). Bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (AdvSM) geht man von einer Inzidenz von 1-2 Betroffenen auf 1 Million Einwohner aus (11). In einer dänischen Studie wird eine Inzidenz der Mastozytostypen SM und der CM von 0.89 bei 100.000 Neuerkrankungen/Jahr angegeben (14). Dabei beziehen sich zwei Drittel der Fälle von Neuerkrankungen auf Kinder und ein Drittel bezieht sich auf Erwachsene (15).

Hauptsächlich sind Patienten mit Mastozytose von der CM und der indolenten systemischen Mastozytose (ISM) betroffen. Bei Kindern wird meist eine Form der CM diagnostiziert, bei Erwachsenen dagegen die ISM. Eine familiäre Häufung der

Erkrankung ist eher selten (16). Männer sind häufiger von einer AdvSM betroffen als Frauen. Die ISM wird am häufigsten zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr und die AdvSM vor allem zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr diagnostiziert (11).

### 3.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Mastozytose konnte bis heute noch nicht abschließend geklärt werden (17).

Der wichtigste Wachstumsfaktor für MZ ist das Zytokin Stammzellfaktor (SCF). SCF bindet an den von MZ exprimierten Tyrosinkinaserzeptor KIT (CD117), bei dem es sich um einen transmembranösen Typ III Rezeptor handelt.

Durch eine KIT-Aktivierung fördert das SCF in MZ unterschiedliche Funktionen, wie Proliferation, Differenzierung, Mediatorfreisetzung, Migration und das Überleben (18). Die meisten erwachsenen (80-95 %) Mastozytose-Patienten haben eine KIT-Mutation auf dem Exon 17 im Kodon 816 (19). Die Aminosäure Valin wird dabei gegen Aspartat ausgetauscht, was zu einer autonomen und vom Liganden unabhängigen Aktivierung von KIT führt (Asp816Val). Diese von SCF unabhängige Rezeptoraktivierung fördert eine klonale Expansion und Akkumulation von Gewebsmastzellen. Es sind auch andere seltene Variationen mit anderen Aminosäuren möglich, die zu einer Aktivierung von KIT führen können, wie z. B. Asp816Phe, Asp816His oder Asp820Gly (20).

KIT-Mutationen sind nur bei rund der Hälfte der Kinder zu finden und treten im Unterschied zu Erwachsenen seltener an Asp816Val, sondern an Asp816Phe, Asp816Tyr oder Arg816Lys auf (21).

Die PDGFRA-Kinase (*platelet-derived growth factor receptor alpha*) ist neben KIT ein weiterer Tyrosinkinaserzeptor der Klasse III. Eine Assoziation mit dem Hypereosinophilie-Syndrom oder einer chronischen Eosinophilenleukämie (CEL) wird häufig durch eine Aktivierung der PDGFRA-Kinase durch ein Rearrangement des Gens Fip1-like-1- PDGFRA (FIP1L1-PDGFRA) ausgelöst.

Klinische Assoziationen werden daher zwischen dem Hypereosinophilie-Syndrom oder CEL und der systemischen Mastozytose beobachtet. Bei einigen Patienten mit einem Hypereosinophilie-Syndrom oder CEL konnte eine Vermehrung atypischer Mastzellen nachgewiesen werden. Außerdem wurde auch über Fälle berichtet, bei denen Patienten mit einer systemischen Mastozytose auch eine CEL hatten (SM-CEL) (22).

Verschiedene Stimuli, wie Allergene, Nahrungsmittel, Medikamente, Insektengifte, können zu einer unkontrollierten Freisetzung von Mastzellmediatoren führen, vor allem Histamin, Tryptase, Zytokine, wie TNF-alpha, und Chemokine. Diese Mediatoren können zu verschiedenen Symptomen führen, wie Urtikaria, Pruritus, Übelkeit und Diarrhoe bis zum Kreislaufschock (23).

Die Mastzellinfiltration und die damit verbundene Inflammation führen bei der AdvSM dann zu einer Organbeeinträchtigung (23).

Dabei nimmt man an, dass durch die Inhibierung der Apoptose der MZ auch andere biologische Abläufe durch die Mastozytose beeinflusst werden.

Es ist in diesem Zusammenhang noch ungeklärt, durch welche anderen Faktoren neben der KIT-Mutation das heterogene Bild der Mastozytose bestimmt wird. Darüber hinaus sind bisher auch die Mechanismen bei fehlender KIT-Mutation unklar wie sie hauptsächlich bei Kindern vorkommt.

### **3.2.3 Klassifikation und Klinik**

Die heutige Klassifikation der Mastozytose wurde von einer internationalen Expertengruppe in Wien im Jahre 2000 erarbeitet. Die WHO hat diese Klassifikation im Jahr 2001 übernommen und fast unverändert im Rahmen der WHO-Publikation von 2008 für eine Klassifikation der hämatologischen Neoplasien empfohlen. Die Klassifikation wurde zuletzt 2016 aktualisiert (12).

Bis heute wurde die WHO-Klassifikation vervollständigt, wobei hauptsächlich zwischen kutaner Mastozytose, die vorwiegend bei Kindern auftritt, und systemischer Mastozytose unterschieden wird, die eher bei Erwachsenen auftritt.

Bei der kutanen Mastozytose ist die Vermehrung der Mastzellen auf die Haut beschränkt. Bei der indolenten systemischen Mastozytose kommt es dagegen zu einer Vermehrung der Mastzellinfiltrate im Knochenmark oder anderen extrakutanen Organen. Die ISM kann man gegenüber schwereren Formen der Mastozytose durch das Fehlen von hämatologischen Erkrankungen (SM-AHN), das Fehlen einer Organdysfunktion (aggressive systemische Mastozytose, ASM) oder fehlende Kriterien für eine Mastzelleukämie abgrenzen. Die SSM war bis 2016 eine Unterform der ISM, die neu als eigene Kategorie der Erkrankung hinzugefügt wurde und bei der ein erhöhtes Risiko für eine Progredienz zu einer AdvSM besteht.

Weitere Formen sind zum Beispiel die isolierte Knochenmarksmastozytose ohne Hautbeteiligung, das maligne Mastzellsarkom und das benigne extrakutane Mastozytom.

In der folgenden Tabelle wird die aktuelle WHO Klassifikation dargestellt.

**Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Mastozytose (24)**

<b>Kategorie</b>	<b>Diagnostische Merkmale</b>	<b>Prognose <i>ad vitam</i></b>
Kutane Mastozytose	Charakteristische Hautveränderungen, Fehlen einer systemischen Beteiligung, Beginn der Erkrankung meist in der frühen Kindheit	Günstig
Indolente systemische Mastozytose Smoldering systemic mastocytosis	Fehlende Kriterien für andere Kategorien der systemischen Mastozytose, Beginn der Erkrankung meist im Erwachsenenalter. Häufigste Kategorie bei erwachsenen Patienten, ausgeprägte Mastzellvermehrung,	Günstig  Meist günstig
Isolierte Knochenmarksmastozytose ohne Hautbeteiligung	Organomegalie, Keine Hautbeteiligung, Mastzellinfiltrate nur im Knochenmark	Meist günstig
Systemische Mastozytose mit assoziierter	Zusätzliche hämatologische Erkrankung, meist	Entspricht der assoziierten



hämatologischer Neoplasie (SM- AHN)	myelodysplastische oder myeloproliferative Syndrome, chronische Eosinophilie-Leukämie, akute myeloische Leukämie, sehr selten Lymphome	hämatologischen Erkrankung
Aggressive systemische Mastozytose	Organdysfunktion aufgrund der ausgeprägten Mastzellvermehrung, unter anderem: Myelofibrose, Zytopenie, Leberversagen mit Aszites, Splenomegalie, Osteolysen mit pathologischen Frakturen, Malabsorption, Kachexie	Variabel, meist ungünstig
Mastzelleukämie	> 20 % Mastzellen im Knochenmarksaspirat, Mastzellen in der Regel unreif, oft blastär, bei der typischen Variante > 10 % Mastzellen im Blutausstrich	Ungünstig
Mastzellsarkom	Maligner und destruktiver Tumor, Mastzellen mit hochgradig abnormen morphologischen Veränderungen	Ungünstig

### 3.2.4 Die kutane Mastozytose

Die CM zeichnet sich klinisch durch Effloreszenzen auf der Haut aus.

Bei der CM können drei Untergruppen unterschieden werden, nämlich die MPCM, die DCM und das solitäre Mastozytom.

Die **makulopapulöse kutane Mastozytose (MPCM)** (früher: *Urticaria pigmentosa*) ist die häufigste Manifestation. Man kann die MPCM wiederum in zwei Formen unterteilen, die monomorphe und die polymorphe Form.

Erwachsene sind meist von der monomorphen Form betroffen, was sich in der Regel in kleinen (< 0,5 cm im Durchmesser) rötlich-braunen Effloreszenzen äußert. Den Namen „monomorph“ erhielt diese Variante deshalb, weil alle Effloreszenzen in Form, Farbe und Größe ähnlich sind.

Die polymorphe Variante weist größere Effloreszenzen auf, die asymmetrisch und unterschiedlich gefärbt sein können. Diese Variante tritt häufiger bei Kindern auf, wobei man zwischen einem makula-, einem plaque- und einem nodula-artigen Typ unterscheiden kann (12). Die Effloreszenzen können teilweise auch bis zum dritten Lebensjahr mit einer Blasenbildung verbunden sein.

Bei Kindern kann die Hautmanifestation sich über den gesamten Körper gleichmäßig verteilen, wobei allerdings Hände und Füße meistens nicht betroffen sind. Die MPCM tritt häufig während der ersten 6 Lebensmonate auf, wobei es allerdings bis zur Pubertät meist zu einer kompletten Remission kommt (25).

Die MPCM tritt bei Erwachsenen zunächst meist im Bereich der Oberschenkel auf und breitet sich dann über den Rumpf bis in die proximalen Extremitäten aus, wobei wiederum meistens die Hände, Füße und der Kopf nicht betroffen sind (6).

Neben den dermatologischen Effloreszenzen können auch MZ-Mediator abhängige Symptome auftreten (26).

Die Mastzellen zeigen mikroskopisch einen gut entwickelten reifen Zustand und die MZ der Haut sind normal entwickelt. Das Level der Serumtryptase ist meist normal und nur selten leicht erhöht. KIT-Mutationen können auftreten, müssen aber nicht im Codon 816 vorliegen (12).

Eine systemische Mastzellinfiltration ist bei Erwachsenen in über 90 % der Fälle mit einer kutanen Mastozytose verbunden (27).

Eine Subform der makulopapulösen kutanen Mastozytose ist die *Teleangiectasia macularis eruptiva perstans* mit Teleangiektasien und makulösen Hautveränderungen. Aufgrund der häufigen Verwechslung mit essentiellen Teleangiektasien wird die

Verwendung des Begriffs nicht mehr empfohlen und wurde auch von der WHO nicht anerkannt (28).

Die **diffuse kutane Mastozytose** (DCM) ist seltener und wurde zwar auch bei Erwachsenen diagnostiziert, kommt aber insbesondere bei Kindern vor.

Die DCM ist charakterisiert durch eine gelblich-rötliche gleichmäßige Verfärbung und eine teigige bis derbe Schwellung am gesamten Integument. Meistens kann man einen urtikariellen Dermographismus erzeugen. Die DCM kommt häufig in den ersten Lebenswochen vor und tritt mit großer Blasenbildung auf. Die lokale dermale Mastzellenvermehrung kann so stark ausgeprägt sein, dass es zu Knoten und Faltenbildung kommen kann. Auch bei der diffusen kutanen Mastozytose findet eine Spontanremission bis ins Erwachsenenalter statt. Bei einigen wenigen Fällen kommt es allerdings zu einer Persistenz der systemischen Beteiligung mit Mastzellinfiltrationen des Knochenmarks und anderer Organe. Histologisch kann man immer eine dermale Infiltration der Mastzellen nachweisen (8, 25).

Das solitäre **Mastozytom** ist die häufigste Form der kutanen Mastozytose bei Kindern, das meist schon bei der Geburt oder in den ersten Lebenswochen auftritt. Die Mastozytome sind braun-rot gefärbt, haben einen Durchmesser von 1-10 cm und sind erhaben und scharf begrenzt. Eine komplette Remission tritt hier auch meist bis zum Erwachsenenalter auf. Eine Besonderheit besteht darin, dass die Mastozytome mit einer Blasenbildung verbunden sind und zwar meist nach einer mechanischen Reizung. Eine damit verbundene systemische Mastzellinfiltration tritt dabei in der Regel nicht auf (12).

Eine vorläufige Mastozytose der Haut (MIS) wird diagnostiziert, wenn bei Erwachsenen aufgrund einer fehlenden Knochenmarksbiopsie eine SM zusätzlich zur diagnostizierten CM nicht ausgeschlossen werden kann.

### **3.2.5 Die systemische Mastozytose**

#### **3.2.5.1 Die indolente systemische Mastozytose (ISM)**

Die indolente systemische Mastozytose (ISM) tritt meist erst im Erwachsenenalter auf und verläuft chronisch stationär oder langsam progredient, wobei eine günstige Prognose besteht (26). Dabei handelt es sich mit 65 % um die häufigste Form der systemischen Mastozytose, bei der der klinische Verlauf nicht vorhersehbar ist (29).

Die ISM wird durch die Infiltration von Mastzellen in mindestens einem extrakutanen Organ gekennzeichnet. In 90 % der Fälle kann man neben dem Knochenmark auch kleinfleckige makulopapulöse kutane Mastozytose nachweisen (30). Bei ausgeprägten Verläufen und Formen der ISM können auch die extrakutanen Organe Leber, Niere und Lymphknoten betroffen sein.

Mastzellen sind praktisch die einzigen Produzenten des Enzyms Tryptase, sodass ein erhöhter Tryptasewert mit einer erhöhten Gesamtzahl der Mastzellen korreliert. Dadurch ist die Tryptase-Konzentration im Serum in der Regel im Vergleich mit der kutanen Mastozytose erhöht und liegt meist zwischen 20-200 ng/ml.

Die Mastzellinfiltration des Knochenmarks liegt bei unter 30 % (31). Es kommen sowohl dichte multifokale Infiltrate als auch diffus gestreute Infiltrate von MZ vor. Die Knochenstruktur wird dadurch allerdings nicht zerstört.

Dennoch können dadurch Fälle einer Osteosklerose und Osteofibrose auftreten und in den meisten Fällen kann man eine Kit-D816V Mutation feststellen.

### **3.2.5.2 Die ‚smoldering‘ systemische Mastozytose (SSM)**

Die SSM ist eine seltene Unterform der ISM. Sie wird durch einen hohen Infiltrationsgrad der Mastzellen von > 30 % in der Knochenmarkshistologie und eine basale Serumtryptase von 200 ng/ml charakterisiert. Zusätzlich können auch eine hohe Mastzellanzahl in extrakutanen Organen und 2 von drei B-Findings auftreten (32).

Das zusätzliche Auftreten einer kutanen Mastozytose ist häufig, aber im Unterschied zur aggressiven systemischen Mastozytose (ASM) kommt es nicht zu einer Knochenmarksinsuffizienz. Die Prognose der SSM ist unklar (29).

Die Transformationsrate in eine akute Leukämie oder ASM ist dabei höher als bei einer isolierten Knochenmarksmastozytose oder einer ISM (32).

### **3.2.5.3 Die isolierte Knochenmarksmastozytose (BMM)**

Die BMM ist eine sehr seltene Variante der ISM. Dabei handelt es sich um eine Mastzellvermehrung, die sich nur im Knochenmark und in keinem anderen Organ oder der Haut nachweisen lässt (6).

Die Mastzellinfiltrate im Knochenmark sind geringer und damit verbunden auch die Tryptasewerte (8). Die Konzentration der Serumtryptase liegt meist bei 30 ng/ml oder darunter.

Eine BMM ist meistens assoziiert mit einer stark idiopathisch anaphylaktischen Reaktion oder einer Insektengift-bedingten Anaphylaxie. Es gibt aber auch Zusammenhänge mit Osteoporose und Diarrhöe. Die Prognose der BMM ist meist gut (8).

#### **3.2.5.4 Die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)**

Die SM-AHN weist alle diagnostischen Kriterien auf, die zur Diagnose einer systemischen Mastozytose passen. Außerdem liegt auch eine nicht-mastozytäre hämatologische klonale Erkrankung vor (FAB/WHO Kriterien). Dabei konnten alle Varianten von myeloischen und lymphatischen Neoplasien beobachtet werden. Über 80 % der AdvSM-Patienten leiden an einer SM-AHN. In 90-95 % der Fälle sind sie myeloischen Ursprungs und vor allem auf myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome zurückzuführen (MDS/MPS).

Lymphatische Neoplasien sind eher selten. Eine Besonderheit besteht darin, dass die Kit-Punktmutation D816V sowohl auf den Mastzellen als auch bei den AHN-Komponenten festgestellt werden konnte (33).

Das Auftreten von C-Findings ist für die Diagnostik nicht zwingend erforderlich, kann klinisch aber meist nachgewiesen werden. Die Prognose der SM-AHN hängt stark von der jeweiligen hämatologischen Erkrankung und dem Verlauf der SM ab (34).

#### **3.2.5.5 Die aggressive systemische Mastozytose (ASM)**

Bei der ASM zeichnet sich die Erkrankung durch eine sehr starke und diffus verdrängende Mastzellinfiltration aus. Charakteristika einer ASM sind durch Organinfiltration verursachte Organdysfunktionen (C-Findings), wie Hepatomegalie mit Leberfunktionsstörungen und Azites, Lymphadenopathie, Osteolysen mit Frakturgefahr, GIT-Infiltration mit einer damit verbundenen Malabsorption, Splenomegalie mit Hypersplenismus, Zytopenie (Neutrophile  $< 1 \cdot 10^9/\mu\text{l}$ , Hb  $< 10$  g/dl und/oder Thrombozyten  $< 1 \cdot 10^{11}/\mu\text{l}$ ) (32). In weniger als 50 % der Fälle liegt bei der ASM eine Hautbeteiligung vor (8).

Bei der ASM unterscheidet man zwischen zwei Varianten, nämlich einer nicht transformierenden Variante und einer Variante, die in eine MCL transformiert (24).

Das Infiltrat besteht aus fokalen und diffusen Mastzellinfusionen, wobei es zu Abnormitäten im Blutbild und atypischen Zellveränderungen kommt. Dennoch können keine zirkulierenden MZ im Blut nachgewiesen werden. Die Kriterien für eine SM-AHN nach den FAB/WHO-Kriterien werden dabei ebenfalls nicht erfüllt.

Die Konzentration der Serumtryptase fällt sehr unterschiedlich aus, weil es auf die entsprechende Mastzellvermehrung ankommt, wobei der Tryptasewert allerdings häufig bei über 200 ng/ml liegt (26, 32).

Die Überlebensrate hängt dabei vor allem von der Mastzellinfiltration im Knochenmarksausstrich ab. Bei über 5 % Mastzellinfiltration im Knochenmarksausstrich ist mit einer reduzierten Überlebenszeit zu rechnen, wobei zusätzlich eine starke Tendenz für eine Transformation in eine Mastzelleukämie besteht (> 20 % MZ/Knochenmarksausstrich) (34).

### **3.2.5.6 Die Mastzelleukämie (MCL)**

Bei der MCL enthält der Knochenmarksausstrich einen Anteil von über 20 % an atypischen Mastzellen und im peripheren Blut kommen über 10 % zirkulierender Mastzellen vor. Meistens sind auch andere viszerale Organe betroffen und Patienten mit einer MCL können auch an einer AHN erkranken.

Die MCL kann in eine primäre und sekundäre Form unterteilt werden, wobei die letztere Form aus anderen Subtypen hervorgeht. Außerdem gibt es eine aleukämische (häufig) und eine leukämische (selten) MCL. Eine aleukämische Mastzelleukämie kommt nach der Definition vor, wenn bei unter 10 % der Mastzellen anteilig an Leukozyten im Blutaussstrich auftreten (11). Die Kriterien für eine SM werden erfüllt und eine Ausprägung in der Haut kommt meistens nicht vor (10).

Akute Formen führen im Vergleich mit einem chronischen Verlauf zu Multiorganversagen (C-Findings) (34).

Die Prognose ist sehr schlecht und die meisten Patienten leben kürzer als ein Jahr (26).

### 3.2.5.7 Das Mastzellsarkom (MCS)

Das MCS ein sehr seltener Tumor und eine Form der systemischen Mastozytose.

Die diagnostischen Kriterien für SM werden bei einem MCS nicht erfüllt. Das Sarkom entwickelt sich zunächst lokalisiert destruktiv und es besteht aus inkompletten Mastzellen. Meist entwickelt sich eine generalisierte Form unter der Beteiligung viszeraler Organe und des hämatopoetischen Gewebes. Dieser Tumor transformiert meistens in eine MCL (24).

### 3.2.6 Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik der Mastozytose ist sehr heterogen und die Symptome sind individuell sehr verschieden.

Klinische Symptome entstehen bei der AdvSM meist durch eine massive Proliferation und Ansammlung von Mastzellen in verschiedenen Organen mit Dysfunktion. Bei der ISM werden Beschwerden durch eine erhöhten Freisetzung von Mastzellmediatoren verursacht und können auch mittels IgE-vermittelte MZ-Aktivierung durch Allergene verursacht werden (8, 17).

Die Ausprägung der CM ist geprägt von Hautveränderungen. Dabei ist das häufigste Symptom der Pruritus, womit auch Hautveränderungen mit Effloreszenzen wie Quaddeln verbunden sein können. Die Symptome von MZ-Mediators wie Flush können spontan oder auch durch mechanische Irritationen ausgelöst werden.

Für viele Patienten ist der ästhetische Aspekt ein Grund für eine emotionale Belastung. Ein Großteil der Patienten leidet unter starker psychischer Belastung, bis hin zur Ausbildung einer schweren Depression (6).

Durch die Freisetzung der Mastzellmediatoren können auch zusätzlich weitere systemische Symptome auftreten, wobei **vier Kategorien** unterschieden werden:

Kardiovaskuläre Symptome sorgen für Beschwerden, wie Synkopen, Schwindel, Tachykardie und Hypotonie.

Neurologische Symptome, wie Veränderungen des Erinnerungsvermögens, Konzentrationsschwierigkeiten, Depressionen, Kopfschmerzen oder Schlafstörungen sind ebenfalls Teil der klinischen Symptomatik, die durch die Mastzellen geprägt sein können (32).

GIT-Symptome sind die häufigste Form. GIT-Symptome, wie Blähungen, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und duodenale Ulzerationen, treten unabhängig von den histologischen Befunden im Vergleich mit der gesunden Population sehr häufig auf und können die Lebensqualität stark einschränken (8, 35).

Darüber hinaus kommt es auch zu unspezifischen konditionalen Symptomen, wie generalisierter Erschöpfung, Schweißausbrüchen, Schüttelfrost, Arthralgie und Myalgie (6, 32).

Einige Mastozytose-Patienten weisen auch eine Osteopenie und Osteosklerose auf, was bei einer starken Ausprägung zu pathologischen Knochenbrüchen und muskuloskelettalen Schmerzen führen kann (10).

Bei aggressiveren systemischen Mastozytoseformen – ASM, SM-AHN oder MCL – treten weitere Symptome auf, wie Malabsorptionen, Gewichtsverlust, Aszites, Knochenbrüche durch Osteolysen, Osteoporosen mit starken Knochenschmerzen, Lymphadenopathien (vor allem abdominell und retroperitoneal), Splenomegalie, Hepatomegalie, Zytopenie mit einer Organmitbeteiligung und/oder funktionelle Einschränkungen (18).

Einige Krankheitszeichen können durch interne oder externe Faktoren beeinflusst werden, etwa körperliche Aktivitäten, Ernährungsumstellung, emotionaler Stress, Alkohol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Infektionen und Schwangerschaft (10).

Die meisten Patienten geben jedoch individuelle Auslöser für die klinische Symptomatik an. Bei allen Formen der Mastozytose können auch anaphylaktische Reaktionen auftreten.

Im Vergleich mit der gesunden Population erleiden Patienten mit einer Mastozytose häufiger eine anaphylaktische Reaktion, wobei die Prävalenz mit 20–56 % angegeben wird (36).

Auslöser können Gifte (Insektenstiche von Wespen und Bienen, Spinnen- oder Schlangenbisse), Medikamente, Nahrungsmittel, radiologische Kontrastmittel (ionisches Iod), Vollnarkosemittel oder plötzlich auftretende physikalische Veränderungen sein (37).



### **3.2.7 Diagnostik**

#### **3.2.7.1 Diagnostik der kutanen Mastozytose**

Die Diagnose der kutanen Mastozytose bezieht sich auf die Anamnese, das typische Aussehen, Hautveränderungen und die Auslösbarkeit des Darier-Zeichens.

Nach den aktuellen Empfehlungen kann eine CM diagnostiziert werden, wenn Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien nachgewiesen werden können (12).

Als Hauptkriterium gelten die typischen sichtbaren Hautläsionen, wobei mechanische Reize an der Haut Urtikaria, Juckreiz und Rötungen, das Darier-Zeichen, auslösen (10, 12).

Als Nebenkriterium kann zum einen in der Hautbiopsie eine erhöhte Anzahl von Mastzellen festgestellt werden. Zum anderen kann auch eine Kit-Mutation im Gewebe nachgewiesen werden. Zuverlässig kann eine CM daher durch eine Hautbiopsie in Korrelation zum typischen klinischen Bild gesichert werden. Bei Kleinkindern kann allerdings auf eine Biopsie verzichtet werden (38).

Um die Mastzellen histologisch gut darstellen zu können, werden spezielle Färbungen wie Giemsa, Toluidinblau oder spezielle Antikörper gegen Tryptase verwendet.

Mikroskopisch zeigt sich auch bei einer kutanen Mastozytose ein von Mastzellen dominiertes mononukleäres Infiltrat mit einer 5- bis 10-mal höheren Anzahl von Mastzellen. Dabei sind die Infiltrate meist perivaskulär angeordnet (39).

Die Mastzellinfiltrate können auch mit einem 15- bis 20-fach höheren Anteil in knotenförmigen Ansammlungen bis in die papilläre Dermis und in das subkutane Gewebe in den Läsionen vorkommen. Auch zwischen den Läsionen kann eine höhere Anzahl von MZ auftreten (8). Wobei die Anzahl der MZ Anzahl in Abhängigkeit von der Lokalisation in der Haut stark variieren kann.

Histopathologische Vermehrungen der MZ kommen auch bei anderen Erkrankungen vor, wie atopische Dermatitis, chronische Urtikaria oder parasitären Erkrankungen, weshalb die Diagnose der CM nicht nur anhand der Histopathologie erfolgen sollte.

Es sollte auch der Tryptasewert im Serum bestimmt werden, der bei einer reinen CM meist bei unter 20 ng/ml liegt. Bei Patienten mit einer unproblematischen und stabilen klinischen Situation und einem niedrigen Tryptasewert ist insofern keine weitere

Diagnostik erforderlich. Dennoch wird den Patienten eine klinische und laborchemische Kontrolle in einem regelmäßigen Intervall empfohlen.

Eine weiterführende Diagnostik sollte bei Malabsorptionen, Auffälligkeiten im Knochenscan und im Blutbild, Insektengift-Anaphylaxien, ungeklärten Flushepisodes, Hypotonie, Hepato- oder Splenomegalie, Lymphadenopathien oder ungeklärten Ulzerationen durchgeführt werden (8).

**Tabelle 3: Diagnostik bei Vorliegen einer Mastozytose der Haut (40)**

<b>Anamnese</b>	Dauer der Hautveränderungen, Symptome: Pruritus, Urticae, Flush, gastrointestinale Beschwerden, Gelenks- und Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit, anaphylaktische Reaktionen (z. B. auf Insektenstiche oder andere Auslöser)
<b>Klinische Untersuchungen</b>	Inspektion (Form, Ausmaß und Verteilung der Hautveränderungen), Darier-Zeichen, Dermographismus, Ganzkörperstatus mit Lymphknotenstatus, Palpation von Milz und Leber
<b>Hautbiopsie</b>	Routinehistologie, Mastzellfärbungen, z. B. Giemsa, Toluidinblau oder Immunhistologie mit Tryptase-Antikörpern
<b>Laboruntersuchungen</b>	Tryptase im Serum, ggf. Kit-D816V Mutation, bei ausgeprägten kutanen Formen, z. B. bei diffuser kutaner Mastozytose: Gerinnungsstatus, Routinelabor, Differenzialblutbild

### 3.2.7.2 Diagnostik der systemischen Mastozytose

Bei einer klinischen Symptomatik oder einem erhöhten Tryptasewert von über 20 ng/ml sollte eine weiterführende Diagnostik der systemischen Mastozytose erfolgen. Dabei sollten Routinelabor und Differentialblutbild bestimmt und eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden. Diese Untersuchungen können dabei helfen, die Krankheitsform, die Ausbreitung der Mastozytose, das Vorhandensein einer assoziierten hämatologischen Erkrankung und die Krankheitsprognose zu klären.

Neben den Routinefärbungen der Knochenmarksbiopsie sollten auch histologisch Antikörper gegen CD117, CD2, CD14, CD15, CD25, CD30, CD34 und CD61 getestet werden. Bei den Mastzellen sollten Tryptase, CD117, CD25, CD2. AHN: CD14, CD30, CD34, CD61 untersucht werden. Außerdem sollte eine Kit-Mutationsanalyse des Exons 17 durchgeführt werden.

Neben diesen Untersuchungen wird für Patienten mit systemischer Mastozytose bei der Initialdiagnostik auch eine Ultraschall- oder CT-Aufnahme des Abdomens zur Bestimmung der Größe der Milz und der Leber empfohlen. Dazu gehören auch eine Osteodensitometrie zum Ausschluss einer Osteopenie oder Osteoporose. Bei einer klinischen GIT-Symptomatik können auch eine Gastro- oder Koloskopie hilfreich sein. Eine allergologische Diagnostik sollte nur bei Patienten mit positiver anaphylaktischer Anamnese eingesetzt werden.

Die WHO hat für die Diagnose der systemischen Mastozytose bestimmte Kriterien empfohlen, wobei ein Hauptkriterium und vier Nebenkriterien festgelegt wurden. Eine gesicherte Diagnose der SM liegt dann vor, wenn entweder ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien bestätigt werden können (24).

### **Hauptkriterium**

- Multifokale und dichte Mastzellinfiltrate (Mastzellaggregate > 15 Zellen) in den Knochenentnahmen und/oder anderen extrakutanen Organen, Nachweis anhand von Tryptase-Immunhistochemie oder anderen Spezialfärbungen

### **Nebenkriterien**

- Mehr als 25 % der Mastzellen in einer Knochenmarksprobe und/oder extrakutanen Organen weisen eine spindelförmige Morphologie auf oder im Knochenmarksaspirat haben über 25 % der MZ eine atypische Morphologie (Typ I, Typ II)
- Nachweis einer Kit-Punktmutation auf dem Kodon 816 im Knochenmark, im Blut oder anderen extrakutanen Organen
- Nachweis einer Koexpression von KIT mit CD2 und/oder CD25 im Knochenmark, im Blut oder anderen extrakutanen Organen

- Gesamt-Tryptasewert im Serum dauerhaft > 20 ng/ml (Kriterium nicht gültig bei AHN)

Eine Knochenmarksbiopsie sollte immer dann durchgeführt werden, wenn aufgrund von klinischen Krankheitszeichen und einem erhöhten Tryptasewert eine Erkrankung an SM vermutet wird (8).

Denn das Knochenmark ist bei Erwachsenen mit SM immer betroffen. Außerdem ermöglicht die Knochenmarksbiopsie eine Beurteilung weiterer hämatologischer Neoplasien.

**Tabelle 4: Diagnostikmethoden für die systemische Mastozytose**

Probe	Darstellung	Methode
<b>Knochenmark</b>	MZ	Spezielle Färbungen (Bsp. Giemsa, Toulidinblau) (26)
	MZ	Immunhistologische Färbung mit Anti-Tryptase Antikörper (41)
	MZ	Antikörper gegen CD117 (KIT-Rezeptor) (34)
	MZ	CD25, CD2 Darstellung mit Durchflusszytometrie oder immunhistochemisch
<b>Knochenmark, Haut, Blut</b>	Kit-Mutation, meist KitD816V	Allelspezifische qPCR Technik (32), ggf. NGS
<b>Blut</b>	Serumtryptase	Immuno-CAP-Testprinzip

Das Hauptkriterium kann nur selten wegen einer ungeeigneten Knochenmarksbiopsie oder einer SM im Anfangsstadium nicht nachgewiesen werden, weshalb dann die Nebenkriterien für eine Diagnosesicherung herangezogen werden.

Bei einer Mastozytose ohne Hautbeteiligung ist die Diagnose etwas schwieriger. Hierbei sollte man sich eher auf andere Symptome konzentrieren, wie Flush, gastrointestinale oder ulzerative Erkrankungen, Anaphylaxie, Osteoporose und chronische abdominale Krämpfe mit einer ungeklärten Genese (32).

Bei einer zusätzlichen Untersuchung des peripheren Blutes sollte ein Test auf das Vorliegen einer Kit D816V Mutation auch bei Patienten ohne typische Mastozytosezeichen durchgeführt werden. Die allelspezifische qPCR ist sensitiv und das Vorliegen einer Kit D816V Mutation im peripheren Blut korreliert hoch mit dem Nachweis einer SM im Knochenmark (42).

In der folgenden Tabelle 5 werden wichtige Elemente einer weiterführenden Diagnostik dargestellt. Sie werden auch eingesetzt, um eventuelle Organmegalien, Osteoporose, Osteosklerose, Osteolyse und weitere extrakutane MZ-Infiltrate auszuschließen.

**Tabelle 5: Weitere Diagnostik für die systemische Mastozytose (11)**

<b>Methode/Untersuchung</b>	<b>Wann/Was</b>
Hautbiopsie	Bei auffälligen Hautbefunden
Blutbild	Routinelabor mit Differentialblutbild, Dysplasiezeichen, Thrombo- und Leukozytose
CT/Sonografie	Abdomen, Lymphknoten
CT/Isometrie	Knochen
Endoskopie	GI-Trakt mit Biopsie
Ggf. Röntgen	Thorax, Skelett
Ggf. Kardiovaskuläre Untersuchungen	
Ggf. Psychologische Begleitbetreuung	
Ggf. Biopsie (bei Verdacht auf weitere betroffene Organe)	Weitere extrakutane Organe

B-Findings und C-Findings kommen bei fortgeschrittenen Formen der systemischen Mastozytose vor. Die SSM ist durch das Auftreten von mindestens zwei B-Findings definiert, aber keine C-Findings (Tabelle 6). B-Findings zeichnen sich durch die Mastzellinfiltration eines Organs aus, wobei im Vergleich mit C-Findings aber keine Organdysfunktionen nachgewiesen werden können. C-Findings sind typische Begleiter einer aggressiven systemischen Mastozytose.

**Tabelle 6: B- und C-Findings (10)**

<b>B-Findings</b>	<b>C-Findings</b>
Infiltrationsrate MZ Knochenmark > 30 % Serumtryptase > 200 ng/ml Dysmyelopoese, hyperzelluläres Knochenmark, Verlust von Fettzellen, leichte Anzeichen von Myelodysplasie oder -proliferation Normales oder nur leicht verändertes Blutbild Organomegalie: Lebervergrößerung, Lymphvergrößerung > 2 cm, Splenomegalie, keine Organschädigung	Knochenschädigungen ANC ( <i>absolute neutrophil count</i> ) < 100/ $\mu$ l, Hb < 10 g/dl, Thrombos < 10.000/ $\mu$ l Leberschädigung, Organomegalie, Aszites, abnormale Leberwerte, portale Hypertension Nierenschädigung, Organomegalie mit Hypersplenismus GI-Schädigungen, Malabsorption mit Hyperalbumin und Gewichtsverlust Skelettschäden, Osteolyse, Osteoporose mit pathologischen Frakturen

Wenn die Kriterien für eine SM erfüllt werden, dann sollte nach die Krankheitsform der SM gesucht werden. Die Diagnose SM-AHN erfolgt anhand der Assoziation mit einer hämatologischen Erkrankung. Hohe Tryptasewerte und C-Findings sind Anzeichen für eine aggressive systemische Mastozytose und eine Mastzellinfiltration von über 20 % in der Knochenmarksaspiration spricht für eine Mastzelleukämie.

Die meisten Patienten werden jedoch mit einer ISM diagnostiziert. Bei einem stabilen Verlauf sollte jährlich eine Laborkontrolle erfolgen, je nach Befund werden Sonographien, Osteodensitometrie und eine Wiederholung der Knochenmarkuntersuchung in größeren Intervallen empfohlen.

### 3.2.8 Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostisch kommen bei der SM die Mastzellhyperplasie, die myeloische Neoplasie und die myelomastozytäre Leukämie (MML) vor.

**Tabelle 7: Differentialdiagnosen (11)**

<b>Mastzellhyperplasie</b>	Immunozytom: Diese Hyperplasie kann einer gut differenzierten SM-Form ähneln.
<b>Myeloische Neoplasie</b>	Mit Eosinophilie assoziierte myeloische Neoplasien, z. B: FIP1L1-PDGFR, keine kompakten Infiltrate, CD 25 positive Mastzellen
<b>Myelomastozytäre Leukämie (MML)</b>	Ähnlich wie MCL, allerdings reichen schon 10 % Mastzellen im KM Ausstrich für die Diagnose, Kit D816V negativ, keine kompakten Mastzellinfiltrate, schlechte Prognose, Therapie ist die allogene SZT

### 3.2.9 Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kann die Mastozytose von Medizinern nur sehr schwer diagnostiziert werden, weshalb die Erstbehandlung von betroffenen Patienten meist nicht optimal verläuft. Denn auch nach einer richtig gestellten Diagnose ist die Behandlung nicht kurativ, sondern nur symptombezogen. Die Therapie beruht dabei häufig auf Erfahrungen, bisher veröffentlichte Studien und Empfehlungen anderer Kollegen.

Da die Erkrankung sehr heterogen ist und sich die Symptome in der Art und Weise bei den verschiedenen Patienten unterscheiden, ist es in erster Linie wichtig, dass bestimmte individuelle Triggerfaktoren erkannt und so gut wie möglich vermieden werden. Zu den Triggerfaktoren gehören zum Beispiel emotionale Erregung, Stress, bestimmte Lebensmittel, körperliche Anstrengung, plötzliche Temperaturwechsel,



Hitze, Alkohol, Infekte, Impfungen und Medikamente, wie Betablocker, nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente, ASS, Morphin und Codein, Anästhesien und Röntgenkontrastmittel (6, 22).

Eine ziemlich häufige Beschwerde ist die Anaphylaxie, wobei das Risiko einer Anaphylaxie bei etwa 35-50 % der Patienten liegt. H1-Antihistaminika und H2-Antihistaminika dienen als Basisprophylaxe bei allen Patienten mit dieser Symptomatik. Wegen des hohen Anteils dieser Symptomatik ist es für jeden Behandler empfehlenswert, ihre Patienten mit einem Anaphylaxie-Notfallkit auszustatten und ihnen den Umgang damit zu demonstrieren. Das Set ist eine Erste-Hilfe-Ausrüstung für Betroffene mit einem allergischen Schock und enthält einen Adrenalin-Autoinjektor, ein Antihistaminikum und ein Glucocorticoid. Da ein anaphylaktischer Schock innerhalb von wenigen Sekunden stattfinden kann, sollten Mastozytose-Patienten ihr Set immer mit sich führen.

Bei Patienten mit Bienen- oder Wespenallergien sollte eine lebenslange Hyposensibilisierung vorgenommen werden (37).

Außerdem wäre es sinnvoll, wenn Patienten einen Mastozytose-Pass bei sich tragen würden, damit sie in einer Notfallsituation eine angemessene Therapie bekommen könnten (37).

Patienten mit nur geringen Beschwerden durch ihre Mastozytose sollten von ihren Behandlern keine medikamentöse Therapie erhalten.

Den Erkrankten können allerdings sedierende oder nicht sedierende H1-Antihistaminika verabreicht werden, wenn die Symptomatik sich deutlich verschlechtert. Dabei sollte bei gleicher Wirksamkeit nichtsedierenden H1-Antihistaminika der Vorzug gegeben werden. Beide Gruppen reduzieren Symptome, wie Flush, Juckreiz und Tachykardien (37). Bei sehr starken Beschwerden sollten hochdosierte nichtsedierende Antihistaminika eingesetzt werden (6).

Die Einstellung der Patienten sollte nach Bedarf und Schwere der Symptome erfolgen.

In der Regel werden GIT-Beschwerden mit H2-Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren und Cromoglicinsäure behandelt (43).

Bei einer Hautveränderung oder Juckreiz kann auch eine UV-Behandlung wirksam sein, wobei es sich aber um keine langfristige Therapie handelt, weil eine Verbesserung nur für eine kurze Zeit ermöglicht wird. Deshalb sollen Risiko und Nutzen gegeneinander

abgewogen werden (44). Außerdem können H1-Antihistaminika oder bei schweren Verläufen Glucocorticosteroide verabreicht werden.

Ein Drittel der Mastozytose-Patienten leidet außerdem auch an einer Osteoporose, die nach der Leitlinie mit Calcium, Vitamin D und Bisphosphonaten behandelt wird. In letzter Zeit werden die Bisphosphonate allerdings eher weniger verwendet und etwa durch Denosumab ersetzt. Ein großer Vorteil von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten ist die verkürzte Halbwertszeit. Alternativ kann bei gegenüber Bisphosphonaten resistenten Osteopathien auch ein RANKL-Inhibitor verordnet werden.

Neben Osteoporose treten bei SM Patienten auch gehäuft Osteopenien und Osteosklerosen auf (44).

Bei Mastozytomen kommt es meist zu einer Spontanremission, wobei eine ungünstige Lokalisation und eine kontinuierliche Reizung die Beschwerdestärke erhöhen können. Die Behandlung erfolgt dabei meist mit lokalen Corticosteroiden, Bade- oder Creme-PUVA oder einer chirurgischen Exzision.

Bei schweren Verläufen einer systemischen Mastozytose mit Symptomen wie Aszites, Diarrhoe und Malabsorptionen oder für eine Anaphylaxieprävention kann eine systemische Gabe von Corticosteroiden indiziert sein. Eine weitere Indikation sind temporär auftretende Blasen im Zusammenhang mit der Einnahme von H1-Antihistaminika (43).

Die aggressive systemische Mastozytose oder eine SSM werden medikamentös therapiert, um die Mastzellanzahl zu reduzieren. Dabei hat sich Interferon Alpha gezeigt bei ungefähr 15-20 % der Patienten als wirksam erwiesen. Interferon Alpha kann auch mit Corticosteroiden zusammen verabreicht werden. Bei der ISM besteht die Indikation einer Therapie mit Interferon Alpha nur bei einer zusätzlich starken Ausprägung der Osteoporose (6).

Für Patienten mit einer aggressiven SM gibt es einen anderen Therapieansatz, bei dem den Patienten Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CDA) mit niedrig dosierten Corticosteroiden verabreicht wird (22).

Studien zur Behandlung verschiedener Mastozytoseformen, wie aggressiver SM, MCS, MCL und SM, mit Proliferation und Mastzellinfiltration in multiplen Organen konzentrieren sich dabei auf eine Behandlung mit KIT-Inhibitoren.

Wenn die oben genannten Therapieoptionen bei der aggressiven SM keinen Erfolg erbringen, dann bietet sich aktuell eine Behandlung mit Midostaurin an, dem Tyrosinkinase-Inhibitor PKC412. Die Therapie mit Midostaurin weist eine hohe Ansprechrate von 60 % auf und führt zu einer Reduktion verschiedener Parameter, wie der KM-Infiltration, der Serumtryptase und einer Verringerung der C-Findings, sodass dabei mit einer verlängerten Überlebensrate zu rechnen ist (34, 45).

Die Überlebensdauer bei einer MCL kann mit dem Zytostatikum Caldribin und dem PKC412 ebenfalls verlängert werden.

Seit Ende 2017 ist Midostaurin für die Behandlung der ASM, MCL, SM-AHN und der AML als einziges Medikament in Deutschland zugelassen.

Seit Juni 2021 wurde das Medikament Avapritinib in der USA zur Behandlung von AdvSM von der FDA zugelassen. In den klinischen Studien hat Avapritinib – ein selektiver Inhibitor des Kit D816V - bei 75 % Probanden zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität geführt. Bei 19% kam es sogar zu einer kompletten Remission (46).

Avapritinib kann eine Alternative zur Behandlung mit Midostaurin werden, da dieses im Vergleich zu Midostaurin weniger gastrointestinale Beschwerden auslöst (47).

Junge Patienten ohne schwere Vorerkrankungen können bei einer schnell voranschreitenden aggressiven SM oder einer akut auftretenden MCL bei einem passenden Spender eine allogene Stammzelltransplantation als Therapieoption erhalten. In einer retrospektiven Studie erlangten nur 28 % der Betroffenen eine vollständige Remission und die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten bei 57 % (48).

Die Therapie der AHN orientiert sich eher an der onkologischen Erkrankung. Dabei gilt im Allgemeinen, dass bei der Therapie der Mastozytose noch ein großer Forschungsbedarf besteht und zusätzliche Kontrollstudien durchgeführt werden sollten.

### **3.3 Fragestellung**

Bei einer Mastozytose leiden die meisten Patienten unter sichtbaren und messbaren Krankheitssymptomen, wie Quaddelbildung, Kurzatmigkeit, Blutdruckabfall und einer Flush-Symptomatik, aber auch unter Symptomen wie Müdigkeit, Juckreiz und

Kopfschmerzen, die nur subjektiv von den Patienten wahrgenommen werden. Dennoch leiden viele Patienten an den zuletzt genannten Symptomen, wodurch die Kontrolle der Erkrankung im Wesentlichen beeinflusst wird.

Die Pathogenese der Mastozytose ist, wie es im Kapitel 3.5 erläutert wurde, noch nicht abschließend geklärt. Deshalb wird vor allem eine symptomatische und keine kurative Therapie durchgeführt. Ein krankheitsspezifisches Messinstrument, wie der Mastozytose-Kontrolltest, kann dabei helfen, den Einfluss der Symptome messbar zu machen und den Behandler bei der Erstellung eines individuellen Therapieplans zu unterstützen, da dieser konzipiert wurde, um ein schnellerer und einfach auszuwertender Eindruck über die Kontrolle der Erkrankung zu erlangen. Dieser Kontrolltest ist schnell im Wartezimmer auszufüllen, besteht aus fünf Fragen und hat einen statistisch errechneten Cut-Off Value. Dadurch könnten die Patienten eine adäquate Behandlung erhalten, was auch zu einer effektiven Linderung der Symptome und einer erhöhten Kontrolle der Erkrankung sorgen könnte.

Inadäquate Behandlungen führen zu schweren chronischen Verläufen der Mastozytose. Die Patienten bekommen jahrelang, und manche teilweise lebenslang, Präparate, um die Erkrankung zu kontrollieren, die sich häufig durch Nebenwirkungen auf nicht beteiligte Organe auswirken oder ohne den gewünschten Therapieerfolg bleiben. Mit einem validierten Messinstrument wäre die Krankheitskontrolle der Patienten besser einzuschätzen und Therapieoptimierungen umzusetzen.

Wegen der individuellen und chronischen Verläufe der Erkrankung sollte anhand eines krankheitsspezifischen Instruments eine auf den jeweiligen Patienten zugeschnittene Behandlung erfolgen.

Krankheitsbezogene Faktoren und das Einbeziehen des Patienten bei der Therapiefindung können die Compliance des Patienten erhöhen, was dazu beitragen könnte, dass die Behandlung nicht unterbrochen wird, die Kontroll-Intervalle eingehalten werden und das Ziel einer kompletten Kontrolle der Symptome umgesetzt werden kann. Auf diese Weise könnten kostenintensive Therapien zielführender eingesetzt werden.

Ein standardisiertes Vorgehen und die Auswertung eines validierten Instruments über einen längeren Zeitraum hinsichtlich der Kontrolle der Erkrankung könnten einen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Klinik und der Praxis leisten.

Durch die Erarbeitung eines Instruments könnten weitere klinische Studien vorangetrieben werden, um sich mit den verschiedenen Problemen zu beschäftigen.

Diese Studien könnten zu einer weiteren Validierung des Instruments beitragen und die Entwicklung neuer individueller Behandlungsmöglichkeiten fördern.

Ein Fragebogen vermindert die unbewusste subjektive Einflussnahme der Untersucher auf den Patienten und damit auch externe Einflüsse auf den Studienverlauf.

Mit einem Fragebogen zur Erfassung der Kontrolle der Erkrankung kann überprüft werden, ob die jeweils angewandte Therapie mit einer messbaren Verbesserung verbunden ist.

Bisher existiert noch kein validiertes Instrument zur Erhebung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit Mastozytose. Für die Mastozytose bestehen die Fragebögen McQoL, MAS und der Kontrolltest PRO. Der McQoL und der MAS sind beide prospektive Studien. Der MAS misst nur die Schwere der Beschwerden und kann keine Einschätzung des Einflusses von den Patienten geben zur Lebensqualität und Kontrolle der Erkrankung. Der McQoL besteht aus 27 Fragen, die sich ausschließlich auf die Lebensqualität sowie das soziale Umfeld konzentrieren. Beide Fragebögen sind für Behandler und Patient sehr langwierig und haben kaum klinische Relevanz. Diese Fragebögen eignen sich eher für klinische Studien, da sie eine unterschiedliche Zielsetzung haben. Weder der MAS noch der McQoL erlauben dem Behandler eine Abteufung der Therapieentscheidung.

Der Kontrolltest PRO ist der einzige retrospektive Fragebogen, jedoch war das ein Präinstrument zur Erstellung des finalen MCT. Hierbei wurden 10 Fragen gestellt, diese Fragen wurden offen gestellt, damit man von Patienten viele Informationen zur subjektiven Wahrnehmung der Erkrankung herausfinden kann. Es gibt keine definierten Antwortmöglichkeiten, die Ergebnisse werden vom Behandler subjektiv bewertet, da kein Cut-Off Value besteht. Dadurch kann sich der Fragebogen nicht im klinischen Alltag durchsetzen.

Der MCT soll durch die Kürze, Knappheit und der einfachen alltäglichen Anwendung ein direktes Feedback an den Behandler liefern. Der Fragebogen ist für den klinischen Alltag gedacht und soll als sinnvolle Unterstützung dienen neben den klinischen Befunden des Patienten.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich prüfen, ob und inwieweit die Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Erfassung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit Mastozytose möglich ist.

## **4 Material und Methode**

Die Entwicklung des Kontrolltests für Mastozytose orientierte sich an den Empfehlungen für eine PRO Instrument Entwicklung, wobei drei Phasen unterschieden werden:

- 1) Itemgenerierung
- 2) Itemreduktion
- 3) Validierung

### **4.1 Itemgenierung**

Die Itemgenerierung orientiert sich an der Empfehlung für eine PRO Entwicklung (49). Es wurden Patienteninterviews geführt und ein Expertenmeeting wurde organisiert. Dabei wurden die Ergebnisse der Patienteninterviews vorgestellt und im Anschluss daran diskutiert. Außerdem wurde in PubMed nach relevanter Fachliteratur recherchiert.

Die ersten Patienteninterviews zur Itemgenerierung wurden mit Mastozytose-Patienten durchgeführt, die an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie in regelmäßiger Behandlung waren.

Mit zehn Patienten, die sich in der Betreuung der Mastozytosesprechstunde befanden, wurde das Interview geführt. Diese Interviews wurden als Telefoninterviews umgesetzt und, wie es in der Literatur empfohlen wird, wurden sie mit offenen Fragen und semistrukturiert gestaltet (50).

Die Interviews richteten das Hauptaugenmerk auf die Beschwerden der Patienten durch ihre Mastozytose, auf die individuelle Behandlung und die Krankheitskontrolle. Sie wurden verständlich und neutral gestellt und nur von einem Behandler durchgeführt. Die Patienteninterviews wurden nach dem vorherigen Einverständnis der Patienten anonymisiert aufgenommen. Am Ende der Befragung hatten die Patienten die Möglichkeit, für sie subjektiv wichtige Fragen zu stellen.

Die aus den Interviews gewonnenen Informationen wurden, wie es in der Grundlagentheorie empfohlen wird, als Items in einen vorläufigen Fragebogen aufgenommen.

Anhand dieser Itemgewinnung wurde dann ein vorläufiger Fragebogen zur Erkrankungskontrolle bei Mastozytose erstellt. Aus diesem Fragebogen wurde danach in einer Expertenrunde mit zwei Experten ein vorläufiger Fragebogen mit sechs Items erarbeitet.

Dieser vorläufige Fragebogen wurde im Anschluss in einem weiteren Expertenmeeting besprochen, das aus einer Arbeitsgruppe von Dermatologen gebildet wurde, die sich auf die Behandlung von Mastozytose spezialisiert hatten. Dabei spezifizierten die Experten für Mastozytose mögliche relevante Outcomes, sie definierten Messinstrumente für eine Evaluierung und führten eine Itemreduzierung durch.

Im Anschluss daran wurden dann *Cognitive Debriefings* mit zehn Mastozytose-Patienten durchgeführt (51), wobei von den Patienten angegebene Fehlinterpretationen oder Vorschläge evaluiert und diskutiert wurden.

Bei der Literaturrecherche wurde ein Überblick zu publizierten Studien zu körperlichen und psychischen Einschränkungen bei Mastozytose-Patienten erstellt und Empfehlungen für die Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur Kontrolle einer Erkrankung erarbeitet.

#### **4.1.1 Datensammlung bei der vorläufigen Itemgenerierung**

Die sich aus den telefonischen Patienteninterviews ergebenden Items wurden dann in dem Fragebogen von Patienten beantwortet, die sich in den letzten drei Jahren mindestens einmal in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin vorgestellt hatten.

Die Genehmigung des Projektes erfolgte durch die Ethikkommission der Charité Berlin. Für die Teilnahme an dem Projekt mussten die Patienten einige Kriterien erfüllen: Sie mussten volljährig sein, die Diagnose kutane oder indolente systemische Mastozytose erhalten haben und an keiner weiteren dermatologischen Erkrankung mit ähnlicher Symptomatik leiden. Für die Validierungsphase wurden ausschließlich Patienten ausgesucht, die keine relevanten Vorerkrankungen haben. Eine Depression, Autoimmunerkrankung oder Rheumaerkrankung wurde bei diesen Patienten nicht erfasst. Jedoch gab es viele Patienten mit depressiven Episoden, welche jedoch zur Teil der Erkrankung gezählt wurden.

In diesem vorläufigen Fragebogen wurden die Patienten gebeten, anzugeben, wie gut die Kontrolle ihrer Erkrankung in den letzten zwei Wochen war. Dieser vorläufige

Fragebogen wurde mit zehn Mastozytose-Patienten im Rahmen eines *Cognitive Debriefings* bearbeitet.

Dabei wurden die Patienten gebeten, die Anleitung und die Fragen laut durchzulesen und auf Verständlichkeit zu prüfen. Die Patienten sollten jede Frage mit einer der 5 Antwortmöglichkeiten ankreuzen. Danach sollten die ausgewählten Patienten die Fragen anhand ihrer Relevanz und ihrer Wichtigkeit bewerten (49).

Relevanz bezog sich dabei darauf, ob die Patienten in den letzten 12 Monaten mit der jeweiligen Fragestellung überhaupt in Kontakt gekommen waren bzw. damit Erfahrungen gesammelt hatten. Diese Frage sollte mit ja oder nein beantwortet werden.

Bei der Wichtigkeit sollten die Patienten angeben, welche Bedeutung sie dem Item zuschreiben würden (sehr wichtig, wichtig, mittelmäßig, wenig, gar nicht).

Außerdem konnten die Probanden mögliche Probleme mit den Fragen, fehlende Aspekte und weitere Anregungen in einem Freitext mitteilen.

Nach dem *Cognitive Debriefing* wurde eine weitere Expertenrunde durchgeführt, in der darüber diskutiert wurde, wie die Validierung der einzelnen Items erfolgen sollte. Dabei wurde entschieden, dass eine Retest-Reliabilität und eine Korrelation zu Anker-Fragebögen notwendig seien. Der Fragebogen wurde dann in zwei Teilen aufgeteilt. Im ersten Teil wurde der Fragebogen zusammen mit den Anker-Fragebögen, einem VAS und einer Likert-Skala, dem MC-QoL (*Mastocytosis Quality of Life*) Fragebogen und dem SF-12 an die Patienten geschickt und von ihnen ausgefüllt. Für eine Prüfung der Retest-Reliabilität wurde der zweite Teil des Fragebogens hinzugefügt, der den Probanden mit dem ersten Teil ausgehändigt wurde. Dabei wurden sie darum gebeten, neben dem MAS (*Mastocytosis Activity Score*), den sie an 14 aufeinanderfolgenden Tagen ausfüllen sollten, am letzten Tag auch den Test-Fragebogen, den VAS und die Likert-Skala auszufüllen und zurückzuschicken (52).

## **4.2 Itemreduktion**

Nach der Itemgenerierung wurde eine Itemreduktion anhand der Impact-Analyse, einer *Face validity* im Rahmen einer Expertenrunde und einer erneuten Befragung der Patienten zwei Wochen nach dem Ausfüllen des ersten Fragebogens zur Überprüfung der Test-Retest Reliabilität durchgeführt. Die Retest-Reliabilität wird im Abschnitt 4.3.1.2 näher erläutert.



### 4.2.1 Impactanalyse

Durch eine Impactanalyse können Items aussortiert werden, die für die Patienten hinsichtlich der Kontrolle der Erkrankung nur von geringer Bedeutung waren.

Aus den Angaben, wie oft eine Frage für die Patienten relevant war oder nicht, konnte die jeweilige Häufigkeit für jedes Item bestimmt werden und aus den Antworten der Wichtigkeit (sehr wichtig = 4, wichtig = 3, mittelmäßig = 2, wenig = 1, gar nicht = 0) wurde ein Mittelwert berechnet (27).

Der Einfluss der einzelnen Items (Impact) konnte dann aus der Multiplikation der Werte Frequenz und Wichtigkeit ermittelt werden, wobei jeweils ein höherer Score mit einem höheren Impact-Faktor verbunden war.

Für die einzelnen Items wurde eine Impact-Analyse durchgeführt, wobei die Experten einen Cut-Off-Wert für die einzelnen Items festlegten. Dabei wurden alle Items in das Instrument aufgenommen, die unter diesem Wert lagen. Ausnahmen wurden nur dann zugelassen, wenn inhaltliche oder medizinische Gründe oder Erfahrungswerte der jeweiligen Experten gegen ein Einfügen oder Auslassen eines Items hinsichtlich des Fragebogens sprachen. Durch dieses Vorgehen konnte der vorläufige Fragebogen für die finale Phase entwickelt werden.

## 4.3 Validierungsphase

Um ein Instrument validieren zu können wird empfohlen, es auf Reliabilität, Validität und Responsivität (Reaktionsfähigkeit) zu prüfen (53).

Dabei besteht das Ziel der Validierung darin, zu beweisen, dass der entwickelte Fragebogen **MCT** (Kontrolltest für Mastozytose) zur Erfassung der Kontrolle der Erkrankung bei Mastozytose-Patienten geeignet ist.

### 4.3.1 Datensammlung und Validierung

Die Patientendaten wurden aus einem deutschen spezialisierten Zentrum für Mastozytose an der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhoben. Die Studie wurde von der Ethikkommission bewilligt. Alle Patienten, die an der Validierungsstudie teilgenommen haben, haben eine Einverständniserklärung unterschrieben.

Die Probanden wurden gebeten, neben den Angaben zu Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung und Symptomatik den Fragebogen in einem Intervall von zwei Wochen wiederholt zu beantworten. Zusätzlich wurden sie aufgefordert, ihre Beschwerdestärke und die Einschränkung ihrer Krankheitskontrolle durch Mastozytose innerhalb der letzten zwei Wochen auf einer 5 Punkt Likert-Skala und einer VAS-Skala anzugeben. Der Fragebogen wurde in zwei Teile aufgeteilt. Der erste Teil umfasste den MCT-Fragebogen mit einer anschließenden Impact-Analyse und die Erfassung der Beschwerdestärke und der Krankheitskontrolle auf einer Likert-Skala und auf einer VAS-Skala. Zusätzlich wurde der Mastozytose-spezifische Fragebogen zur Lebensqualität (MC-QoL) und der Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF-12) von den Probanden ausgefüllt. Der zweite Teil des Fragebogens wurde zusammen mit dem ersten Fragebogen mitgeschickt. Dabei wurde der Mastozytose-spezifische Fragebogen zur Krankheitsaktivität (MAS) über 14 Tage ausgefüllt und am 14. Tag sollten wiederum der MCT ausgefüllt und die Beschwerdestärke und die Krankheitskontrolle auf einer Likert-Skala und einer VAS-Skala beantwortet werden.

#### **4.3.2 Reliabilität**

Ein Validierungsschritt des MCT bezieht sich auf die Prüfung des Fragebogens auf Reliabilität.

Die Reliabilität gibt die Messgenauigkeit eines Instruments an. Sie steht dabei für das Ausmaß, wie zuverlässig das Instrument immer dieselben Größen misst oder durch Störvariablen oder Messfehler beeinflusst wird (53).

Dabei gibt es vier gängige Methoden, nämlich die Retest-Reliabilität, die interne Konsistenz, die Paralleltest-Reliabilität und die Splithalf-Reliabilität (54).

Bei dem vorläufigen MCT wurde die Reliabilität mit der internen Konsistenz, und zwar mit Cronbachs Alpha und anhand der Retest-Reliabilität geprüft.

##### **4.3.2.1 Interne Konsistenz**

Um die Ausprägung bestimmter Merkmale zuverlässig einschätzen zu können, verwendet man mehr als ein Item, das Aufschluss über das Merkmal geben soll. Mit der internen Konsistenz versucht man festzustellen, in welchem Ausmaß die Items eines

Instruments miteinander in einer Beziehung stehen, wodurch sich ein Maßstab für die Homogenität des Instrumentes ergibt (55).

Dabei wird geprüft, ob die Items das angeben, was der Fragebogen messen soll. Eine solche Prüfung ergibt sich einerseits durch die mittlere Korrelation der Items untereinander (Interkorrelation). Andererseits kann man auch Cronbachs Alpha über die Summen der Varianzen der einzelnen Items im Verhältnis zu den Varianzen des Gesamtwertes berechnen. Durch eine hohe Itemanzahl erhöht sich der Wert für Cronbachs Alpha bei gleicher Interkorrelation. Ab einer Itemanzahl unter zehn wird ein Unterschied des Wertes ersichtlich (55).

Der Wert des Koeffizienten Cronbachs Alpha kann Werte zwischen 0 und +1 annehmen. Dabei gilt die folgende Orientierung für die Einordnung der Ergebnisse von Cronbachs Alpha bei psychometrischen Instrumenten:

< 0.60: Inakzeptabel; 0.60 bis 0.65: Unerwünscht; 0.65 bis 0.70: Minimal akzeptabel; 0.70 bis 0.80: Respektabel; 0.80 bis 0.90: Exzellent; > 0.90: Übermäßig konsistent (56).

Je höher der Wert ist, umso höher ist auch die interne Konsistenz. Der Vorteil dieser Analyse ist die einfache Anwendung. Denn es ist nur eine Testdurchführung nötig und es müssen kein Paralleltest oder eine Itemzuordnung zu einer Testhälfte vorgenommen werden.

Wenn der Wert bei > 0.90 liegt, dann spricht man auch von einer Redundanz der Items, sodass sie als inhaltlich ähnlich angesehen werden können.

#### **4.3.2.2 Retest-Reliabilität**

Die Test-Retest-Reliabilität prüft die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit eines Instruments. Dabei werden die Ergebnisse eines Instruments vom gleichen Probanden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen (57).

Die Retest-Reliabilität wurde für das MCT-Instrument von der Patientengruppe zweimal in einem Zeitraum von zwei Wochen ausgefüllt. Die Ergebnisse der ersten und der zweiten Auswertung wurden dann miteinander verglichen. Die Retest-Reliabilität ist hoch, wenn die Werte beider Zeitpunkte ähnlich sind und damit gut miteinander korrelieren (57).

### **4.3.3 Validität**

Die Validität einer Erhebung gibt an, inwiefern eine Messung die Größen misst, die sie messen soll.

Die Validität gibt die Gültigkeit eines Messinstruments an, wobei bei der Entwicklung von Instrumenten zwischen der internen und externen Validität, der Inhaltsvalidität, Konstruktvalidität und Kriteriumsvalidität unterschieden werden kann (58).

#### **4.3.3.1 Interne und externe Validität**

Eine Studie ist dann intern valide, wenn die Ergebnisse und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen für die Personen korrekt sind, die an der Studie teilgenommen haben. Die interne Validität ist unbedingt notwendig, aber nicht hinreichend dafür, dass die Aussagen der Studie auch praktisch relevant sind.

Die externe Validität bezeichnet die Generalisierbarkeit und Repräsentativität der Untersuchungsergebnisse. Dabei geht es also darum, inwieweit von den erhobenen Verhaltensweisen auf Verhaltensweisen über die Untersuchungssituation, die Versuchspersonen und den Untersuchungszeitraum hinaus generelle Aussagen abgeleitet werden kann. Eine hohe externe Validität bezieht sich dabei auf eine hohe Korrelation des Messinstruments mit bereits bewährten Testverfahren (59).

#### **4.3.3.2 Konstruktvalidität**

Die Konstruktvalidität gibt an, inwieweit ein Test ein jeweils interessantes Merkmal so misst, dass die Ergebnisse mit bestehenden Definitionen und Theorien übereinstimmen (53).

Man unterscheidet zwei Arten der Konstruktvalidität, nämlich die diskriminante Validität und die konvergente Validität.

Bei einer diskriminanten Validität erfolgt eine Abgrenzung von Instrumenten, die ein anderes und nicht ähnliches Merkmal messen. Dabei sollte die Korrelation zwischen diesen Konstrukten bei einem validen Instrument gering sein.

Eine konvergente Validität liegt vor, wenn eine Korrelation des Instrumentes mit anderen themenspezifisch validierten Messinstrumenten durchgeführt wird, wobei dann eine hohe Korrelation erwartet wird.

Der MCT wurde mit dem SF 12, dem MC-QoL zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten, dem MAS als Mastozytose-Aktivitätsscore), einer Likert Skala und einer Visuellen Analog-Skala korreliert (Pearson Korrelation & Spearman Korrelation).

Der SF 12 ist die valide Kurzform des SF 36 misst als generisches Instrument mit 12 Items in 8 Domains die gesundheitsbezogene Lebensqualität, nämlich der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, der physischen der Gesundheit, der eingeschränkten physisch-bedingten Rollenfunktion, der körperlichen Schmerzen, der Vitalität, der mentalen Gesundheit, der eingeschränkten emotional-bedingten Rollenfunktion und der sozialen Funktionsfähigkeit. Das Ergebnis wird in einer physischen (PCS) und einer mentalen Komponente (MCS) ausgedrückt, wobei die Gesamtpunktzahl zwischen 0-100 Punkten liegt. Eine hohe Gesamtpunktzahl verweist dabei auf eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität (60).

Der MC-QoL ist ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose-Patienten. Er besteht aus 27 Fragen, die auf 4 Domains aufgeteilt sind, nämlich Symptome, Emotionen, Sozialleben und Haut. Je höher der Gesamtscore ist, umso stärker wird die Lebensqualität durch die Erkrankung eingeschränkt.

Der MAS als Mastozytose-Aktivitätsscore misst die Schwere oder Aktivität der Beschwerden von Mastozytose-Patienten. Dabei sollen die Patienten über zwei Wochen jeden Tag für neun Beschwerdearten (Juckreiz, Rötungen, Diarrhoe etc.) ihre Beschwerdestärke im Bereich von 0-4 eintragen (gar nicht bis sehr stark). Eine höhere Gesamtpunktzahl deutet auf eine höhere Beschwerdeaktivität durch die Mastozytose-Erkrankung hin.

Die Likert-Skala ist ein Instrument, mit dem für verschiedene Items als Antwortmöglichkeiten unterschiedliche Meinungen vertreten werden können. Die Daten der einzelnen Items sind dabei rangskaliert, wobei Punktwerte im Bereich von 0-4 eingetragen werden. Die Punktwerte der einzelnen Fragen werden zusammenaddiert und ergeben dann einen Gesamtscore, aus dem ein Mittelwert ermittelt wird. Beim Fragebogen des MCT sollten eine Frage zur Kontrolle der Erkrankung und eine Frage zur Beschwerdestärke mit einer Likert Skala beantwortet werden. Eine hohe Gesamtpunktzahl der Likert-Skala zur Beschwerdestärke deutet auf eine hohe Beschwerdeaktivität hin. Der hohe Totalscore zur Krankheitskontrolle verweist auf eine gute Kontrolle der Erkrankung.

Die Visuelle Analogskala (VAS) wird eingesetzt, um subjektive Bewertungen der untersuchten Patienten zu erfassen. Dabei wird ein horizontaler Balken mit 10 cm Länge dargestellt, bei dem Abstufungen in 10 Stufen vorliegen, wobei jedes Ende für ein Extrem steht. Auf diese Weise können die Beschwerdestärke oder die Kontrolle der Erkrankung aus der Sicht der Patienten gut erfasst werden. Die Scores der VAS beruhen auf einer ähnlichen Korrelation wie die Likert-Skala. So entspricht eine hohe Punktzahl bei der Beschwerdestärke einer hohen Beschwerdeaktivität durch die Mastzellerkrankung. Eine hohe Punktzahl auf der VAS zur Krankheitskontrolle verweist auf eine subjektiv hohe Krankheitskontrolle bei den Mastozytose-Patienten hinsichtlich ihrer Erkrankung.

#### **4.3.3.3 Kriteriumsvalidität**

Die Kriteriumsvalidität gibt an, inwieweit ein Testverfahren ein Merkmal so misst, dass es mit einem für das Merkmal relevanten Kriterium übereinstimmt. Sie soll daher überprüfen, ob ein Verfahren das angestrebte Merkmal angemessen misst. Zur Überprüfung der Kriteriumsvalidität werden die jeweiligen Ergebnisse mit einem externen Kriterium verglichen. Wenn sich dabei ein starker Zusammenhang zwischen den Ergebnissen zeigt, dann ist das Verfahren valide. Geeignete externe Kriterien zu finden ist häufig allerdings schwierig (61). Mögliche externe Kriterien können durch die folgenden Vorgehensweisen erschlossen werden:

**Etablierte Verfahren:** Ein neuentwickelter Test kann an einem alten und bereits etablierten Test validiert werden.

**Methodisch verschiedene Verfahren:** Auch dadurch kann man einen Test validieren. Man kann zum Beispiel die Ergebnisse eines körperlichen Belastungsratings mit objektiv gemessenen Werten korrelieren, wie etwa Puls, und Blutdruck.

Außerdem wird bei der Kriteriumsvalidität danach unterschieden, zu welchem Zeitpunkt das Kriterium erhoben wurde. Diese Unterscheidung bezieht sich auf die Übereinstimmungsvalidität und die Vorhersagevalidität.

Bei der Vorhersagevalidität wird ein externes Kriterium erst später erhoben und dann mit dem Messinstrument validiert (61).

Beim MCT wurde die Übereinstimmungsvalidität verwendet, bei der die Erhebung des Kriteriums zusammen mit der Erhebung der Testergebnisse erfolgt. Die Bestimmung

der Kriteriumsvalidität des MCTs wurde mit einem Vergleich des MCT-Gesamtscores bei Patientengruppen mit unterschiedlichen Schweregraden bei der Selbsteinschätzung der Lebensqualität und der Selbsteinschätzung der Beschwerdestärke der Erkrankung hinsichtlich der sogenannten *known groups validity* durchgeführt (0-4 Likert-Skala).

#### **4.3.3.4 Inhaltsvalidität**

Die Inhaltsvalidität gibt an, ob das zu messende Verfahren durch die jeweiligen Items vollständig und inhaltlich angemessen abgebildet wird. Die Inhaltsvalidität kann nicht statistisch, sondern nur theoriebegleitend und subjektiv überprüft werden, wofür beim vorliegenden Vorgehen die Expertenmeetings eingesetzt wurden (53).

#### **4.3.4 ROC-Analyse**

Die Validität eines diagnostischen Tests bietet einem Behandler die Möglichkeit seine Diagnose entsprechend darzustellen, was etwa durch bildgebende Verfahren oder eine Biopsie unterstützt werden kann. Das Ziel einer Diagnosestudie besteht darin, den Wert eines diagnostischen Verfahrens zu evaluieren. Deshalb sind solche Studien nicht nur für die klinische Praxis relevant, sondern auch für die epidemiologische Forschung sehr wichtig (62).

Die Validität ist die Fähigkeit, zwischen Kranken und Gesunden zu unterscheiden, und wird bestimmt durch die Sensitivität und die Spezifität (62).

Die Sensitivität eines bestimmten Tests bezieht sich auf die Fähigkeit dieses Tests, Patienten mit einer Erkrankung richtig zu identifizieren. Eine hohe Sensitivität ist dann von besonderer Bedeutung, wenn der Test hinsichtlich einer schweren, aber behandelbaren Erkrankung durchgeführt wird.

Die Spezifität eines bestimmten Tests bezieht sich darauf, dass tatsächlich Gesunde als Patienten ohne eine Erkrankung richtig identifiziert werden können.

Für jeden Test gibt es einen Kompromiss zwischen diesen beiden Kriterien, der mit einer ROC-Kurve (*Receiver-Operating-Characteristic*) graphisch dargestellt werden kann. Ein perfekter Prädiktor würde mit 100 % als sensitiv beschrieben werden, sodass alle kranken Personen korrekt als krank identifiziert werden könnten. Ebenso würde eine 100%ige Spezifität bedeuten, dass keine gesunden Personen irrtümlich als krank

identifiziert würden. Es gibt allerdings tatsächlich keinen Test, der zu 100 % sensitiv und spezifisch ist, weil meist eine minimale Fehlergrenze vorliegt, die als Bayes-Fehlerrate bezeichnet wird (62).

#### **4.3.5 Gesamtscore-Ermittlung**

Die fünf Antwortoptionen des Fragebogens wurden mit 0-4 Punkten bewertet. Bei der Ermittlung des MCTs werden die Punktwerte der einzelnen Items addiert. Ein hoher Score steht dann für eine gute Kontrolle der Mastzellerkrankung.

Bei einem fehlenden Item wurde die Gesamtzahl der Items durch die Anzahl der nicht fehlenden Items geteilt.

Bei einem Fehlen von > 25 % der Items (> 1 Item) wurde der MCT nicht mehr berechnet (27).



### **4.3.6 Multiple lineare Regressionsanalyse**

Die multiple Regressionsanalyse kann bei einem Instrument dabei helfen, einen linearen Zusammenhang des zu untersuchenden Krankheitsbildes mit verschiedenen Einflussgrößen zu ermitteln, woraus man ableiten kann, ob anhand der Einflussgrößen Vorhersagen zu dem Krankheitsbild möglich sind. Dabei wurde eine multiple Regressionsanalyse mit dem Alter (in Jahren), der Dauer der Erkrankung (in Monaten) und dem Geschlecht (männlich oder weiblich) durchgeführt. Diese Variablen wurden als unabhängige Variablen verwendet und der MCT als abhängige Variable (63).

## **4.4 Statistik Software**

Bei allen statistischen Analysen (Regressionsanalysen, Korrelationen, Cronbachs Alpha) wurde SPSS verwendet (IBM SPSS Statistics Version 26, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und ein  $p$  Value  $< 0.05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

# **5 Ergebnisse**

## **5.1 Itemgenerierung**

Das explorative semi-strukturierte Telefoninterview wurde mit 10 Patienten mit ISM durchgeführt ( $n = 10$ ).

Das Interview wurde dabei in zehn Fragen gegliedert (siehe Anhang). Im ersten Abschnitt wurde allgemein nach allgemeinen körperlichen allgemeinen Symptomen gefragt. Im zweiten Abschnitt bezog sich die Befragung auf die Bedeutung und den Umgang mit der Krankheit. Dabei musste der Interviewer die Antworten der Patienten hinsichtlich ihrer Bedeutung bewerten. Nach dem Ende des Patienteninterviews wurden die Patienten gefragt, ob sie noch selbst gerne ein Thema ansprechen würden, das im

Interview nicht erwähnt wurde. Die Fragen wurden bewusst offengehalten, um den Befragten eine breite Antwortmöglichkeit anbieten zu können.

Nach der Auswertung der Telefoninterviews, der Literaturrecherche und der Diskussion mit einer Expertengruppe wurden die vorläufigen Items entwickelt, aus denen ein Prä-Instrument erstellt wurde.

## **5.2 Itemreduktion**

### **5.2.1 Datensammlung bei der Itemreduktion**

Der vorläufige Fragebogen wurde an Mastozytose-Patienten der Charité überprüft.

Dazu wurde zunächst ein *Cognitive Debriefing* mit sechs Patienten durchgeführt. Dabei wurden Fragen geändert, die nicht für alle Patienten eindeutig verständlich waren. Im Anschluss daran wurde nochmals ein *Cognitive Debriefing* mit weiteren fünf Mastozytose-Patienten durchgeführt.

Dabei wurde der MCT nicht verändert, da alle Fragen von den MCT Probanden gut verstanden und auch korrekt wiedergegeben wurden.

Nach den *Cognitive Debriefings* wurden die Fragebögen den Patienten zugeschickt.

Danach wurde mit der Validierungsphase der 101 gültigen und ausgefüllten Fragebögen begonnen. Die soziodemographischen Daten und klinischen Charakteristiken werden in Tabelle 8 dargestellt.

Als ungültig wurden Bögen bewertet, die nicht ausgefüllt und nur auf der Rückseite schriftlich beantwortet wurden. Teilweise ausgefüllte Fragebögen wurden einbezogen, wenn mehr als 75 % des Fragebogens ausgefüllt worden waren. Die fehlenden Fragen wurden eindeutig als fehlend gekennzeichnet.

## Tabelle 8: Populationscharakteristika MCT

Unterteilung der befragten Mastozytose-Patienten nach Alter, Geschlecht und Dauer ihrer Mastzellerkrankung. Die Patienten haben diese Daten im ersten Fragebogen angegeben.

	<b>MCT</b> n (%)
<b>Geschlecht</b>	
weiblich	62 (61,4)
männlich	39 (38,6)
<b>Alter (Jahre)</b>	
20-39	18 (17,8)
40-59	53 (52,5)
60-89	30 (29,7)
<b>Dauer der Erkrankung (in Monaten)</b>	
9-100	50 (49,2)
101-300	24 (24,0)
301-624	10 (10,0)
Fehlend	17 (16,8)

### 5.2.2 Impactanalyse

Die Impactanalyse wurde anhand von zwei Kriterien berechnet, nämlich dem Mittelwert der Wichtigkeit und der Frequenz der Relevanz der einzelnen Items, die gesondert im ersten Teil des Fragebogens abgefragt wurden. dabei entsprach eine höhere Punktzahl einem höheren Impact-Score. Die Expertengruppe bestätigte, dass der Impact-Score im Expertenmeeting hilfreich bei der Itemreduktion und der Bewertung war. Deshalb sollte dieses Verfahren in die Itemreduktion einbezogen werden.

Die Ergebnisse der Impactanalyse werden in **Tabelle 9** dargestellt.

## Tabelle 9: Impactanalyse

Der Impactfactor für jedes Item aus dem MCT-Fragebogen

Item-Nr.*	Item	Frequenz	Wichtigkeit (Mittelwert)	Impact
p1	Beschwerdestärke	0,8217	4,4337	<b>3,64</b>
p2	Einschränkung der LQ	0,8019	4,444	<b>3,56</b>
p3	Auftreten der Beschwerden	0,7227	4,397	<b>3,18</b>
p4	Emotionale Kontrolle	0,6931	4,285	<b>2,97</b>
p5	Beeinträchtigung	0,7326	4,310	<b>3,16</b>
p6	Kontrolle durch Therapie	0,7425	4,613	<b>3,43</b>

### 5.2.3 Face validity durch Expertengruppe

In einem Expertenmeeting mit einer Einbeziehung der Patienten im April 2021 wurden alle Items hinsichtlich der ‚face validity‘ intensiv untersucht und anhand des Cut-Off-Wertes entweder belassen oder entfernt. Die Experten einigten sich darauf, dass alle Items mit einem ungeeigneten Cut-Off-Score auch aus dem neuen Fragebogen herausgenommen werden sollten. Weil sich bei allen Fragen nach dem Erhalt der Fragebögen einen ähnlicher Impact-Score ergab, kamen den klinischen Erfahrungswerte der Expertengruppe eine besondere Bedeutung zu.

Die Expertengruppe nannte als statistische Kriterien für die Itemselektion die folgenden Möglichkeiten:

- Inter-Item-Korrelation
- Antwortverteilung der einzelnen Items

- Korrelationen (Pearson & Spearman) der verschiedenen Variationen des MCTs

Die einzelnen Items wurden in sieben Varianten für die finale Version des MCTs zusammengestellt. Für eine bessere Übersicht werden die entsprechenden Items mit den jeweiligen Verfahren und einer Begründung in der Tabelle 10 dargestellt.

### **Tabelle 10 Ergebnis 'face validity'**

*Ausschluss von einem Item in einem Expertenmeeting*

<b>Item</b>	<b>Impact</b>	<b>Verfahren</b>	<b>Begründung</b>
Einschränkung der Lebensqualität (2)	3,55	entfernt	Klinische Erfahrungswerte der Expertengruppe. Die Frage 2 wurde wegen ähnlicher Antworten der Patienten auf die Fragen 2 und 5 entfernt. Für die Experten passte die Frage 5 besser zur Fragestellung der Kontrolle der Erkrankung.

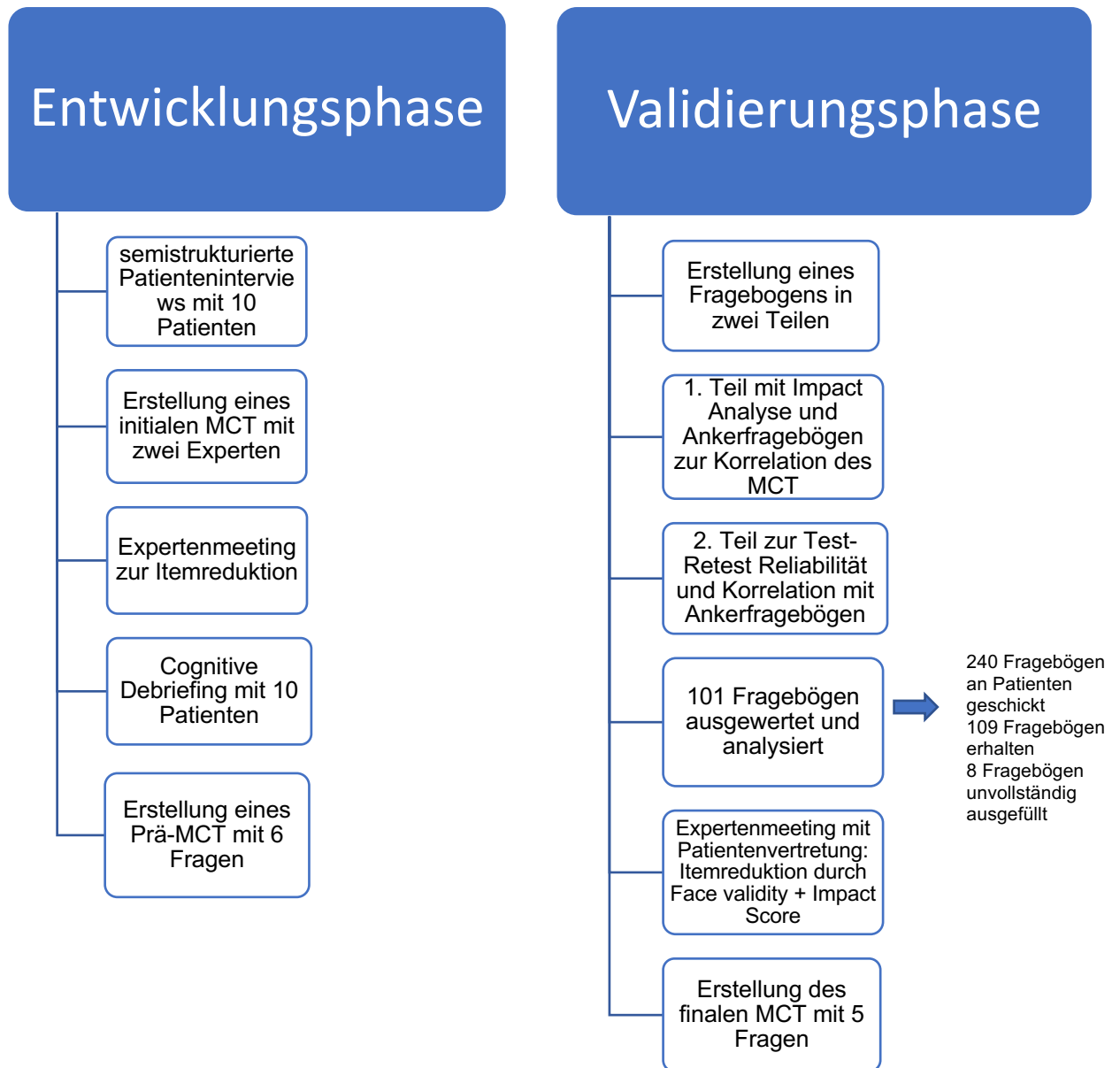
Konstellationen des MCTs für die finale Version:

- MCT 1: Q1, Q2, Q6
- MCT 2: Q1, Q2, Q4, Q6
- MCT 3: Q1, Q2, Q3, Q4, Q6
- MCT 4: Q1, Q2, Q3, Q6
- MCT 5: alle Fragen
- MCT 6: Q1, Q4, Q5, Q6
- MCT 7: Q1, Q3, Q4, Q5, Q6

Wegen des Entfernens des Items zur Lebensqualitätseinschränkung wurde die siebte Variante des MCTs als finale Version ausgewählt.

## Abbildung 1 Entwicklung und Validierung des MCT

Flowchart bei der MCT Entwicklungs- und Validierungsphase



## 5.3 Validierungsphase

### 5.3.1 Daten Validierungsphase

An der Validierungsphase nahmen 101 erwachsene Patienten mit ISM teil, wobei alle Teilnehmer volljährig waren.

### 5.3.2 Reliabilität

#### 5.3.2.1 Interne Konsistenz

Für die Gesamtpunktzahl des MCTs wurde die jeweilige Reliabilität anhand einer Berechnung des Koeffizienten Cronbachs  $\alpha$  dargestellt.

Der Gesamtscore des MCTs zeigte mit einem Koeffizienten von Cronbachs  $\alpha$  von **0.941** wiederum eine sehr gute Konsistenz. Dieses Ergebnis bestätigte, dass ein Gesamtpunktwert für den MCT berechnet werden kann.

#### 5.3.2.2 Retest-Reliabilität

Die 101 Probanden füllten den Fragebogen innerhalb von zwei Wochen zweimal aus. Berechnet wurden die Gesamtpunktzahl, der Mittelwert und Median des ersten und zweiten Durchganges und der ‚*Intraclass Correlation Coefficient*‘ (ICC). (Tabelle 11).

**Tabelle 11 Retest-Reliabilität**

*Durchschnittliche Gesamtpunktzahl des MCTs bei der ersten Befragung und nach zwei Wochen bei der zweiten Befragung*

MCT	Mean score $\pm$ SD (1. Durchgang)	Mean score $\pm$ SD (2. Durchgang)	ICC
Total score	11,36 $\pm$ 5,37	11,54 $\pm$ 5,15	0.914

Die Ergebnisse zeigen, dass der Gesamtscore und die Items sich in ihrem Mittelwert hinsichtlich des ersten und zweiten Durchgangs nicht stark voneinander unterscheiden, was auch am ICC deutlich wird. Die Varianz der Übereinstimmung liegt beim

Gesamtscore des Fragebogens bei einem sehr guten Wert von 91 %. Auch bei den einzelnen Items kann bei einem Intraclass Coefficient von  $> 0.84$  von einer sehr hohen Übereinstimmung der Ergebnisse ausgegangen werden. Man kann deshalb annehmen, dass der MCT bei einem wiederholten Test ein zuverlässiges Instrument sein kann, weil sich die Ergebnisse des MCTs reproduzieren lassen.

### 5.3.3 Validität

#### 5.3.3.1 Konstruktvalidität

Die Korrelation zwischen dem MCT und dem MC-QoL konnte zeigen, dass der MCT-Gesamtscore stark mit dem MC-QoL-Gesamtscore korreliert. Dabei wurde der Pearson-Koeffizient bestimmt, wobei sich eine Korrelation von  $-0.873$  ergab, wodurch man auf eine hohe Korrelation schließen kann.

**Tabelle 12 Korrelation MCT mit MC-QoL, SF12, MAS, VAS- und Likert-Skala**

*Korrelation des MCTs mit mastozytose-spezifischen Ankerfragebögen und mit dem generischen Tool SF-12*

		<b>MCT</b>
Total MC-QoL	Korrelation nach Pearson	$-.873^{**}$
	N	101
SF-12 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA	Korrelation nach Pearson	$.668^{**}$
	N	100
SF-12 PSYCHISCHE SUMMENSKALA	Korrelation nach Pearson	$.553^{**}$
	N	100
Total MAS	Korrelation nach Pearson	$-.665^{**}$
	N	98
VAS Beschwerdestärke	Korrelation nach Pearson	$-.897^{**}$
	N	101



Likert-Skala	Korrelation nach Pearson	-.875**
Beschwerdestärke	N	101
VAS Krankheitskontrolle	Korrelation nach Pearson	.633**
	N	100
Likert-Skala	Korrelation nach Pearson	.689**
Krankheitskontrolle	N	100

*\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.*

Bei dem weiteren Mastozytose-spezifischen Fragebogen MAS war der Pearson-Korrelationskoeffizient für den Vergleich zwischen dem MAS und dem MCT niedriger als zwischen dem MC-QoL und dem MCT. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem MAS-Gesamtscore und dem MCT Gesamtscore lag bei -0.665.

Der generische Fragebogen SF-12 korrelierte mit dem MCT im Vergleich mit den anderen Instrumenten minimal schlechter. Der MCT Gesamtscore korrelierte stärker mit dem Summenscore der körperlichen Gesundheit (PCS) mit einem Wert von 0.668. Im Unterschied dazu wies der MCT eine niedrigere Korrelation mit den MCS mit einem Wert von 0.553 auf. Die geringere Korrelation des MCTs mit dem SF-12 im Vergleich mit den anderen Ankerfragebögen kann darauf zurückführen, dass die anderen Fragebögen speziell für Mastozytose-Patienten erstellt wurden, während der SF-12 hingegen ein allgemeines Tool zur Gesundheitskontrolle ist.

Die Korrelationen zwischen dem MCT und den gesundheitlichen visuellen Analogskalen der Beschwerdestärke und der Krankheitskontrolle führten zu hohen Pearson-Korrelationskoeffizienten, wobei der VAS der Beschwerdestärke einen Korrelationskoeffizienten von -0.897 und der der Krankheitskontrolle einen von 0.633 aufwies. Die Likert-Skala ergab einen Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Korrelation zwischen dem MCT-Gesamtscore und der Likert-Skala für die Beschwerdestärke von -0.875 und für die Krankheitskontrolle von 0.689. Das Vorzeichen ist bei den Korrelationskoeffizienten bei den Tests MC-QoL und MAS und bei den visuellen Analogskalen negativ, weil hier niedrige Ergebnisse mit einer höheren Kontrolle verbunden sind.

### 5.3.3.2 Kriteriumsvalidität

Die Ergebnisse der Kriteriumsvalidität werden in der Form einer *known-groups-validity* dargestellt. Patienten, die **keine** (MCT Gesamtscore Mittelwert 9.8 SD  $\pm$  7.5) oder nur eine **geringe** (MCT Gesamtscore Mittelwert 6.7 SD  $\pm$  3.9) Beschwerdestärke hinsichtlich ihrer Erkrankung angegeben haben, erreichten beim Ausfüllen des MCTs eine niedrige Punktzahl. Denn eine hohe Punktzahl beim MCT ist mit einem höheren Empfinden der Krankheitskontrolle verbunden.

Patienten, die die Beschwerdestärke als **mittelstark** oder **stark** einschätzten, erreichten beim Ausfüllen des MCTs eine geringere Punktzahl, was einer schlechteren Kontrolle der Erkrankung entspricht.

Bei der Darstellung des ersten und des dritten Quartils für alle Beschwerdestärken und Lebensqualitätseinschränkungen ergab sich, dass sich die Quartile abgesehen von den ersten beiden Darstellungen der Beschwerdestärken nicht überschneiden.

Besonders bei der Patientengruppe, die als Beschwerdestärke **keine** angegeben haben, variieren die Punktwerte deutlich stärker als bei den anderen Gruppen.

Die Ergebnisse werden als Vergleich zwischen der MCT-Gesamtpunktzahl und der Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich der Kontrolle der Erkrankung in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: *Known-groups* Validität MCT**

*Einteilung der Patienten in Known-groups. Diese Einteilung erfolgt nach den einzelnen Punktwerte der Beschwerdestärke anhand einer Likert-Skala.*

Patienten- beurteilung	<i>n</i>	MCT	1. Quartil	3. Quartil
		Gesamtscore Mittelwert $\pm$ SD (Median)		
<b>Beschwerde- stärke</b>				
Sehr schwer	6	9.8 $\pm$ 7.5	3.0	18.5

		(7.5)		
Schwer	23	6.7 ± 3.9 (5.0)	4.0	9.0
Moderat	30	9.1 ± 3.6 (9.0)	6.0	11.25
Gering	29	14.4 ± 2.1 (14.0)	13.0	15.0
Keine	12	19.1 ± 0.9 (19.0)	19.0	20.0

### 5.3.3.3 Inhaltsvalidität

Die Resultate wurden von einer Expertengruppe hinsichtlich des Inhalts, der Verständlichkeit und der Gültigkeit nochmals subjektiv kontrolliert.

Nach der Auswertung der verschiedenen Items des MCTs bestätigten sie, dass der MCT in allen Punkten inhaltlich gut dargestellt sei. Die Verständlichkeit der Items wurde im *Cognitive Debriefing* von den meisten Probanden als gut verständlich angegeben und damit ebenfalls als sehr gut bewertet.

Der MCT wurde statistisch in sieben Varianten getestet und mit unterschiedlicher Item Konstellation überprüft. Ausgewählt wurde schließlich eine finale Version des MCTs mit fünf Fragen (siehe Anhang).

### 5.3.4 Multiple lineare Regressionsanalyse

Bei der Regressionsanalyse zeigte sich, dass weder die Dauer der Erkrankung noch das Alter einen Einfluss auf den MCT haben. Nur das Geschlecht scheint einen Einfluss zu haben, wobei Frauen häufiger als Männer hinsichtlich des MCTs betroffen waren.

**Tabelle 14 Einflussfaktoren auf den MCT**

*Alters- und geschlechtsspezifische Einflussfaktoren und die Krankheitsdauer in einem Bezug auf die Kontrolle der Mastozytose*

	<b>Unstandardisierter Koeffizient B</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b> (in Jahren)	-0.004	0.043	0.922
<b>Geschlecht</b>	-2.234	1.202	0.066
<b>Krankheitsdauer</b> (in Monaten)	-0.002	0.005	0.680

### **5.3.5 ROC-Analyse**

Es wurde eine ROC-Kurve erstellt, bei der der MCT mit der Likert-Skala des *Global Assessment Scales* korreliert wurde. Dabei wurden die Patienten, die die Frage nach der Kontrolle ihrer Erkrankung mit gut oder vollständig beantwortet haben, als Schwellenwert verwendet. Dadurch konnte ein Cut-Off-Value mit einer hohen Sensitivität und einer hohen Spezifität erstellt werden. Probanden, die einen Score von 13 Punkten oder mehr hatten, wurden als Patienten verstanden, die ihre Erkrankung gut unter Kontrolle haben. Patienten mit einem niedrigeren Punktwert haben dann eine schlechte Kontrolle über ihre Erkrankung.

## Abbildung 2 ROC Kurve

ROC-Kurve des MCTs mit einer Korrelation des MCTs mit der Ankerfrage der Krankheitskontrolle beantwortet anhand einer Likert-Skala

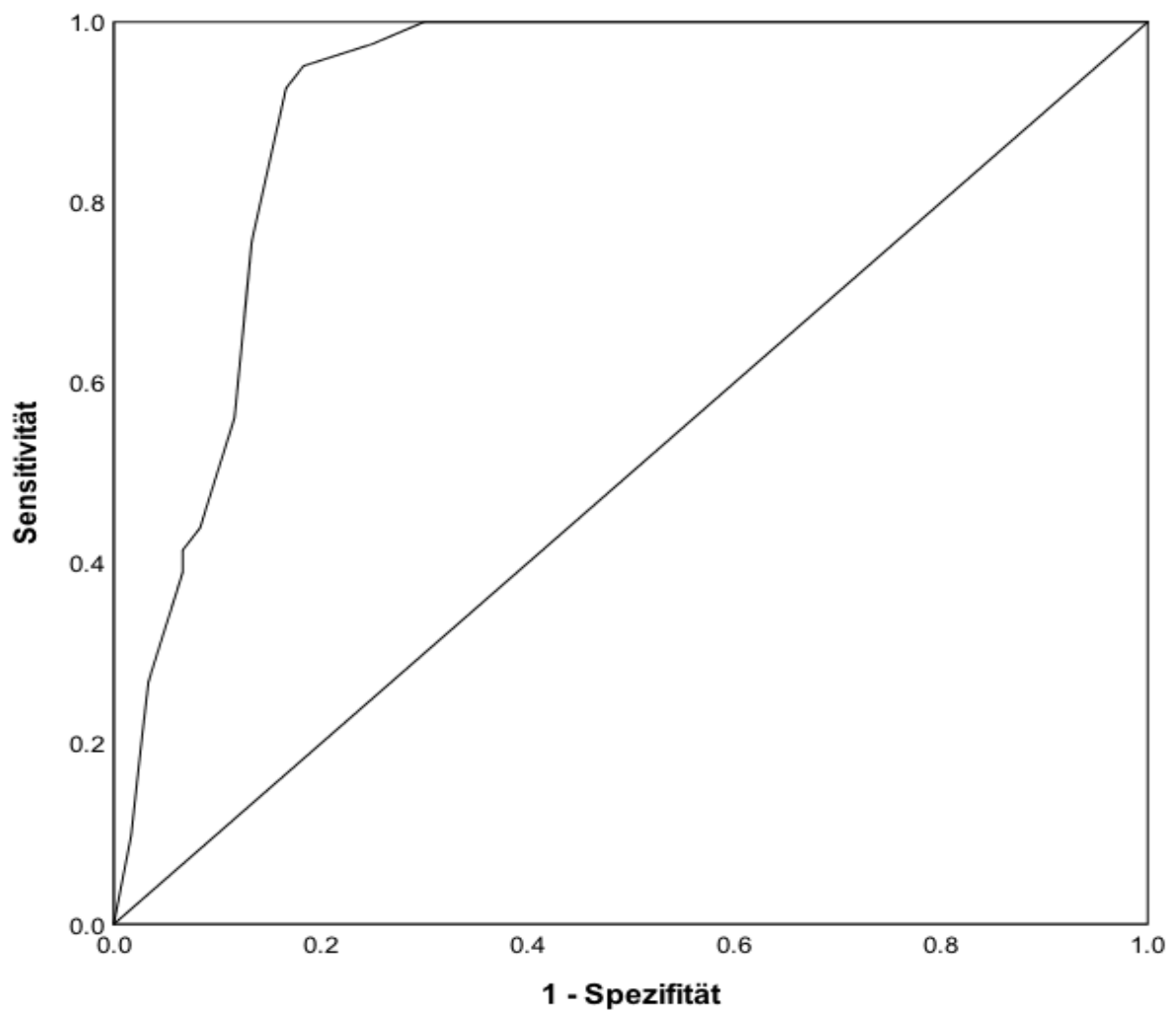


Tabelle 15: Fläche unter der Kurve

Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Untergrenze	Obergrenze
.907	.031	.000	.846	.967

**Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität des MCT-Scores**

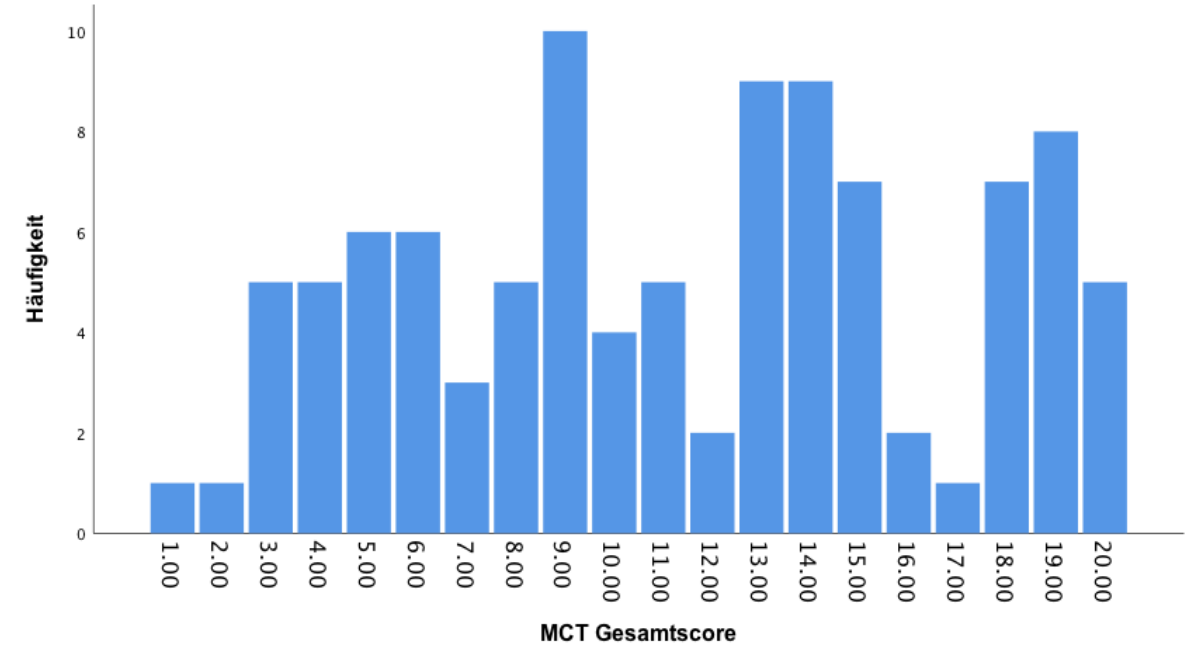
MCT Score	Sensitivität	1 - Spezifität
.0000	1.000	1.000
1.0000	1.000	.983
2.0000	1.000	.966
3.0000	1.000	.881
4.0000	1.000	.797
5.0000	1.000	.695
6.0000	1.000	.610
7.0000	1.000	.559
8.0000	1.000	.475
9.0000	1.000	.305
10.0000	.975	.254
11.0000	.950	.186
12.0000	.925	.169
13.0000	.775	.136
14.0000	.575	.119
15.0000	.450	.085
16.0000	.425	.068
17.0000	.400	.068
18.0000	.275	.034
19.0000	.100	.017
20.0000	.000	.000

#### **5.4 Ergebnisse des MCTs**

Die bei der Validierung des MCT-Fragebogens erhobenen Ergebnisse werden mit ihrem Mittelwert  $\pm$  SD (Standardabweichung) in **Abbildung 2** dargestellt. Der Score liegt bei  $11.38 \pm 5.3$  und die Streuung der Ergebnisse ist insgesamt sehr breit.

**Abbildung 3 Gesamtpunktzahl des MCTs**

*Punkteverteilung der MCT Gesamtscores*



## 6 Diskussion

Mit dem in dieser Arbeit erstellten und evaluierten MCT liegt das erste deutschsprachige und krankheitsspezifische Instrument zur Erhebung der Krankheitskontrolle bei Mastozytose vor.

Der MCT besteht aus fünf Fragen, wobei ein valider Gesamtscore ermittelt werden kann.

Außerdem ist der MCT anwenderfreundlich und kann schnell ausgefüllt werden. Dadurch kann dieser im klinischen Alltag gut integriert werden. Solche Kontrolltests wie den MCT, gibt es auch bei anderen Erkrankungen, wo sich der Kontrolltest bewährt hat. Hierbei sind besonders der Asthma Kontroll Test (ACT), oder der Urtikaria Kontroll Test (UCT) besonders hervorzuheben. Für die Mastozytose war noch kein Kontrolltest entwickelt worden.

Durch die hohe Validität und Reliabilität des MCTs ist es möglich, dieses Instrument allgemein zur Erhebung der Kontrolle der Erkrankung einzusetzen. Mit jeder der Fragen kann man zusätzlich überprüfen, in welchem Bereich die Patienten besonders eingeschränkt sind. Nach einer schnellen Beantwortung der Fragen des MCT kann man dadurch für die Patienten relevante Themen rasch darstellen.

Die Kriterien der WHO für ihre Gesundheitsdefinition als ein Zustand des völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens kann man auch sehr gut auf den MCT beziehen, da mit ihm alle genannten Punkte abgebildet werden können (64).

Für den Gesamtscore und die einzelnen Items konnte jeweils eine sehr gute interne Konsistenz und damit auch eine hohe Reliabilität erhoben werden.

Aus den Ergebnissen der Konstruktvalidität ergibt sich, dass das Instrument valide ist. Der Gesamtscore korreliert sehr stark mit den anderen für Mastozytose spezifischen Instrumenten. Das Instrument weist auch eine gute, aber keine starke Korrelation mit der psychischen Summenskala des generischen SF-12 auf. Die Korrelation mit der körperlichen Summenskala des SF-12 ist wiederum gut. Diese geringere Korrelation kann man darauf zurückführen, dass der SF-12 ein allgemeines Tool bildet und nicht nur spezifisch für eine Erkrankung verwendet wird.

Die **Retest-Reliabilität** führte zu einem guten Ergebnis. Mit diesem Reliabilitätstest konnte nachgewiesen werden, dass das Instrument konstant ist und auch nach einem



gewissen zeitlichen Abstand ähnliche Ergebnisse liefert. Die einzelnen Items weisen mit einer Retest-Reliabilität von über 0.7 bei jedem Item einen guten Wert auf. Die Mittelwerte  $\pm$  SD entsprechen abgesehen von einer minimalen Abweichung dem Wert der ersten Befragung.

Auch die ermittelte **Konstruktvalidität** ist sehr gut, sodass das Instrument die Merkmale misst, die es messen soll. Der MCT korreliert erwartungsgemäß und signifikant mit den Ankertools SF12, MC-QoL, MAS, VAS und der *Global Assessment Scale*.

Die Korrelation zwischen der PCS und der MCS des SF-12 und des Gesamtscores des MCTs macht deutlich, dass die mentale und die physische Komponente durch das Instrument angemessen dargestellt werden können. Dabei korreliert der MCT erwartungsgemäß mit dem PCS stärker als mit dem MCS. Dies kann man damit erklären, dass der MCT stärker auf die körperlichen Aspekte der Erkrankung eingeht als auf die emotionalen Aspekte. Dennoch fällt die Korrelation zwischen dem MCT und dem generischen SF-12 geringer aus als erwartet.

Zwischen dem MCT und dem MC-QoL ergab sich eine sehr hohe Korrelation. Weil sich die Lebensqualität für viele Patienten an der Kontrolle der Erkrankung und damit am körperlichen, emotionalen und sozialen Wohlbefinden orientiert, kann der MCT diese Punkte gut wiedergeben. Vielen Probanden fiel es allerdings schwer, klar zwischen der Krankheitskontrolle und der verbesserten Lebensqualität durch eine bessere Kontrolle ihrer Erkrankung zu unterscheiden, außer dann, wenn sich die Symptomatik über eine gewisse Zeit deutlich verbessert oder verschlechtert hat.

Sowohl beim MC-QoL als auch beim MAS ergab sich eine sehr hohe Korrelation mit einer statistisch relevanten Signifikanz gegenüber dem MCT. Diese starke Korrelation kann man darauf zurückführen, dass die Aktivität der Erkrankung, die beim MAS gemessen wird, sehr gut mit der ersten und letzten Frage des MCTs korreliert.

Auch die Korrelation des MCTs mit den beiden visuellen Analogskalen ist hoch. Dabei wies die erste VAS zur Messung der Beschwerdestärke eine höhere Korrelation auf als die VAS zur Kontrolle der Erkrankung, wobei sich beim VAS zur Beschwerdestärke ein Pearson-Koeffizienten von -0,897 ergab. Dieser Wert deutet darauf hin, dass Patienten mit schwererer Symptomatik eher von einer negativen Assoziation mit der Krankheitskontrolle ausgehen. Dabei ist für sie der VAS zur Kontrolle der Erkrankung nicht so aussagekräftig wie der VAS zur Beschwerdestärke.

Wie bei der Korrelation des MCTs mit dem VAS ergab sich auch zwischen dem MCT eine hohe Korrelation zur Likert-Skala der *Global Assessment Scale*. Die Frage bezüglich der Ausprägungsstärke der Erkrankung erzielte dabei eine höhere Korrelation als die Frage zur Krankheitskontrolle.

Ein weiterer wichtiger Punkt der Validität besteht darin, dass der MCT zwischen den Schweregraden der Erkrankungen verschiedener Patientengruppen unterscheiden kann (**Known-Groups-Validity**). Die Mittelwerte der Gesamtscores von Patienten unterschiedlicher Schweregrade unterscheiden sich stärker, wenn auch die Ausprägung der Erkrankung stärker ist. Bei den Patientengruppen mit gar keinen oder milden Beschwerden sind die Mittelwerte ähnlich. Bei moderaten und schweren Beschwerdestärken steigt der Mittelwert und die Standardabweichung verringert sich stärker als in den ersten beiden Gruppen, was zu einer besseren Interpretation der Ergebnisse beitragen kann. Die Interquartilsbereiche überschneiden sich in den höheren Segmenten nicht, was auch für eine gute diskriminierende Fähigkeit des MCTs spricht.

Das Spektrum der Gesamtscores ist sehr breit, was darauf schließen lässt, dass die untersuchte Patientengruppe eine realistische Patientenpopulation darstellt. Bis auf wenige Ausreißer wurden Probanden mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung, unabhängig von der Dauer der Erkrankung oder ihrem Alter einbezogen, was einem realistischen klinischen Alltagsbild entspricht.

Die multiple Regressionsanalyse konnte zeigen, dass sich bei der Kontrolle der Erkrankung keine signifikanten Unterschiede durch das Geschlecht, Alter oder die Dauer der Erkrankung ergeben. Für die Einschränkung der Lebensqualität (MC-QoL) und den Score der Symptomaktivität der Mastozytose (MAS) wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Bei diesen beiden Fragebögen zeigte die Analyse, dass nur die Dauer der Erkrankung einen Einfluss hat. Dennoch steigt die emotionale Belastung mit steigender Dauer der Erkrankung und die Einschränkung des sozialen Lebens sinkt (27). Da der MCT weder vom Geschlecht, Alter noch der Dauer der Erkrankung abhängt, kann man ihn ohne Einschränkungen für alle Patientengruppen verwenden.

Ein gewisser Nachteil der vorliegenden Studie ergibt sich durch die Verzerrung der Patientenselektion. Denn für die Generierung des Instruments und bei der Auswertung der Fragebögen wurden nur Patienten einbezogen, die in nur einem klinisch-

spezialisierten deutschen Zentrum behandelt wurden. Dadurch konnte das Instrument weder an mehreren Zentren getestet werden noch wurde speziell auf Patientenpopulationen mit anderer kultureller oder ethnischer Herkunft geachtet. Bei der Validierung eines neuen Instruments, welches in nur einem Zentrum getestet wird, ergibt sich ein gewisser Bias, da die Behandlung sich an der Praxis des jeweiligen Hauses orientiert und daher keine unterschiedlichen medizinischen Versorgungsmöglichkeiten berücksichtigt werden.

Außerdem wurde der MCT nur an Patienten mit zwei Formen der Mastozytose eingesetzt, nämlich der ISM und KM. Das Instrument wurde nicht an Patienten mit anderen Formen der Mastozytose getestet, wie ASM, SM-AHN, MCL oder MCS. An diesen Krankheitsformen und auch bei Kindern und Jugendlichen wurde der MCT nicht validiert. Daher ist es zunächst unsicher, ob dieses Tool auch bei Minderjährigen korrekt eingesetzt werden kann.

Der MCT ist das erste deutschsprachige und validierte Instrument zur Erfassung der krankheits-spezifischen Kontrolle der Erkrankung bei Mastozytose. Der MCT wurde ausschließlich an PROs (*patient reported outcomes*) erhoben, da die Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich der Kontrolle im Vordergrund steht. Die diskriminante und konvergente Validierung wurde mit generisch und spezifisch validierten Instrumenten durchgeführt und die Kriteriumsvalidität wurde an der Korrelation, der zwischen der erhobenen Selbsteinschätzung der Kontrolle und dem Schweregrad und dem Gesamtergebnis des MCTs überprüft. Ein Nachteil ergibt sich dadurch, dass sich die Probanden besser oder schlechter einschätzen als es jeweils dem objektiven Zustand entsprechen würde. Allerdings bezieht sich dieser Einwand eher auf eine kleine Patientengruppe, da die Patienten meist an einer individuell angepassten Therapie und vor allem an einer Kontrolle der Erkrankung interessiert sind.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol.* 1991;146(5):1410-5.
2. Rottem M, Kirshenbaum AS, Metcalfe DD. Early development of mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991;94(1-4):104-9.
3. Arthur G, Bradding P. New Developments in Mast Cell Biology: Clinical Implications. *Chest.* 2016;150(3):680-93.
4. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):342-65.
5. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology.* 2008;213(3-4):251-60.
6. Amon U, Hartmann K, Horny HP, Nowak A. Mastocytosis - an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(9):695-711; quiz 2.
7. Brockow K, Metcalfe DD. Mastocytosis. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:110-24.
8. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):181-96.
9. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(10):698-738.
10. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435-53.
11. Reiter A JM, Balabanov S, von Bubnoff N, Panse J, Sperr W, Valent P. Mastozytose, systemische 2020 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html#litIDOET1AG>.
12. Hartmann K, Biedermann T, Brockow K, Grabbe J, Horny H-P, Lippert U, Maurer M, Raithel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K. Mastozytose. *Allergo Journal.* 2016;18(3):196-207.
13. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283-95.
14. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521-8.
15. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14(3):625-40.
16. Pollard WL, Beachkofsky TM, Kobayashi TT. Novel R634W c-kit mutation identified in familial mastocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(2):267-70.
17. Lladó AC, Mihon CE, Silva M, Galzerano A. Systemic mastocytosis - a diagnostic challenge. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(3):226-9.
18. Pardanani A. Systemic mastocytosis: disease overview, pathogenesis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(5):1117-28.
19. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:487-514.
20. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008;112(4):946-56.

21. Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, Escribano L. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol*. 2007;138(1):12-30.
22. Horny H-P, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2008;105(40):686-92.
23. Akin C. Mast cell activation disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):252-7.e1; quiz 8.
24. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.
25. Siebenhaar F, Weller K, Blume-Peytavi U, Maurer M. Childhood-onset mastocytosis. *Hautarzt*. 2012;63(2):104-9.
26. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nuñez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603-25.
27. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016;71(6):869-77.
28. Rossignol J, Polivka L, Maouche-Chrétien L, Frenzel L, Dubreuil P, Hermine O. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis. *F1000Res*. 2019;8.
29. Jordan JH, Fritsche-Polanz R, Sperr WR, Mitterbauer G, Födinger M, Scherthaner GH, Christian Bankl H, Gebhart W, Chott A, Lechner K, Valent P. A case of 'smouldering' mastocytosis with high mast cell burden, monoclonal myeloid cells, and C-KIT mutation Asp-816-Val. *Leuk Res*. 2001;25(7):627-34.
30. Parker RI. Hematologic aspects of systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(3):557-68.
31. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluin-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Schwartz LB, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Kovanen PT, Galli SJ, Austen KF, Arber DA, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res*. 2017;77(6):1261-70.
32. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015;90(3):250-62.
33. Sotlar K, Bache A, Stellmacher F, Bültmann B, Valent P, Horny HP. Systemic mastocytosis associated with chronic idiopathic myelofibrosis: a distinct subtype of systemic mastocytosis associated with a [corrected] clonal hematological non-mast [corrected] cell lineage disorder carrying the activating point mutations KITD816V and JAK2V617F. *J Mol Diagn*. 2008;10(1):58-66.
34. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, Kristensen TK, Møller MB, Ackermann L, Sääf M, Karlsson MA, Agertoft L, Brixen K, Hermann P, Stylianou E, Mortz CG, Torfing T, Havelund T, Sander B, Bergström A, Bendix M, Garvey LH, Bjerrum OW, Valent P, Bindslev-Jensen C, Nilsson G, Vestergaard H, Häggglund H. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):602-12.
35. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Barete S, Damaj G, Soucie E, Bruneau J, Chandesris MO, Suarez F, Launay JM, Aouba A, Grandpeix-Guyodo C, Lanternier F, Grosbois B, de Gennes C, Cathébras P, Fain O, Hoyeau-Idrissi N, Dubreuil P,

- Lortholary O, Beaugerie L, Ranque B, Hermine O. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):866-73.e1-3.
36. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):121-9.
37. Górska A, Niedożytko M, Lange M, Chełmińska M, Niedożytko B, Wasąg B, Słomiński JM, Gruchała-Niedożytko M, Nowicki R, Jassem E. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):46-53.
38. Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I, Brockow K, Renke J, Irga-Jaworska N, Plata-Nazar K, Ługowska-Umer H, Czarny J, Belloni Fortina A, Caroppo F, Nowicki RJ, Niedożytko B, Niedożytko M, Valent P. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).
39. Soter NA. Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(3):537-55, vi.
40. Hartmann K, Biedermann T, Brockow K, Grabbe J, Horny H-P, Lippert U, Maurer M, Raithel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K. Mastozytose: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). *Allergo Journal*. 2009;18(3):196-207.
41. Horny HP, Sillaber C, Menke D, Kaiserling E, Wehrmann M, Stehberger B, Chott A, Lechner K, Lennert K, Valent P. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(9):1132-40.
42. Kristensen T, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011;13(2):180-8.
43. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(15):2033-45.
44. Broesby-Olsen S, Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Vestergaard H, Møller MB, Siebenhaar F, Kristensen T, Mortz CG. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):262-4.
45. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro MJ, Sternberg DW, Villeneuve M, Huntsman Labed A, Stanek EJ, Hartmann K, Horny HP, Valent P, Reiter A. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
46. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, Bose P, Hexner EO, Winton EF, Horny H-P, Tugnait M, Schmidt-Kittler O, Evans EK, Lin H-M, Mar BG, Verstovsek S, Deininger MW, Gotlib J. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nature Medicine*. 2021;27(12):2183-91.
47. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, Mesa R, Bose P, Pettit KM, Heaney ML, Oh ST, Sen J, Lin H-M, Mar BG, DeAngelo DJ. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nature Medicine*. 2021;27(12):2192-9.
48. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(3):363-77.
49. Health USDo, Human Services FDACfDE, Research, Health USDo, Human Services FDACfBE, Research, Health USDo, Human Services FDACfD, Radiological

H. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health and Quality of Life Outcomes. 2006;4(1):79.

50. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, Ring L. Content validity--establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force report: part 2--assessing respondent understanding. Value Health. 2011;14(8):978-88.

51. Farnik M, Pierzchała WA. Instrument development and evaluation for patient-related outcomes assessments. Patient Relat Outcome Meas. 2012;3:1-7.

52. Siebenhaar F, Sander B, Ho LHT, Ellrich A, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis activity score. Allergy. 2018;73(7):1489-96.

53. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, Fokkens W, van Wijk RG, La Grutta S, Lombardi C, Maurer M, Pinto AM, Ridolo E, Senna GE, Terreehorst I, Bom AT, Bousquet J, Zuberbier T, Braido F.

Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. Allergy. 2010;65(3):290-5.

54. Englisch M. E-AD, Klein M., Lemper P., Scholl C., Steffen J. Reliabilität - TU Dresden. 2017.

55. Krüger D. Methoden in der naturwissenschaftsdidaktischen Forschung. Berlin [u.a.]: Berlin u.a. : Springer Spektrum; 2014. 1 Online-Ressource. p.

56. Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler. Heidelberg: Heidelberg: Springer; 2007.

57. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. Allergy. 2013;68(9):1185-92.

58. Moosbrugger H, Kelava A. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion. Berlin/Heidelberg: Berlin/Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2012.

59. Brosius H-B, Haas A, Koschel F. Methoden der empirischen Kommunikationsforschung: Eine Einführung. 7., überarb. u. aktual. Aufl. 2016 ed. Wiesbaden: Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.

60. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Lepke A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):1171-8.

61. Dresden TU. Kriteriumsvalidität 2016 [Available from: <https://versuch.file2.wcms.tu-dresden.de/w/index.php/Kriteriumsvalidit%C3%A4t>.

62. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 7. Aufl. 2019 ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

63. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. Allergy. 2012;67(10):1289-98.

64. Callahan D. The WHO definition of 'health'. Stud Hastings Cent. 1973;1(3):77-88.

## 8 Anhang

### Initial MCT PRO Instrument für Patienteninterviews

#### Mastozytose-Kontrolltest PRO

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Anleitung:** Liebe Patientinnen und Patienten, im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Fragen zu Ihrer Mastozytose. Bitte lesen Sie sich jede Frage durch und versuchen Sie diese so gut wie möglich zu beantworten.

1. Was sind Ihre Hauptbeschwerden?
2. Wie oft treten diese Beschwerden auf?
3. Was belastet Sie bei Ihrer Erkrankung am meisten?
4. Wie gut hilft Ihnen ihre Therapie?
5. Wodurch fühlen Sie sich durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?
6. Inwieweit denken Sie, dass Sie Ihre Erkrankung beeinflussen können?
7. Wie oft haben sie das Gefühl, dass sie die Erkrankung nicht im Griff haben?
8. Hätten Sie Vorschläge, welche Fragen für Sie bezüglich der Kontrolle der Erkrankung relevant wären?
9. Für wie relevant halten Sie die Fragen zur Kontrolle der Erkrankung?
10. Haben Sie Angst vor dem Auftreten der Beschwerden?



## Finaler MCT Fragebogen

### Mastozytose-Kontrolltest (MCT)

Deutsche Originalversion

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Anleitung:** Sie leiden an einer Mastzellerkrankung. Mit den folgenden Fragen soll ihre aktuelle Krankheitssituation erfasst werden. Bitte lesen Sie sich jede Frage sorgfältig durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie *am besten zutrifft*. Bitte beziehen Sie sich dabei auf die *letzten 2 Wochen*. *Überlegen Sie bitte nicht lange* und denken Sie daran, *alle Fragen* zu beantworten und für jede Frage *nur eine Antwort* auszuwählen.

1. Wie stark waren die **Beschwerden** Ihrer Mastzellerkrankung in den letzten 2 Wochen insgesamt?  
(z. B. Juckreiz, Rötungen oder Schwellungen der Haut, Flush, Durchfall, Bauchschmerzen, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten)  
 sehr stark    stark    mittelmäßig    gering    keine Beschwerden
2. Wie sehr hat Sie das **unvorhersehbare Auftreten** der Beschwerden Ihrer Mastzellerkrankung in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt?  
 sehr stark    stark    mittelmäßig    wenig    gar nicht
3. Wie sehr fühlten Sie sich in den letzten 2 Wochen wegen ihrer Mastzellerkrankung **niedergeschlagen oder frustriert**?  
 sehr stark    stark    mittelmäßig    wenig    gar nicht
4. Wie sehr hat Ihre Mastzellerkrankung Sie in den letzten 2 Wochen bei der Ausübung **alltäglicher Tätigkeiten** beeinträchtigt?  
 sehr stark    stark    mittelmäßig    wenig    gar nicht
5. Wie gut war Ihre Mastzellerkrankung in den letzten 2 Wochen durch ihr Verhalten oder ihre Therapie **unter Kontrolle**?  
 gar nicht    kaum    mittelmäßig    gut    vollständig

## 9 Anhang

### 9.1 Eidesstattliche Erklärung

#### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Senan Sofi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung und Validierung des Mastozytose-Kontroll-Tests (MCT) –ein Fragebogen zur Erfassung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit Mastozytose“; „Development and validation of the Mastocytosis Control Test (MCT) – a questionnaire to assess disease control in patients with mastocytosis“ 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] 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](http://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

## **9.2 Lebenslauf**

### **Lebenslauf Senan Sofi**

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

### 9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der Arbeitsgruppe Mastozytose an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin und besonderes Frank Siebenhaar für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Karsten Weller bedanken, der mich öfters bei der Patientendatenauswertung enorm unterstützt hat. Auch möchte ich meine ehemaligen Kommilitonen Jonas Muallah und Lisa Schürmann meinen Dank aussprechen, die mich auf meinem Weg mit Rat und produktiven Gesprächen begleitet haben.

Meinen Eltern sowie meiner Schwester Saher danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während des Studiums, der Arbeit und auch dieser Dissertation.

# 10 Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

**Name, Vorname: Sofi, Senan**  
**Emailadresse: senan.sofi@charite.de**  
**Matrikelnummer: 217895**  
**PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Frank Siebenhaar**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie CCM**

**Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)**

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Senan Sofi innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 03.09.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Cronbachs Alpha für interne Validität von Fragebogenskalen*
- *ROC Analyse für Likert-skala*

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 03.09.2020

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Besucheranschrift

Name der Beraterin: Anne Pohrt

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel