

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Hautkrankheiten

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas A. Luger -

Validierung eines Kurz-Fragebogens für aquagenen Pruritus

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Traut, Lea Marie

aus Vechta

2017

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Herrmann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. S. Ständer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Dermatologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. W. Luger  
Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. S. Ständer  
Koreferent: Prof. Dr. G. Schneider  
**ZUSAMMENFASSUNG**  
Validierung eines Kurz- Fragebogens für aquagenen Pruritus  
Traut, Lea Marie

Der aquagene Pruritus („AP“) ist ein Pruritus, der durch Wasserkontakt ausgelöst wird. Dabei entsteht ein schweres, kribbelartiges Pruritusyndrom ohne sichtbare Veränderungen auf der Haut. Auffällig ist der Zusammenhang zwischen diesem unangenehmen Phänomen und einer myeloproliferativen Neoplasie, der Polyzythämia vera. Laut der jüngsten Studien leiden 68,2% der Patienten mit dieser hämatologischen Erkrankung unter aquagenen Pruritus. Im Kompetenzzentrum chronischer Pruritus wird dieses Erkrankungsmuster seit mehreren Jahren untersucht.

Durch ausführliche Vorarbeit wurde der Fragenbogen „APKurz“ entwickelt, der anhand des Ausfüllverhaltens der Patienten fähig sein soll, zwischen den AP Untergruppen („hämatologische Erkrankung“ und „keine hämatologische Erkrankung“) zu unterscheiden. Ziel dieser Studie ist die Validierung dieses Fragebogens. Dafür wurde eine prospektiv angelegte Fragebogenstudie entwickelt (genehmigt am 25.04.2014 unter dem Aktenzeichen 2014-162-f-S). Patienten der Untersuchungsgruppe (Patienten mit AP) füllten in den Universitätskliniken Münster (KCP), Berlin, Heidelberg, Aachen und Erlangen ein Fragebogenpaket, bestehend aus dem APKurz Fragebogen, DLQI, ItchyQoL, Teilen des NeuroDerm Fragebogens und dem Retest APKurz Fragebogen aus. Durch einen Arzterhebungsbogen wurden prurituspezifische Faktoren und aktuelle Blutparameter erfasst. In Münster wurde eine Kontrollgruppe (Patienten mit Pruritus, aber ohne AP) mit 50 Probanden nach Alter und Geschlecht zu der Untersuchungsgruppe gematcht durchgeführt.

Insgesamt wurden 77 AP Patienten, darunter 43 Frauen und 34 Männer eingeschlossen, die im Durchschnitt ein Alter von  $56,5 \pm 15,3$  Jahren zeigten. Darunter 34 Patienten mit hämatologischer Erkrankung und 43 ohne hämatologische Erkrankung. Die Test- Retest- Reliabilität zeigt eine hohe Verlässlichkeit des APKurz (durchschnittlicher Cohens Kappa Wert: 0,842) mit Werten ausschließlich im Bereich der beachtlichen und (fast) vollständigen Übereinstimmung. Die konkurrente Validierung bestätigt die Unterscheidungsfähigkeit zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen AP Patienten durch die Pruritusdauer (Frage 3, p-Wert: 0,010) und die Lokalisation am Bauch (Frage 4.3, p-Wert: 0,050) des APKurz. Auch die konvergente- und Inter-Item Validierung zeigen positive Ergebnisse bezüglich der APKurz Validierung. Abschließend wurde ein Diagnostik Score entwickelt, der signifikant zwischen den Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ und „keine hämatologische Erkrankung“ unterscheiden kann. Hierbei ist bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung eine Pruritusdauer >30 Minuten und eine Prurituslokalisation am Bauch ausschlaggebend. Dadurch kann APKurz in Zukunft zu einem wichtigen diagnostischen Mittel bei AP Patienten werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2017

## **Erklärung**

**Hiermit gebe ich die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:**

Validierung eines Kurz- Fragebogens für aquagenen Pruritus

**in der Klinik/ Institut:**

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Hautkrankheiten

**unter der Anleitung von:**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Sonja Ständer

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

---

Ort, Datum

---

Lea Marie Traut

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Pruritus und chronischer Pruritus.....	1
1.2	Aquagener Pruritus .....	5
1.3	Pruritus bei hämatologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen .....	9
1.4	Polyzythämia vera.....	10
1.5	Mutation im JAK2 Gen bei PV in Bezug auf Aquagenen Pruritus.....	15
1.6	Aquagener Pruritus bei Polyzythämia vera .....	17
1.7	Pruritus bei weiteren hämatologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen. .....	22
1.8	Vorangegangene Arbeit zum Aquagenen Pruritus im KCP Münster .....	25
2	Zielsetzung .....	27
2.1	Validierung von APKurz .....	28
2.1.1	Test- Retest Reliabilität von APKurz.....	28
2.1.2	Hypothesenüberprüfung .....	28
2.2	Überprüfung der Sensitivität und Spezifität von APKurz.....	29
2.3	Differentielle Betrachtung der Blutparameter und Korrelationen zu APKurz .	30
2.4	Entwickeln eines Diagnostik Scores .....	30
3	Methode .....	30
3.1	Studienaufbau .....	30
3.2	Stichprobe .....	32
3.2.1	Untersuchungsgruppe .....	32
3.2.2	Kontrollgruppe .....	32
3.3	Material .....	32
3.4	Studienablauf .....	36
3.4.1	Untersuchungsgruppe .....	36
3.4.2	Kontrollgruppe .....	38
3.4.3	Daten .....	39
3.5	Statistische Methoden.....	39
4	Ergebnisse .....	43
4.1	Datenlage.....	43
4.1.1	Demographische Daten der Untersuchungsgruppe: AP Patienten .....	44
4.1.2	Hämatologische Patienten der Untersuchungsgruppe .....	46
4.1.3	Subgruppenbildung der Untersuchungsgruppe (Patienten mit AP).....	48
4.1.4	Demographische Daten der Kontrollgruppe (ohne AP) .....	49

4.2	Pruritus Charakterisierung- Angaben aus APKurz und den Validierungsbögen.....	53
4.3	Validierung von APKurz .....	57
4.3.1	Test- Retest Reliabilität von APKurz.....	57
4.3.2	Konkurrente Validierung .....	59
4.3.3	Konvergente Validierung .....	65
4.3.4	Inter- Item Validierung .....	80
4.3.5	Validierungsbögen: Differenzierung zwischen den AP Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ (U1) und „keine hämatologische Erkrankung“ (U2).....	93
4.3.6	Validierungsbögen: Differenzierung zwischen Untersuchungs- (U; mit AP) und Kontrollgruppe (K; ohne AP) .....	96
4.3.7	Hypothesenüberprüfung .....	100
4.4	Überprüfung der Sensitivität und Spezifität von APKurz.....	103
4.5	Differentielle Betrachtung der Blutwerte und Korrelationen zu APKurz .....	103
4.5.1	Blutparameter: Differenzierung zwischen den AP Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ (U1) und „keine hämatologische Erkrankung“ (U2).....	103
4.5.2	Zusammenhänge zwischen APKurz Items und Blutparametern .....	108
4.6	Therapie.....	111
4.6.1	Untersuchungsgruppe (Patienten mit AP) .....	111
4.6.2	Kontrollgruppe (Probanden ohne AP).....	113
4.7	Entwickeln eines Diagnostik Scores .....	114
5	Diskussion.....	120
5.1	Demographische Daten .....	120
5.2	Validierung von APKurz .....	121
5.3	Arztbogen Parameter: Therapie und Blutwerte.....	127
5.4	Entwickeln eines Diagnostik Scores .....	131
5.5	Fazit .....	132
5.6	Bedeutung für die Wissenschaft .....	133
5.7	Ausblick.....	133
6	Literaturverzeichnis .....	135
7	Lebenslauf.....	149
8	Danksagung .....	151
9	Anhang.....	I
9.1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	I
9.2	Dokumente.....	IV

# **1 Einleitung**

Zum Verständnis, wie der Kurzfragebogen zu aquagenen Pruritus, „APKurz“, entstand und zu der Version weiter entwickelt wurde, die in dieser Arbeit validiert wurde, sind einige Hintergrundinformationen darzulegen. Hierzu wird das Thema des Pruritus und chronischer Pruritus abgehandelt, zu denen der aquagene Pruritus zugehörig ist. Anschließend wird der Zusammenhang zwischen aquagenen Pruritus und hämatologischen Erkrankungen beschrieben, welcher eine der zentralen Fragestellungen dieser Arbeit darstellt. Des Weiteren werden die Entstehung des Kurzfragebogens und die zugehörige Hypothesenentwicklung erläutert. Weiterhin sei auf die Doktorarbeit von Frau U. Koch mit dem Titel „Aquagener Fragebogen“ verwiesen.

## **1.1 Pruritus und chronischer Pruritus**

Pruritus ist eine Empfindung, die bei ausreichender Stärke ein Kratzen oder den Drang danach auslöst (Savin 1998, S. 269).

Allerdings ist der Begriff „Juckreiz“, der historisch gewachsen und im klinischen Alltag weit verbreitet ist, irreführend. Eine präzisere Beschreibung wären beispielsweise „Jucken“ oder „Juckempfindung“. Diese werden zwar durch einen Reiz hervorgerufen, beschreiben aber die Empfindung und Wahrnehmung des Patienten. In wissenschaftlichen Arbeiten sollte daher eher von „Jucken“ oder „Pruritus“ gesprochen werden (Ständer et al. 2012b, S. 2).

Pruritus stellt eines der häufigsten Symptome und Leiden im Feld der Dermatologie dar. Sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie ist der Pruritus eine große Herausforderung nicht nur in der Dermatologie sondern auch in der Allgemeinmedizin, denn Pruritus ist ein Leiden, das mit vielen Grunderkrankungen einhergeht. (Yosipovitch et al. 2003, S. 690).

Das Symptom Pruritus zeigt diverse Ausprägungsmöglichkeiten in der Qualität und Intensität. Daher kann kaum eine einheitliche Charakterisierung vorgenommen werden.



Auch die Lokalisation und die Dauer des Pruritus sind individuell und können vielfältige Muster aufzeigen (Ständer et al. 2012a, S. 522).

Als chronischen Pruritus bezeichnet man einen Pruritus, das länger als 6 Wochen besteht. Dabei kann der Pruritus als Symptom einer dermatologischen Erkrankung, aber auch eines neurologischen oder internistischen Ursprungs auftreten. In dieser Phase ist eine individuelle Diagnostik und Therapie nötig, da eine Chronifizierung des Pruritus möglich ist (Ständer 2007, S. 627).

Patienten mit chronischem Pruritus zeigen oft eine eingeschränkte Lebensqualität und psychosomatische Effekte (Ständer et al. 2012a, S. 522). Die aktuellen Schätzungen besagen eine Prävalenz von chronischem Pruritus in der Bevölkerung von circa 16-23% (Ständer et al. 2012a, S. 521).

Auch Uwe Mattered et al zeigten in einer groß angelegten, epidemiologischen Studie in Heidelberg aus dem Jahre 2008/2009 (Mattered et al. 2011, S. 674), dass der chronische Pruritus ein sehr stark vertretenes Symptom und Leiden der Allgemeinbevölkerung darstellt. Von 2540 Studienteilnehmern zeigten 13,5% chronischen, über 6 Wochen andauernden Pruritus.

Laut einer norwegischen Querschnittsstudie, die die Prävalenz von chronischem Pruritus mithilfe von Fragebögen erfasste, betrug diese bei Erwachsenen 8-10% (Dalgard 2004 S. 452–457, Zit. n. Ständer 2007, S. 629).

Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbildern und Ursachen des Pruritus ist eine Klassifikation kompliziert (Ständer et al. 2012b, S. 2), dennoch haben sich einige Klassifikationsweisen behauptet.

Als eine klinische Unterscheidungsform wird die juckende Haut begutachtet. Hierbei wird zwischen Pruritus auf unauffälliger, nicht primär entzündeter Haut und Pruritus der entzündeten Haut bei Vorhandensein einer dermatologischen Erkrankung unterschieden (Ständer et al. 2007). Diese wurden früher auch als Pruritus sine materia und Pruritus cum materia bezeichnet (Streit et al., S. 830). Diese Nomenklatur ist jedoch wegen nicht ausreichender Genauigkeit und Aussagekraft zu vernachlässigen (Ständer et al. 2012b,

S. S2). Von diesen beiden Gruppen wird der Pruritus mit sekundären, chronischen Kratzläsionen unterschieden. Dies stellt zum Beispiel die Prurigo nodularis oder das Lichen simplex dar (Ständer et al. 2006, S. 393).

Bernhard stellte im Jahr 2005 eine kategoriale Einteilung nach differentialdiagnostischen Gesichtspunkten auf. Diese können Hinweise auf die Pruritusursache geben. Unterschieden wird hierbei zwischen dermatologischen Erkrankungen, systemischen Erkrankungen einschließlich medikamenteninduzierten Pruritus, neurologischen Grunderkrankungen sowie psychogenen oder psychosomatischen Einflussfaktoren. Außerdem kann der Pruritus zu mehreren Untergruppen zugehörig sein oder durch andere bzw. weitere Faktoren bestimmt werden (Bernhard 2005, S. 290).

Weiterhin gibt es eine Klassifikation nach neurophysiologischen Aspekten. Diese unterteilt Pruritus in dermatologisches, pruritozeptiv ausgelöster Pruritus, neuropathischer Pruritus aufgrund geschädigter peripherer Nerven, neurogener Pruritus durch Mediatorausschüttung im ZNS ohne Beteiligung peripherer Nerven und psychogener Pruritus (Twycross 2003, S. 7–26).

Auffällig ist der Zusammenhang zwischen systemischen Erkrankungen und dem Auftreten von Pruritus. Hierzu können endokrinologische und metabolische Erkrankungen beitragen. Oft sind dabei hepatische oder renale Ursachen zu finden. Auch maligne Erkrankungen, hämatologische und lymphoproliferative Grunderkrankungen können ursächlich für den Pruritus sein. Des Weiteren können Infektionen, Schwangerschaft und psychogene Faktoren kausal sein (Winkelmann und Muller 1964, S. 53–63).

Trotzdem bleibt der Ursprung von chronischen Pruritus in 45% der Fälle ungeklärt. Immer öfter wird Pruritus in Zusammenhang mit Unverträglichkeiten, wie zum Beispiel Sorbit-, und Laktoseintoleranz gesehen. Eine Studie aus dem Jahre 2011 aus Münster zeigt, dass 24% der Studienteilnehmer, die unter chronischem Pruritus litten Laktoseintolerant sind (Grundmann et al. 2011, S. 698). Im Vergleich zur deutschen

Allgemeinbevölkerung mit 14,8% (Flatz et al. 1982, S. 152) ist die Prävalenz bei Patienten mit chronischem Pruritus deutlich erhöht.

Bei der oftmals mühsamen Diagnostik und Therapie gilt es, diese Punkte und Schemata abzuarbeiten um ein individuelles und ganzheitliches Therapiekonzept erstellen zu können. Der erste wichtige Punkt ist selbstverständlich eine ausführliche Anamnese, die neben den dermatologischen Gesichtspunkten alle zugrundeliegenden Erkrankungsbilder abfragt. Auch die Medikamentenanamnese ist zu berücksichtigen. Neben der dermatologischen klinischen Untersuchung sollte eine allgemein körperliche Untersuchung erfolgen, zu der auch die Palpation der Lymphknoten gehört. Bei der Untersuchung der Haut sollten primäre, akute Kratzspuren von sekundären, chronischen Läsionen unterschieden werden. Für diese Untersuchung kann man sich nach aufgestellten diagnostischen Algorithmen richten. Zusätzlich helfen histologische, laborchemische und radiologische Befunde bei der Ursachenforschung und Charakterisierung des Pruritus. Eine AWMF Leitlinie hat Parameter für die initiale Untersuchung bei Pruritus festgelegt; hierzu zählen die Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeit BSG, der CRP Wert, ein großes Blutbild inklusive Differenzialblutbild, Eisenwerte, Enzymwerte, Urin-, sowie Stuhluntersuchung (Ständer 2007, S. 630–633).

In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Therapiemöglichkeiten und –Ansätze im Bereich der Behandlung von chronischem Pruritus entstanden. Diese ist bekannter Weise sehr kompliziert, da der Pruritus oft als Begleitsymptom diverser Dermatosen und internistischen Krankheiten fungiert. Aktuelle Behandlungskonzepte beinhalten kombinierbare topische und systemische Ansätze (Ständer 2006, S. 404).

Ein schematisches, schrittweises Vorgehen in drei Stufen ist bei der Therapie empfehlenswert. Es sollten zunächst zugelassene, rezeptfähige Medikamente zum Einsatz kommen. Laut der AWMF Leitlinie kann man allgemeine, prurituslindernde Maßnahmen sowie eine ätiologisch- symptomatische Therapie mit topischen und systemischen Mitteln kombinieren und durch eine Begleittherapie ergänzen (Ständer

2007, S. 633–636).

In der ersten Stufe sollten besonders allgemeine Maßnahmen, wie zum Beispiel Vermeidung von Stress und Allergenkontakten sowie die Benutzung von rückfettenden Cremes ergriffen werden. In der zweiten Stufe wird die ursächlich angepasste Therapie durchgeführt, beispielsweise mittels Cholestyramin bei cholestatischem Pruritus. Insbesondere bei Therapieresistenz oder unklarem Pruritusursprung kann in der dritten Stufe eine symptomatische Verabreichung topischer oder systemischer Therapeutika vorgenommen werden. Hierzu zählen zum Beispiel Capsaicin, Gabapentin, Calcineurininhibitoren, Naltrexon, UV- Therapie und Immunsuppressiva. Von Bedeutung ist ebenfalls eine begleitende Therapie, die beispielsweise Schlafstörungen mit sedierenden H1-Antihistaminika oder trizyklischen Antidepressiva unterstützt (Ständer et al. 2012b, S. S16).

Als ein positives Beispiel der Fortschritte in der Therapie von chronischem Pruritus in den letzten Jahren ist die alternative Therapie mit Capsaicin anzuführen. Dies ist ein Alkaloid der Paprikapflanze, das nach topischer Anwendung selektiv Nervenfasern und damit Juck-, und Schmerzentstehung unterdrückt. (Reimann et al. 2000, S. 164). Die ersten Studien zeigen hervorragende Ergebnisse; so wurde bei 35 Patienten mit chronischem Pruritus im Jahr 2000 in Münster ein vollständiges Sistieren des Juckens erzielt (Reimann et al. 2000, S. 167).

## **1.2 Aquagener Pruritus**

Erstmalig wurde der aquagene Pruritus, kurz „AP“, vor rund 45 Jahren von W. Shelley im Jahre 1970 beschrieben. Dieser grenzte den AP als Juckempfindung nach Wasserkontakt dadurch von der aquagenen Urtikaria ab (Shelley 1970, S. 1385).

Im Jahre 1981 beschrieben Greaves und Black (Greaves et al. 1981, S. 2008) drei Patienten, die bereits nach kurzem Kontakt mit Wasser jeglicher Temperatur eine Juckempfindung ohne sichtbare Hautveränderungen verspürten. Die Patienten schienen grundsätzlich gesund, weshalb bereits eine psychologische Komponente angenommen wurde.

In einer weiteren Studie aus dem Jahre 1986 wurde der AP näher umschrieben als die Entwicklung eines schweren, kribbelartigen Beschwerdebildes bzw. Pruritus der Haut ohne sichtbare Hautveränderungen, das durch Wasserkontakt aller Temperaturen hervorgerufen wird. In derselben Studie aus London wurde AP bei 36 Patienten nachgewiesen. Darunter waren 16 Frauen und 20 Männer im Alter zwischen 17 und 81 Jahren (Steinman und Greaves 1985, S. 92).

An die ersten AP Studien angelehnt wurde in London im Jahre 1984 eine Fragebogenstudie zur Prävalenz des APs durchgeführt (Logan et al. 1984). Diese ergab, dass 137 von 363 dermatologischen Patienten die Angabe machten bereits eine Juckerfahrung nach Wasserkontakt erlebt zu haben. Allerdings waren es nur 10 Patienten, die AP ausschließlich und als alleiniges Symptom beschrieben. Daraus schlossen die Verfasser, dass „wahrer AP“ nur sehr selten vorkommt aber oftmals Wasserjucken als ein Symptom aus vielen bei Dermatosen und anderen Erkrankungszuständen zu finden ist.

Schon früh wurde über mögliche Ursachen des APs nachgedacht. Daraus ergab sich eine Subklassifikation aus dem Jahre 1986 (Kligman 1986, S. 183) die vom AP den „APE- aquagenic pruritus oft the elderly“, sprich den AP bei älteren Menschen unterschied. Dieser wird nach Kligman besonders durch hohes Alter, trockene Haut und jahreszeitbedingte Wetterveränderungen beeinflusst.

Bereits vor einiger Zeit wurde der Zusammenhang zwischen AP und myeloproliferativen Erkrankungen, besonders der Polyzythämia vera, kurz „PV“, erkannt. Bircher unterteilte daher 1990 vom AP und APE des Weiteren den „PRV- water-related itching in polycythemia rubra vera“, sprich den AP bei Polyzythämia vera (Bircher 1990, S. 83).

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz von AP in Deutschland sind bisher nicht bekannt. In einer Londoner Studie von Bircher vor circa 25 Jahren gaben von 363 Patienten mit dermatologischer Vorgeschichte 1,4%, eine realistische Zahl, an unter AP zu leiden (Bircher 1990, S. 83–87).

Eine Studie aus Israel (Potasman I. et al. 1990, S. 499–503) zeigte bei 996 Angestellten

eine AP Prävalenz von 4,5%.

In einer groß angelegten Querschnittsstudie in Nigeria wurden junge Erwachsene der Allgemeinbevölkerung mittels Fragebögen nach dem Auftreten von AP nach dem Baden befragt. Diese ergab, dass 23,8% der Befragten, insbesondere bei Kontakt mit Regenwasser Pruritus verspüren (Salami et al. 2009, S. 4).

Die Charakteristika des APs wurden 2010 von Tina Heitkemper genauer untersucht und beschrieben. Die Dauer des APs wurde von 66,7% der Patienten mit weniger als einer Stunde und von 33,3% der Patienten mit über einer Stunde angegeben. Bei circa einem Drittel der Patienten begann der Pruritus sofort nach Wasserkontakt, bei circa zwei Drittel erst nach 2 bis 15 Minuten Latenzzeit. Im Durchschnitt betrug die Pruritusdauer nach Wasserkontakt 44 Minuten (Heitkemper et al. 2010, S. 800).

Auch Fallberichte stützen diese Angaben (Koh und Chong 2009, S. 169), nach denen wenige Minuten nach Kontakt mit Wasser der Pruritus beginnt und nach circa 30 bis 60 Minuten spontan verschwindet.

Laut Heitkemper (Heitkemper et al. 2010, S. 801) tritt der Pruritus zu 92,3% nach dem Duschen, zu 87,2% nach dem Baden, zu 69,2% nach dem Schwitzen, zu 41% nach dem Baden im Meer und zu 30,8% bei Kontakt mit Regen auf. Die Lokalisation wurde von den Patienten an den Extremitäten, am Rumpf und am Integument angegeben. Nur 13% beschrieben die Qualität des APs als reines Jucken, 87% gaben eine Mischempfindung aus Jucken mit Stechen und Brennen an. Auch Kribbeln oder Schmerz wurde als Empfindungsqualität angegeben. Fast die Hälfte der Patienten geben an, dass das Jucken nach Außentemperaturschwankungen verstärkt wird.

Sowohl die Ätiologie als auch die Pathogenese sind weiterhin unklar (Koh und Chong 2009, S. 169).

Bereits 1988 wurden Studien durchgeführt, um die Pathophysiologie besser verstehen zu können. Dafür wurden von vier Patienten mit AP, darunter auch einem Patienten mit PV, Stanzbiopsien der Haut vor und nach Wasserkontakt entnommen. Histochemische Untersuchungen zeigten bei AP Patienten nach Wasserkontakt eine signifikant höhere

Acetylcholinesterase- Aktivität, wohingegen bei den Kontrollpersonen eine Abnahme dieser nach Wasserkontakt zu vermerken war (Bircher 1988, S. 84–88).

Besonders auffällig ist das Vorkommen von AP bei einigen Grunderkrankungen. Er wurde bereits oftmals im Zusammenhang mit hämatologischen Erkrankungen wie der PV, dem myelodysplastischem Syndrom und dem Hypereosinophilie- Syndrom beschrieben. In der bereits erwähnten Studie von Heitkemper aus dem Jahre 2010 besteht bei 30,8% der 39 AP Patienten eine PV oder Myelofibrose. Auch ein Zusammenhang zu Lebensmittelunverträglichkeiten wurde hergestellt. So zeigten 25,6% der AP Patienten eine gegebenenfalls ursächliche Laktoseintoleranz (Heitkemper et al. 2010, S. 797).

Ein Fallbericht aus 1994 stellt einen Zusammenhang zwischen prämonitorischem AP zehn Monate vor den Diagnose von Lebermetastasen eines 15 Jahre vorausgegangenen Plattenepithelkarzinoms her (Ferguson et al. 1994, S. 257). Des Weiteren existiert ein Fallbericht von einem jungen Mädchen mit starken AP bei bestehenden juvenilen Xanthogranulom (Handfield-Jones et al. 1993). Ein Weiterer Fallbericht aus Indien aus dem Jahre 2011 besagt eine potentielle Assoziation von AP mit psychologischen bzw. psychosomatischen Erkrankungen (Sekar et al. 2011, S. 446).

Die Therapie des APs stellte schon in der Vergangenheit eine große Herausforderung dar. Bereits im Jahre 1988 wurde die Therapie nach dem Ursprung des APs ausgerichtet. So wurden Patienten mit AP mit Natriumbicarbonat Zusatz im Badewasser und APE Patienten mit rückfettenden Cremes und Lotionen behandelt (Wolf und Krakowski 1988, S. 1081–1083). PRV Patienten mit zugrundeliegender PV wurden bereits für damalige Verhältnisse korrekt durch die Therapie der hämatologischen Erkrankung mittels Aspirin behandelt (Bircher 1990, S. 83).

Nach der aktuellen S2k Leitlinie „Chronischer Pruritus“ werden zur Behandlung von AP beispielsweise die Alkalisierung des Badewassers auf einen pH- Wert von 8 mit Natriumhydrogencarbonat, Antihistaminika, H<sub>2</sub>- Blocker, Paroxetin (SSRI/ Serotonin Wiederaufnahme Hemmer), Ibuprofen vor dem Wasserkontakt, Propranolol vor dem

Baden und topisch Glyceroltrinitrat genutzt (Ständer et al. 2012b, S. S11).

Laut Fallberichten ist auch die kombinierte UVA-, oder Schmalband- UVB Therapie 2 bis 3 mal wöchentlich (Koh und Chong 2009, S. 169) und die PUVA Badetherapie (Jahn et al. 1997, S. 821–824) sehr gut wirksam. Letztere wurde bei AP Patienten im Rahmen einer Studie über eine Periode von 4 Monaten durchgeführt. Bereits nach 25 Sitzungen war der AP durch die kombinierte Psoralen-UVA Therapie deutlich verbessert.

1994 wurde von Lotti in Italien die Wirksamkeit von Capsaicin bei AP untersucht. Dazu wurden 5 Patienten mit Capsaicin Creme unterschiedlicher Konzentration behandelt. Bereits nach 4- wöchiger Therapie waren alle Patienten an den mit der Creme behandelten Stellen frei von AP nach Wasserkontakt. Dabei fiel auf, dass die Capsaicin Konzentration keinen signifikanten Unterschied auf den Behandlungserfolg ausübte. Bereits kleine Konzentrationen brachten einen guten Erfolg. Die Immunfluoreszenz Untersuchung von Hautproben 3 Wochen nach der Behandlung ergaben eine Verringerung von Neuropeptiden (Substanz P, Calcitonin Gene-Related Peptide, Neuropeptid Y) in A Delta und C dermalen Nervenfasern. Es war kein Zusammenhang zwischen dem Grad der Substanzabnahme und der Höhe der Capsaicin Konzentration erkennbar (Lotti et al. 1994, S. 232).

### **1.3 Pruritus bei hämatologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen**

Chronischer Pruritus wird sowohl bei Dermatosen als auch bei Nieren-, und Lebererkrankungen oft beschrieben. Auch bei endokrinen- und metabolischen Erkrankungen kann ein chronischer Pruritus auftreten (Ständer und Beuers 2008, S. 58–59).

Eine Studie aus Frankreich ergab bei einer Untersuchung an 95 Patienten, die an generalisiertem Pruritus litten zu 40% eine systemische Krankheit als Pruritusursache. Eine maligne hämatologische Erkrankung lag in etwas weniger als 8% vor, bei ebenfalls 8% eine Toxocariasis. 6% litten an einer Nierenerkrankung und jeweils 5% an Eisenmangel und Hypothyreose (Afifi et al. 2004, S. 490–493).



Eine amerikanische Studie aus dem Jahre 2007 befragte 1179 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, zu denen die PV, die essentielle Thrombozythämie und die chronische idiopathische Myelofibrose zählen. Die Patienten gaben zu 81% Müdigkeit, zu 52% Pruritus, zu 49% Nachtschweiß und zu 44% Skelettbeschwerden an (Mesa et al. 2007, S. 68). Dies verdeutlicht den starken Zusammenhang zwischen Pruritus und myeloproliferativen Erkrankungen.

Eine häufige Assoziation von Pruritus und insbesondere AP ist zu hämatologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen sowie Eisenstoffwechselerkrankungen erkennbar. Hierzu zählen myeloproliferative Erkrankungen wie Polyzythämia vera, das myelodysplastische Syndrom, die essentielle Thrombozythämie, das Hypereosinophilie-Syndrom sowie Morbus Hodgkin und das Non-Hodgkin-Lymphom (Ständer et al. 2012b, S. 3). Daher wird im Folgenden der AP genauer, und zwar im kausalen Zusammenhang mit hämatologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen beschrieben.

#### **1.4 Polyzythämia vera**

Am häufigsten beschrieben und nachgewiesen ist das Auftreten von AP bei der hämatologischen Erkrankung Polyzythämia vera, kurz „PV“ (Ständer und Beuers 2008, S. 58–59).

Die Polyzythämia vera gehört zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (Eva Lengfelder, Gabriela M. Baerlocher, Heinz Gisslinger, Martin Grieshammer, Petro E. Petrides 2014, S. 3).

Die PV stellt eine Panhyperplasie des Knochenmarks dar. Besonders die Zellreihe der Erythrozyten ist meist stark betroffen und zeigt eine deutliche Erhöhung der Zellzahl. Die PV kann auch mit der Vermehrung von Granulozyten und Thrombozyten einhergehen (Adamson et al. 1976, S. 913).

Zu den myeloproliferativen Erkrankungen (MPD), gehören neben der Polyzythämia vera auch die idiopathische Myelofibrose (IMF) und die essentielle Thrombozythämie (ET).

(Spivak et al. 2003, S. 200). Diese sind allesamt Philadelphia Chromosom- negative Erkrankungen (Kutti und Ridell 2001, S. 165).

In der überarbeiteten WHO Klassifikation von 2008 wurde der Begriff der myeloproliferativen Erkrankung (MPD) durch den der myeloproliferativen Neoplasie (MPN) ersetzt. Dieser schließt wie gehabt die klassischen Philadelphia Chromosom negativen Erkrankungen PV, primäre Myelofibrose (PMF) und ET ein (Tefferi und Vardiman 2008, S. 14).

Aktuelle Zahlen bezüglich der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland liegen derzeit nicht vor; aus Schweden stammende Zahlen aus 2001 besagen eine Inzidenz von 2,8 Erkrankungen auf 100.000 Einwohnern pro Jahr (Kutti und Ridell 2001, S. 164).

Eine Langzeitstudie aus Minnesota, die über eine Periode von 55 Jahren PV Patienten beobachtete, zeigte eine Inzidenz von 1,9 Patienten pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Inzidenzrate steigt mit zunehmendem Alter an und war insgesamt bei den männlichen Betroffenen häufiger zu beobachten. Jährlich gab es im Durchschnitt 2,8 neuerkrankte Männer und nur 1,3 neuerkrankte Frauen auf 100.000 Einwohner. Die höchste Inzidenz konnte mit sogar 23 auf 100.000 Einwohner pro Jahr bei Männern zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr festgestellt werden (Anía B. J. et al. 1994, S. 89).

Die Ätiologie der PV wurde in den letzten 10 Jahren grundlegend erforscht. Die Erkrankung ist auf eine klonale Expansion transformierter multipotenter Stammzellen zurückzuführen. Vorläuferzellen von Patienten mit PV zeigen eine abnormal empfindliche Reaktionen auf verschiedene Wachstumsfaktoren- dies lässt einen Defekt in einer Signalkaskade vermuten (Hinshelwood et al. 1997, S. 224). Die zugrunde liegende Mutation wird in Kapitel 1.6 näher erläutert.

Die Diagnose einer PV wird auf Basis der im Jahre 2008 von der WHO erstellten Kriterien getroffen. Dabei gelten als Hauptkriterien ein Hämoglobinwert von >18,5 g/dl bei Männern und von >16,5 g/dl bei Frauen und/oder ein Nachweis der Janus Kinase 2 (JAK2) V617F -Mutation oder der Nachweis einer ähnlichen, der PV zugeordneten Mutation, wie beispielsweise eine Exon 12 Mutation. Als Nebenkriterien gelten die

Hyperzellularität (inklusive einer gesteigerter Erythropoese, Megakaryopoese und Granulopoese), ein niedriger Erythropoetin-Spiegel und der Nachweis von in vitro erythroiden, endogenen Kolonien. Wenn die zwei Hauptkriterien und ein Nebenkriterium oder das erste Haupt-, und zwei Nebenkriterien erfüllt sind, liegt eine PV Diagnose vor (Thiele und Kvasnicka 2009, S. 34).

Im Jahr 2013 wurde in New York eine Evaluation dieser Diagnosekriterien durchgeführt. Diese kritisiert, dass einige frühe oder wenig proliferierende Formen von PV, die JAK2 V627F positiv getestet wurden, durch das Diagnoseraster fallen. Als hinreichende Diagnostik wird eine Knochenmarkhistologie und eine mit Cr51 markierten Erythrozyten durchgeführte Erythrozytenmassenbestimmung empfohlen (Silver et al. 2013, S. 1881–1886).

Die PV zeigt klinisch eine erhöhte Erythrozyten Zahl und folglich einen erhöhten Hämatokrit Wert mit deutlich erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (Siegel und Petrides 2008, S. 64). Eine Studie aus dem Jahr 2007 zeigt eine fast 4-fach erhöhte Adhäsion der Erythrozyten, die die JAK2 Mutation tragen, an endothelialen Zellen bei PV Patienten im Vergleich zu Patienten mit normalwertiger Erythrozytenmasse, und damit verbundenem erhöhten Thromboserisiko (Wautier et al. 2007, S. 894). Des Weiteren können durch funktionell veränderte Thrombozyten vermehrt Blutungen auftreten (Wehmeier A. et al. 1996, S. 391). Eine groß angelegte italienische Kohortenstudie in 11 hämatologischen Zentren beobachtete über eine Laufzeit von 20 Jahren bei 1231 PV Patienten, dass 41% dieser eine venöse oder arterielle Thrombose erlitten (Gruppo Italiano Studio 1995, S. 656–664). Langzeitriskien stellen, laut Passamonti (Passamonti et al. 2004, S. 755) einen Übergang zur akuten Leukämie und eine postpolyzythämische Myelofibrose dar. Die Lebenserwartung von PV Patienten ist im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung reduziert. Die Lebenserwartung der ET ist nicht signifikant vermindert.

Klinisch ist des Weiteren mit progredientem Krankheitsverlauf eine zunehmende Splenomegalie erkennbar (Eva Lengfelder, Gabriela M. Baerlocher, Heinz Gisslinger, Martin Grießhammer, Petro E. Petrides 2014, S. 3).

Eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2014 (Barbui et al. 2014, S. 52) untersuchte die sogenannte „latente PV“ bzw. „maskierte PV“, auf die bislang in der Literatur nur wenig eingegangen wurde. Bei diesen Patienten liegt der Hämoglobin Wert knapp unter der Grenze des WHO Diagnoserichtwertes. Diese Patienten, häufiger männlich als weiblich, weisen einen klinisch ungünstigeren Verlauf bezüglich der Erfahrung von arterieller thrombotischer Ereignisse und der Entwicklung einer Leukämie oder Myelofibrose auf. Eine Erklärung hierfür könnte die nicht gestellte Diagnose durch unzureichende Diagnoseparameter sein und ein damit verbundener längerer Entstehungszeitraum für eine Myelofibrose.

Die Therapie der PV besteht darin, die Komplikationen in Form von thromboembolischen Ereignissen oder Blutungen und individuelle Symptome zu mindern (Siegel und Petrides 2008, S. 65).

Eine lang angewandte Methode ist die Phlebotomie, umgangssprachlich der sogenannte Aderlass. Dabei werden circa 500 ml Blut in einen Vakuumbehälter abgenommen. Aufgrund der wesentlich längeren Lebenszeit von Erythrozyten, circa 120 Tage, werden diese relativ spezifisch vermindert, wohingegen sich die Granulozyten und Thrombozyten durch eine Lebensdauer von nur 8 Tagen deutlich schneller erholen (Boughton 1978, S. 589).

Um thromboembolische Komplikationen vorzubeugen hat es sich bewährt PV Patienten mit 50-100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) zu therapieren. Das Risiko für Thrombosen konnte dadurch nachweislich verringert werden. Da einige PV Patienten aufgrund von funktionellen Störungen der Thrombozyten ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, sollte eine Medikation mit ASS immer individuell erfolgen (Landolfi et al. 2004, S. 114).

Des Weiteren kann eine zytoreduktive medikamentöse Therapie erfolgen. Diese sollte laut Siegel (Siegel und Petrides 2008, S. 66) jedoch nur eingesetzt werden, wenn der

Hämatokrit Wert trotz Aderlass Therapie nicht ausreichend gesenkt werden kann oder trotz ASS Therapie bei normalisiertem Hämatokrit ein thromboembolisches Ereignis aufgetreten ist.

Ein weiterer ausschlaggebender Faktor können zusätzlich erhöhte Thrombozyten- und Leukozytenwerte und eine progrediente Milzvergrößerung sein (Siegel und Petrides 2008, S. 66).

Für diese Behandlung stehen heute Hydroxyharnstoff und Interferon- alpha zur Verfügung. Hydroxyharnstoff mindert Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten. Als Nebenwirkung sind Schleimhautveränderungen und eine vermehrte Bildung von Hauttumoren bekannt (McMullin 2007, S. 58–65).

Die modernere Interferon- alpha Therapie weist sehr gute therapeutische Effekte ohne erhöhtes tumorogenes Risiko auf. Allerdings können hierbei psychische Auffälligkeiten, Haarausfall und grippeähnliche Symptome die Therapie erschweren (Samuelsson et al. 2006, S. 2397).

Interferon- alpha vermindert die zu hohe Wachstumsrate von malignen Zellen und senkt dadurch die klinischen und laborchemischen Zeichen der malignen Myeloproliferation. An 279 Patienten wurde die Wirksamkeit getestet- dabei konnte bei der Hälfte der Patienten eine Stabilisierung des Hämatokrit Wertes auf 45% erreicht werden (Lengfelder et al. 2000, S. 103–109).

Das Leukämierisiko wird laut neuer Studien wahrscheinlich durch die Therapie beeinflusst. Im Durchschnitt beträgt das Risiko als PV Patient an einer Leukämie zu erkranken 7,4%. Es steigt von 2,4% bei Therapien mittels Aderlass und Interferon- alpha auf 16,7% bei Behandlungen durch zumindest zwei zytotoxische Medikamenten an (Passamonti et al. 2004, S. 755). Die Abhängigkeit bzw. Beziehung zwischen PV und der akuten Leukämie bedarf weiterer Abklärung und valider Studien (Spivak 2002, S. 4272 ff.).

## 1.5 Mutation im JAK2 Gen bei PV in Bezug auf Aquagenen Pruritus

2005 wurde gleich von mehreren Quellen die JAK2 V617F Punktmutation in Exon 14 auf dem Gen JAK2 bei PV Patienten entdeckt und beschrieben (Campbell und Green 2006, S. 2453–2454). Diese stellt eine erworbene, spezifische myeloidale Mutation dar, die über einen pathologisch veränderten Signalweg die Ursache des PV Phänotyps darstellt (Tefferi und Gilliland 2014, S. 1054).

Ebenfalls im Jahr 2005 fanden Kralovics et al (Kralovics et al. 2005) heraus, dass diese Mutation in den hämopoetischen Zellen zu 65% bei PV Patienten, zu 57% bei IMF Patienten und zu 23% bei ET Patienten zu finden ist. Epidemiologisch war auffällig, dass JAK2 V617F positiv getestete Patienten einen längeren Krankheitsverlauf und höhere Komplikationsraten (u.a. Fibrosen, Hämorrhagien, Thrombosen) als Wildtyp Genträger aufwiesen.

Baxter aus Cambridge beschrieb 2005 sogar ein 95%es Auftreten der JAK2 Mutation bei PV Patienten und zu 50-60% bei der ET und PMF (Baxter et al. 2005, S. 1054–1061). Eine französische Studie aus ebendiesem Jahr besagt ein über 80%iges Vorliegen dieser Mutation bei PV Patienten und konnte in einem Maus- Modell eine JAK2 Mutation induzierte Erythrozytose belegen (James et al. 2005, S. 1144).

Die Punktmutation der DNA des Janus Kinase 2 Enzyms in Erythrozyten wurde an der Nukleotidposition 617 in Exon 14 gefunden. Dort wird die Aminosäure Valin durch Phenylalanin ersetzt, was namensgebend für die „V617F“ Mutation ist. Das Enzym Janus Kinase 2 hat ausschlaggebende Bedeutung bei der Signaltransduktion der Zelle und wird aufgrund der Mutation übermäßig stark stimuliert. Der JAK STAT Signalweg der Zelle wird dadurch hochreguliert und es folgt eine gesteigerte Zellteilungsrate mit folglich erhöhter Erythrozytenzahl (Baxter et al. 2005, S. 1054–1061).

Durch die Mutation kommt es zu sterischen Veränderungen des Enzyms, was die Autophosphorylierung begünstigt. Dadurch wird die Aktivierung der Signaltransduktionskaskade verändert. Zum einen erfolgt eine Zytokinhypersensibilisierung, bei der kleine Mengen an Zytokinen, beispielsweise IGF1

und IL3, ausreichen, um eine starke Signalamplifikation auszulösen. Des Weiteren kommt es zu ligandenunabhängiger Aktivierung der Signaltransduktion (Spivak 2002, S. 4272).

Da die Mutation nicht in der Keimbahn zu finden ist, bezeichnet man sie als erworben. Nachgewiesen wird die Mutation über Granulozyten DNA im peripheren Blut, da bei Erythrozyten kein Zellkern vorliegt (Scott et al. 2007, S. 459).

Die Mutationsanalyse kann entweder über eine Untersuchung von peripherem Blut oder durch eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Eine Studie aus dem Jahr 2013 zeigt, dass die Sensitivität und Spezifität beider Verfahren sehr gut und sicher sind. Dementsprechend sind beide Verfahren zur Diagnostik sehr gut geeignet (Takahashi et al. 2013, S. 3784).

Interessant ist, wie eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2007 zeigte, dass eine Korrelation zwischen der Menge an JAK2 V617F mutierten Allelen und einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf besteht. So haben Patienten mit einer hohen Last an Allelen, die eine JAK2 V617F Mutation aufweisen, eine signifikant höhere Myeloproliferation. Zusätzlich ist bei diesen Patienten ein aggressiverer Verlauf mit einem gesteigerten Aufkommen von Thromboembolien, akuter Leukämien und Myelofibrosen zu beobachten (Vannucchi et al. 2007, S. 840).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, in welcher Ausprägung die Mutation vorliegt. Tefferi et al wiesen nach, dass 92% der PV Patienten eine JAK2 V617F Mutation tragen. Von diesen Patienten weisen 21% eine homozygote Mutation auf. Entscheidend scheint nun, dass je nach Ausprägung der Mutation, also des Genotyps auch eine Unterscheidung im Phänotyp möglich scheint. Die Patienten mit einer homozygoten Mutation zeigen, verglichen mit der heterozygoten Form, einen signifikant erhöhten Hämoglobinwert und interessanter Weise ein vermehrtes Auftreten von Pruritus. Während Patienten mit heterozygoter Form zu 38% Pruritus angeben, sind es bei homozygoten Patienten bereits 69% (Tefferi et al. 2006, S. 631).

Eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2013 (Godfrey et al. 2013, S. 718) zeigte zudem

eine Assoziation der homozygoten Mutationsausprägung zu extremeren Blutwerten bei Diagnosestellung, fortschreitendem Alter und männlichen Patienten.

Noch nicht mit zusätzlicher Evaluierung belegt sind Forschungsergebnisse, die eine Korrelation zwischen einer erhöhten Anzahl basophiler Granulozyten bei Patienten mit JAK2 V617F Mutation beschreiben. Die Verfasser mutmaßen darin einen Bestandteil der Pathogenese des APs bei PV Patienten. Gestützt wird diese Annahme durch die Ergebnisse, dass CD63+ Basophile stärker bei PV Patienten erhöht sind, die an AP leiden (Pieri et al. 2009, S. 1537).

Eine neue Studie von Zhao (Jin et al. 2014, S. 477) konnte in Mausversuchen eine massive Akkumulation von Mastzellen in der Haut von JAK2 V617F transgenen Mäusen nachweisen. Des Weiteren reduzierte der JAK2 Inhibitor G6 effektiv die Mastzellanzahl und linderte den Pruritus im Mausmodell.

Der Therapie von PV und ebenfalls von PV assoziiertem Pruritus werden durch dieses Wissen neue Möglichkeiten geboten. So ist der JAK2 Inhibitor Ruxolitinib sehr gut wirksam bei PV und lindert zusätzlich den Pruritus vieler PV Patienten (Siegel et al. 2013, S. 669).

Kürzlich wurde bei der Analyse weiterer Mutationen bei JAK2 V617F negativen PV Patienten eine weitere Veränderung im JAK2 Gen nachgewiesen. Diese Mutation liegt an Position 537 – 543 der Aminosäuren im Exon 12. Diese Mutation ist für PV Patienten spezifisch, wohingegen die JAK2 V617F Mutation auch bei ET und PMF Patienten vorkommt. PV Patienten mit einer Exon 12 Mutation haben im Vergleich zu Patienten mit JAK2 V617F Mutation zwar niedrigere Thrombozyten-, und Leukozytenwerte, dafür aber höhere Erythrozytenwerte (Scott et al. 2007, S. 459).

## **1.6 Aquagener Pruritus bei Polyzythämia vera**

Bereits 1978 beschrieben Fjellner und Hägermark das Auftreten von AP bei PV (Fjellner und Hägermark 1978, S. 505–5012).

Eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2001 an fast 400 PV Patienten beschrieb, dass 48% der Patienten ein Auftreten von Pruritus während der Krankengeschichte angaben.



Spannend war eine Korrelation zwischen dem Vorliegen von Pruritus und einem niedrigeren mittleren Zellvolumen aber höheren Leukozytenwerten (Diehn und Tefferi 2001, S. 619).

Bereits bei Diagnosestellung der PV geben mehr als 15% der Patienten Pruritus an (Egli et al. 1988, S. 1969–1975).

Richtungsweisend ist die jüngste Studie zu diesem Themenbereich aus dem Jahr 2014. Die prospektive Studie von Siegel und Tauscher (Siegel et al. 2013, S. 665–669) befragten über einen Zeitraum von 5 Jahren 441 PV Patienten, was die größte bisher untersuchte Kohorte dieser Fragestellung darstellt. Von diesen geben sogar 68,2% der PV Patienten an, unter AP zu leiden. Dies ist der höchste nachgewiesene Wert. Siegel beschreibt den AP als ernstzunehmendes, schwer zu behandelndes Symptom. Interessant ist das prämonitorische Auftreten von AP, nämlich zu 64,8% im Durchschnitt 2,9 Jahre vor der Diagnosestellung der PV. In nur 15,4% der Fälle führte der AP zu einer hämatologischen Untersuchung. Die Patienten beschrieben den AP besonders häufig am Rumpf und an den proximalen Teilen der Extremitäten. Die Qualität beschrieben 71,8% als Jucken, die übrigen Patienten eine Mischqualität aus Jucken, Kribbeln, Stechen und Brennen. Sogar 14,6% geben das Jucken als unerträgliches Symptom an. Die Patienten, die an AP leiden, gaben zusätzlich einen reduzierten Allgemeinzustand, Mattigkeit und Schmerzen an. JAKs V617F positiv wurden 89,4% der PV Patienten getestet.

Die Pathophysiologie des APs bei PV ist weiter unklar (Buchanan et al. 1994, S. 43). Eine Theorie besagt, dass -verbunden mit der abnormalen Plättchenfunktion- die Plättchen assoziierten Mediatoren, wie z.B. der Plättchen Aktivierungsfaktor und die davon abhängigen proinflammatorischen Mediatoren wie Serotonin und PGE2 verändert sind und dadurch Pruritus ausgelöst werden könnte (McGrath et al. 1991, S. 63). Bereits 1966 stellten Gilbert et al fest, dass Patienten mit einer unbehandelten PV zu 66% erhöhte Histaminwerte in Blut und Urin aufweisen. Dieser korreliert mit einigen Komplikationen der Erkrankung; unter anderem ist die Inzidenz von Pruritus bei

Patienten mit erhöhten Histamin Werten um das 7-fache erhöht (Gilbert et al. 1966, S. 795).

Die Aufgabe des Histamins bei der Entstehung des APs ist jedoch umstritten. Eine Arbeit aus dem Jahr 1994 konnte keine Mastzelldegranulation nach Wasserkontakt bei 11 Patienten nachweisen. Hierzu wurde der Tryptase Wert im Serum 60 Minuten nach Wasserkontakt, am erwarteten Peak Wert der Mastzelldegranulation gemessen. Es konnten keine relevanten Histamin und Tryptase Werte festgestellt werden (Buchanan et al. 1994, S. 43).

1987 wurde in einem Fallbericht bei einem PV Patienten mit AP ein Anstieg des Histamin Wertes nach Wasserkontakt nachgewiesen (Steinman et al. 1987, S. 329).

Im Jahr 2007 konnte eine Studie eine stärkere Infiltration der Übergangszone der Dermis und Epidermis bei PV Patienten mit mononukleären Zellen und Eosinophilen im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigen. Ebenfalls war eine erhöhte Mastzelldegranulation nach Warmwasserkontakt bei PV Patienten zu erkennen. Eine erhöhte Anzahl der Mastzellen war bei diesem Versuch allerdings nicht nachweisbar (Abdel-Naser et al. 2007, S. 924).

Einen besonders großen Einfluss auf den AP bei PV scheint der Mediator Serotonin haben. In der Praxis haben nämlich oftmals Behandlungen mit reinen Antihistaminika keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt, wohingegen eine simultane Therapie mit dem Migräneprophylaktikum Pizotifen, das antiserotoninergen wirkt, einen besseren Therapieerfolg hatte. Dies weist darauf hin, dass beim AP bei PV nicht nur Histamin sondern mehr noch Serotonin eine zentrale Rolle spielen könnte (Fitzsimons 1981, S. 277).

Diehn et al untersuchten die Wirksamkeit von Paroxetin, einem Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI), bei 5 Patienten die unter AP bei PV litten und konnte eine sehr gute Wirkung feststellen (Diehn und Tefferi 2001, S. 612).

2002 wurde im Rahmen einer Studie an 10 PV Patienten mit schwerem Pruritus eine SSRI Therapie angesetzt. Davon zeigten 80% eine fast vollständige bzw. vollständige

Remission des Pruritus. Zwei Patienten mussten die Therapie aufgrund von erheblichen Nebenwirkungen abbrechen. Insgesamt scheinen SSRI eine gute Therapiealternative zu Antihistaminika zu sein (Tefferi und Fonseca 2002, S. 2627).

Auch im Jahre 2008 wurde die These des serotonin- abhängigen APs gefestigt. Dort setzte Kümler erfolgreich Serotonin Wiederaufnahmehemmer bei Patienten mit AP bei myeloproliferativen Neoplasien ein (Kümler et al. 2008, S. 2981).

Eine Studie von Ständer et al aus 2009 zeigte bei der Behandlung von chronischem Pruritus mit den SSRIs Paroxetin und Fluvoxamin bei 55,5% gute oder sehr gute Ergebnisse (Ständer et al. 2009, S. 46). Es scheint, als gebe es ein leicht besseres Ansprechen von AP bei PV auf SSRI, gegebenenfalls aufgrund der kausalen Rolle des Serotonins, als bei chronischem Pruritus anderer Genese.

Die Therapie von AP und PV stehen in engem Zusammenhang. Oft kann durch eine Therapie der myeloproliferativen Erkrankung konsekutiv auch der Pruritus gemindert oder sogar aufgehoben werden. In der bereits erwähnten großen Untersuchung von Siegel und Tauscher berichten nur 24% eine pruritusspezifische Therapie zu erhalten. Dies ist angesichts der hohen Pruritus Prävalenz bei PV Patienten recht wenig. Der größte Anteil dieser Patienten nimmt Antihistaminika ein, die jedoch nur bei circa der Hälfte der Patienten helfen. Ebenfalls waren GABA Analoga, Benzodiazepine, Trizyklische Antidepressiva, SSRIs, Steroide, Carbamazepine, das Lokalanästhetikum Polidocanol, Cromoglicinsäure, ölige Lotionen und UV- Behandlungen unter den Therapien. Allerdings konnte festgestellt werden, dass der therapeutische Effekt nicht gut war und eine Individualisierung angestrebt werden sollte. Die PV wurde mittels Hydroxyurea bei 101 Patienten, ASS bei 113 Patienten, Interferon alpha bei 23 Patienten, Coumadin bei elf Patienten, Clopidogrel bei neun Patienten, Anagrelide bei sieben Patienten und jeweils bei einem Patienten Heparin, Azathioprin und P32 behandelt. Durch Phlebotomie und Cyto-reduktion verschwand bei 5,6% der Pruritus vollständig. Siegel sagt, dass die Therapie von AP bei PV schwierig sei. Eine Therapie Strategie sieht er wie folgt vor. Zuerst erfolgt eine Therapie der PV. Zweitens wird das

Badewasser mit Natriumbikarbonat alkalisiert. Der dritte Schritt ist die medikamentöse Therapie mittels Antihistaminika und/oder SSRIs. Viertens folgt die topische Capsaicin Behandlung und als abschließender fünfter Punkt kann die Phototherapie eingesetzt werden (Siegel et al. 2013, S. 668).

Die These, dass der AP durch die Behandlung der PV beeinflusst wird, wird von mehreren Studien gestützt. So beschreibt Muller, dass bei PV Patienten eine 80% Prurituslinderung bei einer langfristigen Behandlung der myeloproliferativen Erkrankung mit Interferon- alpha 2b erfolgte. Allerdings war die Behandlung auch mit einigen Interferon bedingten Nebenwirkungen behaftet (Muller et al. 1995, S. 313–318).

Interessanter Weise zeigt Cholestyramin, ein Anionenaustauscherharz, das bei Fettstoffwechselerkrankungen eingesetzt wird, ebenfalls eine antipruritische Wirkung bei PV Patienten (Fitzsimons, S. 277).

Fjellner beschreibt eine Prurituslinderung von PV Patienten unter Behandlung mit Acetylsalicylsäure. Dies untermauert die Theorie, dass ASS, das ebenfalls antiphlogistisch wirkt, die Prostaglandin-, und Serotoninausschüttung vermindert, was gegebenenfalls antipruritische Effekte haben könnte (Fjellner und Hägermark 1978, S. 505–512).

1996 wurde bei elf Patienten mit PV und starkem Pruritus eine orale Photochemotherapie durchgeführt. Die Psoralen- UVA Therapie verbesserte den Pruritus in zehn von elf Fällen erheblich (Jeanmougin et al. 1996, S. 91).

Auch Baldo und Sammarco berichteten 2002 über die Schmalband UVB Phototherapie an zehn Patienten mit PV und erheblichem Pruritus, welcher sich durch die Therapie stark verbesserte (Baldo et al. 2002, S. 979).

Wie bereits von Siegel und Tauscher angedeutet, werden in Zukunft die JAK2 Inhibitoren in der Behandlung von PV und des assoziierten Pruritus eine große Rolle spielen. Eine junge Studie aus dem Jahr 2011 untersuchte die Wirksamkeit des JAK Inhibitors Ruxolitinib, der sowohl des JAK1 als auch den JAK2 Signaltransduktionsweg hemmt. Dieser wurde bei 51 Patienten mit Myelofibrose eingesetzt. 84% der Patienten wies die JAK2 V617F Mutation auf. Neben einer generellen Symptom-, und

Allgemeinzustandsverbesserung konnte der Pruritus in 92% der Fälle gemindert werden (Tefferi et al. 2011, S. 1455).

Eine zweiphasige Studie aus dem Jahr 2010 untersuchte 153 Patienten mit JAK2 V617F positiver oder negativer PMF und post- ET beziehungsweise post- PV Myelofibrose auf das Ansprechen des JAK Inhibitors INCB018424. Die Patienten zeigten durch den JAK1 und JAK2 Inhibitor eine gute Wirkung auf den allgemeinen Gesundheitszustand, eine Reduktion der Splenomegalie und eine Verbesserung des Pruritus (Verstovsek et al. 2010, S. 1117). Die JAK Inhibitoren scheinen also eine sehr effiziente Therapiemöglichkeit der PV und des assoziierten APs zu sein.

### **1.7 Pruritus bei weiteren hämatologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen**

Oft beschrieben ist das Auftreten von Pruritus und AP bei Eisenmangelsyndrom. Schon lange ist bekannt, dass Eisenmangel eine, zwar seltene, Ursache für Pruritus sein kann (Adams S. J. 1994, S. 43–50). Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2005 besagt eine 5%ige Ursache durch Eisenmangel bei generalisiertem Pruritus ohne erkennbare Dermatose (Afifi et al. 2004, S. 490). Eisenmangel sollte deshalb als Differentialdiagnose bei lokalisiertem und auch generalisierten Pruritus beachtet werden (Stäubli 1981, S. 1394–1398).

Die Ätiologie und pathophysiologischen Vorgänge bei Pruritus der durch Eisenmangel induziert ist, ist noch völlig ungeklärt. Interessanter Weise klingt der Pruritus nach wenigen Tagen bis maximal zwei Wochen nach Eisensubstitution ab. Ungewiss bleibt, warum nur ein geringer Teil der Patienten die einen Eisenmangel aufweisen Pruritus entwickeln (Stäubli 1981, S. 1394–1398); immerhin reicht die Prävalenz von Eisenmangel in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen von 10% – 70% (Sato S. 1991, S. 313–319). In einer Studie aus 1994 wurde bei 50% der Patientinnen mit einem bestehenden Pruritus bei Lichen simplex der Vulva ein Eisenmangel festgestellt (Adams S. J. 1994, S. 43–50).

Einen Bogen schlägt die Untersuchung von Salem bereits aus dem Jahr 1982. Diese untersuchte sechs Patienten mit PV und gleichzeitig schwerem Pruritus, der auch nach hämatologischer Behandlung persistierte. Alle sechs Patienten wiesen ein Eisendefizit auf. Nach Eisensupplementation verbesserte sich der Pruritus nach zwei bis zehn Tagen nach Therapiebeginn. Nach zwei bis drei Wochen war der Pruritus bereits vollständig verschwunden. Bei drei Patienten musste die Eisenbehandlung aufgrund von unakzeptabel hohen Hämoglobin- Konzentrationen abgebrochen werden. Danach kehrte der Pruritus zurück (Salem et al. 1982, S. 91–92).

Dadurch stellt sich die Frage, ob ein Eisenmangel durch eine regelmäßige Aderlass-Therapie bei PV Patienten hervorgerufen wird und dadurch der Pruritus verstärkt oder teilweise ausgelöst werden könnte (Ständer und Beuers 2008, S. 59).

Berichtet wurde ebenfalls über einen bestehenden Pruritus bei Hämochromatose (Nestler 1983, S. 1026). Fallberichte beschreiben einen generalisierten schweren Pruritus bei der hereditären Hämochromatose (Kluger et al. 2007, S. 277) und der idiopathischen Hämochromatose, bei der es allerdings ein sehr ungewöhnliches Symptom ist (Hamilton und Gould 1985, S. 629). Auch hier sind die Pathomechanismen, die zum Pruritus führen, unklar- besonders in Angesicht der Seltenheit des Symptoms bei der relativ hohen Inzidenz der Hämochromatose (Ständer und Beuers 2008, S. 59).

Auch eine Assoziation von AP und dem Hypereosinophilie- Syndrom (HES) ist bekannt. 1989 besagt ein Fallbericht aus London, dass ein betroffener Patient, der unter Anderem seit der Geburt an Xerosis leidet, kurz nach Auftreten des HES einen schweren AP entwickelte. Eine Photochemotherapie mit einer oralen Psoralen- UVA Behandlung reduzierte die Eosinophilen- Werte im peripheren Bluts. Dies bestätigt einen Zusammenhang zwischen dem Pruritus und der Bluterkrankung (Newton et al. 1990, S. 103).

Eine Studie aus dem Jahr 2007 zeigt, dass Patienten mit einem HES oft unter einer assoziierten, eosinophilen Dermatose und unter schwerem Pruritus leiden. Dabei ähnelt der Pruritus stark dem Charakter des APs bei PV Patienten. Unter einer

Kortikosteroidtherapie des HES kann oft auch der Pruritus verbessert werden (Simon D. 2007, S. 122–126).

Ein Fallbericht aus London aus dem Jahr 1991 beschreibt einen Patienten, der neben einem Myelodysplastischem Syndrom (MDS) unter einem schweren AP leidet. Der AP wurde mit alkalisiertem Badewasser und Antihistaminika behandelt, was keinen merklichen Erfolg brachte. Nach Diagnosestellung und Behandlung des MDS mit Hydroxyurea konnte der AP gestoppt werden (McGrath et al. 1991, S. 63).

Menage führte 1993 eine Untersuchung zur Therapie von AP mit Psoralen-Photochemotherapie durch. Dabei konnte er eine effektive Behandlung von fünf AP Patienten nachweisen, mitunter auch beim MDS (Du Menage et al. 1993, S. 163–165).

Das Auftreten von Pruritus ist ebenfalls bei malignen Erkrankungen beschrieben worden. Chronischer Pruritus kann ein Zeichen von Malignität darstellen. So wurde bereits Pruritus bei Lymphomen als paraneoplastisches Zeichen beobachtet, welches Wochen bis Monate der malignen Erkrankung vorausgehen kann. Neben dem Lymphom tritt Pruritus auch begleitend oder prämonitorisch bei dem Adenokarzinom des Magens, Leukämie und dem Kolonkarzinom des Mannes auf (Yosipovitch 2010, S. 590 ff.).

Ein Fallbericht aus 1993 handelt von einem 16-jährigen Mädchen, dass während der Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie mit Chemotherapie einen extrem stark ausgeprägten AP entwickelte. Der Wasserpruritus trat 5-10 Minuten nach Wasserkontakt ohne sichtbare Zeichen auf der Haut auf. Der AP war sehr schwer zu therapieren; eine Alkalisierung des Badewassers und eine ASS Therapie haben nicht oder nur bedingt gegen den AP geholfen (Ratnavel et al. 1993, S. 348–349).

Vor 40 Jahren herrschte die Vorstellung, dass Pruritus ein B-Symptom vom Morbus Hodgkin ist. Heute gilt diese Bezeichnung als überholt, denn der Pruritus ist im Gegensatz zu den B-Symptomen Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust deutlich seltener vertreten. Jedoch gibt fast jeder dritte Patient ein Auftreten von Pruritus bei M. Hodgkin, zum Teil prämonitorisch, an. Dabei kann der Pruritus generalisiert, meist bei

Lymphknotenbefall im Mediastinum aber auch lokalisiert im Bereich des betroffenen Lymphabflussgebiets auftreten. Bei Vorliegen eines generalisierten Pruritus ungeklärter Ursache sollte eine maligne Erkrankung, insbesondere lymphoproliferativer Genese, wie der M. Hodgkin abgeklärt werden (Kleyn et al. 2006).

Bei einer regelrechten Behandlung des M. Hodgkin insbesondere mit Protokollen einer Chemotherapie die Kortikosteroide vorsehen, wird bei Ansprechen auf die Therapie auch eine umgehende Verbesserung des Pruritus zu erwarten sein (Ständer und Beuers 2008, S. 60).

Yosipovitch berichtete 2010 über einen 55-jährigen Patienten, der mehrere Jahre vor Diagnose eines Lymphoms prämonitorischen AP zeigte. Da ein Zusammenhang zwischen AP und hämatologischen Erkrankungen anzunehmen ist, empfehlen die Autoren eine regelmäßige, beispielsweise jährliche Überwachung der Blutwerte von AP Patienten um frühzeitig Unregelmäßigkeiten im Blutbild erkennen zu können (Khalifa et al. 2002, S. 144).

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen HES, MDS und malignen Erkrankungen und dem beschriebenen Pruritus ist unklar. Pathogenetisch können einige wenige Aspekte in Betracht gezogen werden. Dazu zählt die Freisetzung von Mediatoren wie beispielsweise Leukopeptidasen und Bradykinin, was eine Immunreaktion gegen die bösartigen Zellen darstellen könnte. Außerdem möglich scheint eine hervorgerufene Eosinophilie, die mit einer erhöhten Histamin Ausschüttung einhergeht. Des Weiteren werden hohe IgE- Serum- Spiegel diskutiert, die durch kutane Depots Pruritus auslösen könnten (Krajnik 2001, S. 27–40).

## **1.8 Vorangegangene Arbeit zum Aquagenen Pruritus im KCP Münster**

Im KCP Münster wird seit einigen Jahren der Zusammenhang zwischen systemischen Krankheiten, beispielsweise PV oder Laktoseintoleranz und dem aquagenen Pruritus erforscht. In mehreren zurückliegenden Projekten wurden AP Patienten mittels Fragebögen befragt. Im vorausgegangenen Projekt haben 110 Patienten über einen



Zeitraum von 2 Jahren vier verschiedene Versionen eines AP Fragebogens ausgefüllt. Darunter waren 61 Frauen mit einem Altersmittelwert von 53,8 Jahren  $\pm$  15,7 Jahren und 49 Männer mit einem Altersmittelwert von 55,5  $\pm$  16,5 Jahren. Die letzte Fassung war ein vier Seiten langer Erhebungsbogen, der mithilfe von 19 Fragekomplexen einen ausführlichen Einblick bezüglich verschiedener krankheitsbestimmender Aspekte darbot. Neben der Qualität und dem Auftreten des aquagenen Pruritus konnten außerdem Aussagen über Lokalisation, Triggerfaktoren, Therapie, andere systemische Erkrankungen, demografische Gesichtspunkte und Belastung im Alltag durch den AP gemacht werden. Die statistische Auswertung ergab, dass AP Patientin signifikant häufiger unter Sorbitintoleranz als unter Laktoseintoleranz leiden. Daher wurde das Patientenkollektiv in die Subgruppen „PV“, „Sorbitintoleranz“ und „Andere“ eingeteilt und begutachtet. Im Anschluss wurden relative Häufigkeitswerte extrahiert, die angeben, welcher Prozentsatz der Patienten mit gesicherter Diagnose (PV, Sorbitintoleranz) ein Item bejahen oder verneinen. Dabei zeigten acht Items signifikante Unterschiede zwischen den drei Subgruppen von Patienten mit PV, Patienten mit Sorbitintoleranz und Patienten mit unsicherer Diagnose („Unklar/Andere“). So vermeiden beispielsweise 92% der Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung Wasserkontakt und 65,4% der Patienten mit Sorbitintoleranz geben ein Jucken bei Wärme an (s. Anhang 1. Dokument) (Koch 2015, S. 28-29).

Die aktuelle Version des Fragebogens „APKurz“ wurde auf diese acht Items gekürzt. Außerdem wurde eine adäquate Fragenreihenfolge entworfen und ein neues Fragebogen Layout gestaltet.

## 2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Validierung des neu entwickelten Fragebogens APKurz. Die Vorarbeit von U. Koch hat gezeigt, dass die ausgewählten Items von APKurz eine Unterscheidungsfähigkeit zwischen AP Patienten mit und ohne hämatologischer Erkrankung aufweisen. Diese Erkenntnisse zu bestätigen und den Fragebogen als diagnostisches Mittel für AP Patienten zu validieren ist von großer Bedeutung. Die Legitimation dieser Arbeit ergibt sich aus dem aktuellen Wissensstand bezüglich dieser spezifischen Fragestellung.

Wie die neuste Studie mit dem größten untersuchten Studienkollektiv von Siegel und Tauscher aus dem Jahre 2013 zeigt, leiden fast 70% der 441 PV Patienten unter AP. Ebenfalls ausschlaggebend ist das zu fast 65%ige (zum Teil prämonitorische) Auftreten von AP im Durchschnitt 2,9 Jahre vor der Diagnosestellung einer PV. Umso unverständlicher ist, dass bei dieser signifikanten Korrelation in nur 15,4% der Fälle der AP zu einer hämatologischen Untersuchung führte (Siegel et al. 2013, S.668).

Bislang gibt es keinen Fragebogen oder diagnostisches Hilfsmittel, welches eine vorliegende oder gar in Zukunft auftretende hämatologische Komponente bei AP Patienten erkennen kann. Daher soll dieser Fragebogen nun als einsatzfähig befunden werden, um genau diese diagnostische Lücke zu schließen. Die Idealvorstellung ist, die „hämatologische Diagnose“ des AP Patienten, lediglich durch die Beantwortung des Fragebogens mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorhersagen zu können.

Daher wurde die Haupthypothese der Arbeit „APKurz kann zwischen AP bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung und nicht- hämatologischer Erkrankung unterscheiden“ aufgestellt.

Die Früherkennung einer PV ist für den Krankheitsverlauf und die adäquate Behandlung essentiell. Die weiterführende Idee des APKurz ist also eine hämatologische Erkrankung durch den Fragebogen frühzeitig zu erkennen, den diagnostischen Prozess einzuleiten und eine angepasste Therapie bzw. Verlaufskontrolle einzuleiten.

Das Ziel der Validierung ist also den APKurz Fragebogen als diagnostisches Mittel einsatzfähig zu machen. Hierfür ist die detaillierte Prüfung mehrerer Parameter nötig, die im Folgenden erläutert werden.

## **2.1 Validierung von APKurz**

Das Hauptziel der Studie ist die Validierung von APKurz, sprich „Misst der Fragebogen das, was er messen soll?“.

### **2.1.1 Test- Retest Reliabilität von APKurz**

Um einen Fragebogen als valides Instrument für den diagnostischen Alltag einsatzfähig zu erklären, müssen mehrere Gütekriterien für einen solchen erfüllt sein. Diese sind Objektivität, Reliabilität und Validität. Eine möglichst hohe Objektivität, also vom Messenden unabhängige Messwerte wurde bereits im Studiendesign integriert. Die Verlässlichkeit des Tests sollte per Test-Retest Reliabilität getestet werden. Dazu wurde ein zweimaliges Vorlegen desselben Tests mit geänderter Fragenreihenfolge im Abstand von mindestens 60 Minuten ausgewählt. Eine möglichst hohe Korrelation der Werte der einzelnen Items Zeitpunkt 1 und 2 ist wünschenswert.

### **2.1.2 Hypothesenüberprüfung**

Zur Validierung wurden prospektiv Hypothesen aufgestellt und anschließend untersucht. Durch die Hypothesen wurden die Bereiche der Konstruktvalidität, Kriteriumsvalidität und Inhaltsvalidität abgedeckt, die laut Bortz und Döring essentiell für eine Validierung sind (Bortz und Döring 2006, S. 200).

Hauptthesen:

APKurz kann zwischen AP bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung und nicht-hämatologischer Erkrankung unterscheiden (diskriminante Validität).

APKurz kann zwischen AP-Patienten und anderen Pruritus-Patienten differenzieren (diskriminante Validität).

Nebenhypothesen:

Der APKurz kann zwischen den AP-Subgruppen „Hämatologische Erkrankung“, „Sorbitintoleranz“ und „Andere“ differenzieren (differentielle Validität).

Die klinische Diagnose „Aquagener Pruritus“ durch den behandelnden Arzt (Fremdeinschätzung auf Arztbogen) korreliert deutlich positiv mit den Ergebnissen (Eigeneinschätzung, Item 1) von APKurz (Übereinstimmungsvalidität).

APKurz korreliert positiv mit dem Pruritusfragebogen NeuroDerm (konvergente Validität).

Die AP- Untergruppe „Hämatologische Erkrankung“ hat eine signifikant stärker eingeschränkte Lebensqualität als die Untergruppen „Sorbitintoleranz“ und „Andere“.

Der ItchyQoL Score weicht bei der Gruppe „Hämatologische Erkrankung“ signifikant von den anderen Gruppen ab.

Die AP- Subgruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Pruritusintensität (NeuroDerm; ungerichtete Nullhypothese).

Die Untersuchungsgruppe (mit AP) hat eine deutlich eingeschränktere Lebensqualität (DLQI) und eine höhere Pruritusintensität (NeuroDerm) als die Kontrollgruppe (ohne AP).

Die Diskriminanz- und Konvergenzvalidität soll bestätigt werden, um den Fragebogen als reliables und valides Instrument einsatzfähig zu machen.

## **2.2 Überprüfung der Sensitivität und Spezifität von APKurz**

APKurz soll hinsichtlich der Unterscheidungsfähigkeit zwischen dem Vorliegen von aquagenen Pruritus und nicht aquagenen Pruritus getestet werden. Des Weiteren soll der Fragebogen zwischen aquagenen Pruritus bei hämatologischen Erkrankungen und nicht- hämatologischen Erkrankungen differenzieren können. Die Sensitivität der Tests soll möglichst hoch sein. Basis hierfür sind die acht identifizierten Fragen, bei denen

aufgrund einer vorherigen Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen.

### **2.3 Differentielle Betrachtung der Blutparameter und Korrelationen zu APKurz**

Die Daten der AP Patienten sollen auf Unterschiede bezüglich der Blutparameter zwischen hämatologischen AP Patienten und nicht hämatologischen AP Patienten untersucht werden. Hier sind natürlich besonders die Erythrozyten-, Leukozyten- und Lymphozytenwerte, sowie die Hämoglobinwerte genauer zu betrachten. Auch von Interesse ist die Fragestellung, ob es Korrelationen zwischen Blutwerten und Beantwortung der Items aus APKurz gibt.

### **2.4 Entwickeln eines Diagnostik Scores**

Anhand eines erstellten Score- Systems soll eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung oder keiner hämatologischen Erkrankung vorausgesagt werden können. Nach der Auswertung der Fragebögen sollen Aussagen über das Pruritusverhalten und die Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne hämatologische Grunderkrankung bei AP getroffen werden. Aus den errechneten Werten soll eine Score zum „Screening“ der Wahrscheinlichkeit einer bestehenden PV aufgrund der angekreuzten Items angefertigt werden. Somit wäre der APKurz ein neues wichtiges Werkzeug in der Diagnostik.

## **3 Methode**

### **3.1 Studienaufbau**

Die Studie ist eine prospektiv angelegte Fragebogenstudie in Design einer Fall-Kontrollstudie. Zu Beginn wurde eine einjährige Vorbereitungs-, und Instruktionsphase von Mitte 2013 bis Mitte 2014 durchgeführt. Unter anderem unter der Mitarbeit von Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Jens Hinrichs aus der Klinik-, und Poliklinik für Psychosomatik

und Psychotherapie wurden das Fragebogendesign und der Studienaufbau bezüglich der wissenschaftlichen Validierung und Evaluation der Studie prospektiv erstellt.

Diese wurde für eine große und repräsentative Stichprobe multizentrisch angelegt. Die Durchführung wurde von den hämatologischen Zentren an der Universität Erlangen, Aachen, Minden und München sowie den dermatologischen Zentren in Münster, Berlin und Heidelberg unterstützt. Die Instruktion der Zentren und Erfahrungsaustausch erfolgte unter anderem am 13.03.2014 bei der 41. ADF Tagung in Köln und vom 19.09.-20.09.2014 auf dem 4. Münsteraner Pruritussymposium. Der Rekrutierungszeitraum wurde mit 1,5 Jahren Laufzeit vom 31. August 2014 bis zum 31. Dezember 2015 festgelegt.

Die Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms- Universität wurde am 25.04.2014 unter dem Aktenzeichen 2014-162-f-S erteilt.

Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer „DRKS 00006075“ registriert und der Stand der Studie fortlaufend aktualisiert.

Neben der Untersuchungsgruppe in den sieben Zentren wurde in Münster eine Kontrollgruppe rekrutiert.

Der Aufbau der Studie kann in drei Teile unterteilt werden. Nachdem der Patient aufgeklärt wurde und seine Einverständnis erklärte, füllte er eine „Fragebogenbatterie“ aus. Nach frühestens 60 Minuten musste der Retest Fragebogen ausgefüllt werden.

Der zuständige Arzt füllte den patientenbezogenen Arztbogen aus und erfasst aktuelle Blutparameter.

Fakultativ konnte der Patient der Untersuchungsgruppe eine Hautprobe, Serum und EDTA Plasma zur Aufbewahrung in den Zentren und späteren Untersuchung abgeben.

## **3.2 Stichprobe**

### **3.2.1 Untersuchungsgruppe**

In die Untersuchungsgruppe wurden Patienten eingeschlossen, die unter aquagenen Pruritus leiden. Die Patienten mussten zum Einschlusszeitpunkt aktiven Pruritus aufweisen. Falls eine bestehende Therapie so erfolgreich war, dass der Pruritus gänzlich verschwunden war, bedeutete dies ein Ausschlusskriterium. Das minimale Alter der Patienten betrug 18 Jahre, ein maximales Alter wurde nicht festgelegt. Es konnten sowohl stationäre als auch ambulante Patienten aufgenommen werden.

### **3.2.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe wurde ausschließlich im KCP Münster rekrutiert. Die sechs weiteren Studienzentren haben keine Kontrollprobanden befragt. Die Kontrollen wurden durch das Kriterium „Chronischer Pruritus“ aber kein aquagener Pruritus eingeschlossen. Ebenfalls musste ein aktiver Pruritus und ein Mindestalter von 18 Jahren eingehalten werden. Die 50 Probanden der Kontrollgruppe wurden anhand der Untersuchungsgruppe nach Geschlecht und Altersstruktur geschichtet gematcht und randomisiert. Dies gewährleistet eine große Homogenität bezüglich der Altersstruktur zwischen der (AP-) Untersuchungsgruppe und der (nicht AP-) Kontrollgruppe der Münsteraner Teilnehmer.

## **3.3 Material**

Das erste Dokument, das den Patienten ausgehändigt wurde war der Aufklärungs- und Einverständnisbogen. Die Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe erhielten unterschiedliche, speziell auf die jeweilige Gruppe zugeschnittene Aufklärungsbögen. Mit dem Einverständnis zur Teilnahme wurde der Patient ausführlich über den Studienhintergrund, Datenschutz und die Datenweitergabe, beispielsweise die Diagnosen aus der Patientenakte, aufgeklärt. Diese erfolgt ausschließlich pseudonymisiert an die Studienleitung in Münster. Des Weiteren wurde die

Untersuchungsgruppe über alle Risiken der Blutentnahme und der Hautbiopsie aufgeklärt. Bei dem Aufklärungsbogen der Kontrollgruppe entfiel dieser Teil.

Der erste Fragebogen in dem ausgehändigten „Fragebogenpaket“ war der APKurz Fragebogen. Wie bereits beschrieben, waren die Basis für diesen Bogen vorausgegangene Studien, die die Langversion des AP Fragebogens getestet haben. Dabei konnten neun Fragen identifiziert werden, bei denen signifikante Unterschiede zwischen den drei Untergruppen festzustellen waren.

Die folgenden acht Fragen bilden das Grundgerüst des APKurz Fragebogens.

*1) Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Juckreiz? (ja/nein)*

*\_ Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf? (ja/nein)*

*2) Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz? (ja/nein)*

*\_ Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz? (ja/nein)*

*3) Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?*

*(bis 30 Minuten/ über 30 Minuten)*

*4) An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf?*

*(überall/ am Rücken/ am Bauch/ am Hals)*

*5) Wie würden Sie die Qualität des Juckens beschreiben?*

*(kribbeln/ schmerzhaft/ tief innen)*

*6) Tritt das Jucken auch auf?*

*(bei Wärme/ nach emotionalem Stress/ nach Benutzung von Lotionen/ Cremes)*

*7) Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken? (ja/nein)*

*\_ Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von: warm nach kalt/ kalt nach warm*

*8) Vermeiden Sie Wasserkontakt? (ja/nein)*

*(s. Anhang, Dokument 2)*



Um die Validierung korrekt durchzuführen wurden prospektive Hypothesen aufgestellt. Zur Überprüfung der Konstrukt- und Kriteriumsvalidität wurden weitere Fragebögen hinzugezogen. Hierfür wurden der DLQI- Dermatology Life Quality Index (s. Anhang, Dokument 3), der Ger- Itchy QoL- die deutsche Version des Itchy QoL Fragebogens (s. Anhang, Dokument 4) und Teile des NeuroDerm Fragebogens (s. Anhang, Dokument 5) ausgewählt. Diese sind bereits, sowohl in Englisch und auf Deutsch, validierte und in der täglichen Routine der Prurituszentren angewandte Bögen. Bei dem ItchyQoL und DLQI Fragebogen wurde der Gesamtscore genutzt. Je höher die Punktzahl ausfällt, desto eingeschränkter ist die momentane Lebensqualität des Patienten. Aus dem NeuroDerm Fragebogen wurde Frage 12 extrahiert. In dieser wird nach der durchschnittlichen Pruritusintensität der letzten 4 Wochen, der maximalen Pruritusintensität der letzten 4 Wochen und nach der Pruritusintensität der letzten 24 Stunden (heute) auf der Visuellen Analog Skala (VAS) von 0 – 10 (0= kein Pruritus, 10= schlimmster vorstellbarer Pruritus) Punkten gefragt. Des Weiteren wird auf der Numerischen Rating Skala der Pruritus heute (letzte 24 Stunden) zum einen auf einer Skala von 0 – 3 Punkten und zum anderen auf der Skala von 0 – 10 Punkten benotet. Bei den Skalen stellt 0 die geringste Intensität und 3 bzw. 10 die stärkste Intensität dar. Frage 13 und 16 erfragen die Qualität des Pruritus mittels 17 Items und die Beeinflussung bzw. die Triggerfaktoren des Pruritus durch elf Items.

Zur Überprüfung der Test- Retest Reliabilität wurde aus dem APKurz Fragebogen ein Retest Fragebogen entwickelt. Dazu wurde die Fragenreihenfolge geändert. Dies ist sinnvoll um bei der geringen Anzahl der Fragen den Erinnerungseffekt abzuschwächen (s. Anhang, Dokument 6)

Zur Überprüfung der Diagnose und des prurituspezifischen Gesundheitszustandes des Patienten wurde ein Arztbogen (s. Anhang, Dokument 7) angefertigt. In diesem wurde neben der Diagnose des aquagenen Pruritus nach dem Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung und gegebenenfalls einer Therapie dieser gefragt. Auch weitere Parameter, die den Pruritus beeinflussen wurden erfragt. Dies sind

beispielsweise Laktose- und Sorbitintoleranz und andere pruritusrelevante Erkrankungen. Natürlich wurde, um behandlungsspezifische Confounder zu berücksichtigen, nach der Therapie des Pruritus und der Wirkung dieser gefragt.

Im Anschluss wurden Routineparameter erfasst. Neben dem Blutbild und Differentialblutbild wurden die Gerinnungsparameter Quick Test und PTT (partielle Thromboplastin Zeit) erfasst. Aus der Blutserum Untersuchung waren besonders Parameter wie die Elektrolyte Natrium und Kalium, die Stoffwechselprodukte Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff, Enzyme wie die GOT, GPT, GGT und LDH für uns interessant. Ebenso der Ferritinwert und die Gesamt- IgE Menge. Auch der CRP- Wert, der akute entzündliche Prozesse signalisiert, und der Tryptase Wert sollte erfasst werden. Entscheidend war auch das Vorliegen und die Ausprägung der JAK2-V617F Mutation (homozygot oder heterozygot). Mit diesen Informationen erhoffen wir uns, retrospektiv Zusammenhänge zwischen dem Genotyp der JAK2 Mutation und dem Phänotyp, insbesondere dem Auftreten von Pruritus, erkennen zu können.

Optional sammelten die Studienzentren für spätere Untersuchungen von jedem Patienten der Untersuchungsgruppe EDTA-Plasma und Serum. Nach dem Zentrifugieren wurde dieses bei -80 Grad eingefroren und aufbewahrt.

Auch eine 5 mm große Hautbiopsie von der ventralen Oberschenkelseite konnte zur späteren mikroskopischen oder molekularbiologischen Untersuchung entnommen werden und ebenfalls eingefroren werden. Die Aufbewahrung der Proben geschieht dezentral im Studienzentrum.

Derzeit besteht keine Hypothese zu der Genese des aquagenen Pruritus und gezielte Parameter zur Analyse des Materials sind noch nicht definiert, so dass noch keine gezielte Untersuchung des Materials geplant wurde. Da wir jedoch hier eine einmalige Möglichkeit in der Zusammenarbeit verschiedener Expertenzentren und Patienten mit breiten zugrunde liegenden Erkrankungen (hämatologische und nicht-hämatologische

Erkrankungen) sahen, wurde eine dezentrale Biobank für diese Patienten eingerichtet werden.

Eine Übersicht über Ablauf und Dokumente finden sich in der folgenden Tabelle.

*Tabelle 1: Dokumente und Studienablauf*

<b>Dokumente</b>	<b>Untersuchungsgruppe, Patienten mit aquagenen Pruritus</b> alle Studienzentren	<b>Kontrollgruppe, Probanden ohne aquagenen Pruritus</b> KCP Münster
Informations- und Einverständniserklärung	+	+
APKurz	+	+
Pruritusfragebogen Neuroderm, Auszug	+	+
DLQI	+	+
ItchyQoL	+	+
Retest- Reliabilität: Ausfüllen des Retest APKurz Bogens nach min. 60 min.	- Studienzentren + Münster	-
Arztfragebogen zur Diagnostik	+	+
<b>Dokumentation von Routineparametern</b>		
Blutparameter	+	+
Ergebnisse der H2-Atemtest (Sorbit & Laktose)	+	+
EDTA Plasma	optional	-
Serum	optional	-
Hautbiopsie	optional	-

### 3.4 Studienablauf

#### 3.4.1 Untersuchungsgruppe

In den einzelnen Zentren wurden die Patienten aus der Sprechstunde rekrutiert. Der Rekrutierungszeitraum der Untersuchungsgruppe wurde mit eineinhalb Jahren auf den 01.07.2014 - 31.12.2015 festgelegt. Das Einschlusskriterium für die Befragung mittels der Fragebögen war die Diagnose „aquagener Pruritus“. Ausschlusskriterium war nicht erreichte Volljährigkeit (unter 18 Jahren). Bei Einverständnis zur Teilnahme erfolgte zuerst die Aufklärung über das Projekt, den Datenschutz und die Unterzeichnung der

Einverständniserklärung. Diese beinhaltete die Einwilligung zur Weitergabe der pseudonymisierten Daten (Alter und Geschlecht) und der Diagnosen aus der Patientenakte an die Studienleitung in Münster. Der Patient wurde über das Vorhaben, die Durchführung und über Risiken der Blutentnahme ausführlich schriftlich aufgeklärt. Lediglich auf diesem Blatt notierte der Patient seinen Namen mit Unterschrift. Eine Kopie der Einverständniserklärung wurde dem Patienten ausgehändigt. Die anschließende Fragebogenbatterie wurde mittels Code (laufende Nummer) verschlüsselt.

Diese bestand, wie bereits beschrieben, aus dem APKurz Fragebogen, dem DLQI, dem ItchyQoL Fragebogen und Auszügen des NeuroDerm Fragebogens. Neben der Abfrage von Geburtstag, Geschlecht und Untersuchungsdatum im oberen Bereich beinhaltete APKurz die neun ausgewählten Fragen auf einer Din-A-4 Seite. Mit der ersten Frage: „Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?“ wurde die Diagnose aquagener Pruritus abgesichert. Alle Patienten die Item 1 bejahten und somit die Diagnose bestätigten, haben APKurz und die folgenden Blätter wie angewiesen ausgefüllt. Kreuzte ein Patient hier „nein“ an, so litt er folglich nicht unter AP, gehörte somit nicht zur Untersuchungsgruppe und wurde gebeten APKurz nicht weiter auszufüllen und direkt zur zweiten Seite zu springen. Das Ausfüllen der Fragebogenbatterie nahm maximal 10-15 Minuten in Anspruch.

Anschließend suchte der behandelnde Arzt die Diagnosen aus der Patientenakte heraus und trug diese in den Arztbogen ein. Zuerst bestätigte der Arzt, ob die Diagnose eines aquagenen Pruritus vorliegt. Außerdem wurde nach hämatologischen Erkrankungen (z.B. Polyzythämia vera oder essentielle Thrombozythämie), nach Vorliegen einer Sorbitintoleranz oder einer Laktoseintoleranz (H<sub>2</sub>-Atemtest) und nach anderen, den Pruritus beeinflussenden systemischen Erkrankungen oder Unverträglichkeiten (z.B. Laktoseintoleranz) gefragt. Um möglichst präzise und aktuelle Angaben machen zu können, wurden die Angaben durch die Erfassung der Blutbild Routineparameter untermauert. Die Werte sollten nicht älter als vier Monate sein. Optional sammelten die

Studienzentren für spätere Untersuchungen wie bereits beschrieben Serum und EDTA-Plasma und eine Hautprobe.

In Münster wurde des Weiteren die Test Retest Reliabilität mittels des APKurz Retest Fragebogens ermittelt. Dafür füllten die Patienten den Retest Fragebogen nach frühestens 60 Minuten nach Beantworten von APKurz aus.

In den Studienzentren wurde die Einverständniserklärung im jeweiligen Zentrum einbehalten. Anschließend wurden Fragebogenbatterie und Arztbogen zur Auswertung zum KCP nach Münster geschickt. Nach der Auswertung der Daten werden diese im Falle einer Veröffentlichung nach zehn Jahren vollständig gelöscht, also anonymisiert.

### **3.4.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe wurde in Münster rekrutiert. Die Probanden wurden analog der Alters- und Geschlechterverteilung zur Untersuchungsgruppe aus der Sprechstunde rekrutiert. Die Auswahl der Probanden findet sich unter Punkt 3.2.2. Wenn die Patienten die Einschlusskriterien erfüllen konnte fortgefahren werden. Zusätzlich zu dem oben beschriebenen Matching wurde eine Randomisierungsliste angefertigt. Diese Liste wurde per Zufall mit 0 („nein“) / 1 („ja“) kodiert. Nur die Patienten, denen per Liste „ja“ zugeteilt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Diese zusätzliche Randomisierung konnte bis zur Hälfte der Kontrollgruppenrekrutierung aufrechterhalten werden. Danach wurde auf die Randomisierungstabelle verzichtet, um die gematchten Gruppen zu vervollständigen und das Matching einzuhalten.

Für die Kontrollgruppe wurde ein separater Aufklärungs- und Einverständnisbogen angefertigt. Auch bei der Kontrollgruppe war dieser Bogen der Einzige, auf dem der Probandenname notiert wurde. Die restliche Fragebogenbatterie wurde wie bei der Untersuchungsgruppe mittels laufender Nummer codiert und somit pseudonymisiert. Nach dem die Probanden über die Studie und die Datenschutzmaßnahmen informiert wurden, konnten sie mit dem Ausfüllen der Fragebögen beginnen.

Das erste Dokument stellt APKurz dar. Die Probanden der Kontrollgruppe, die nicht unter aquagenen Pruritus litten, kreuzten folglich bei der ersten Frage: „Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?“ nein an. Daraufhin konnten die Probanden, nach schriftlicher Anleitung, den restlichen APKurz Fragebogen überspringen und auf der nächsten Seite fortfahren. Auch die Probanden der Kontrollgruppe füllten den DLQI, ItchyQoL und Teile des NeuroDerm Fragebogens aus.

Der Arztbogen wurde vom betreuenden Arzt ausgefüllt. Hier waren ebenfalls die Diagnose und prurituspezifische Parameter von Interesse. Die Erfassung von Routineparametern wurde auch für die Kontrollgruppe durchgeführt. Auch diese sollten nicht vor mehr als vier Monaten erhoben worden sein.

Die Kontrollgruppe füllte den Retest- Fragebogen nicht aus. Es wurden ebenfalls keine optionalen Gewebeproben entnommen.

### **3.4.3 Daten**

Die Rekrutierung wurde zum 31.12.2015 geschlossen. Danach wurden alle Datenbögen aus den Zentren nach Münster geschickt. Die Dateneingabe erfolgte durch mich bis zum 15.01.2016 mittels SPSS und anschließender Kontrolle der Dateneingabe.

Die Daten wurden in Münster ausgewertet. Der personalisierte Aufklärungs- und Einverständnisbogen wird unabhängig vom Rest der Unterlagen aufbewahrt. Die Daten werden nach zehn Jahren vollständig gelöscht.

### **3.5 Statistische Methoden**

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics 22 und 23 verwendet. Die deskriptive Statistik wurde mittels Wahrscheinlichkeitstabellen und Kreuztabellen durchgeführt.

So wurde beispielsweise mittels einer Vierfeldertafel die Sensitivität und die Spezifität des APKurz Bogens berechnet. Die erste Frage „Haben Sie bei Kontakt mit Wasser

Jucken?“ des Tests wurde gegen den Goldstandard getestet. Dieser stellt Frage 1 des Arztbogens, „Leidet der Patient unter aquagenen Pruritus?“ dar. Die Sensitivität eines diagnostischen Tests gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit tatsächlich Kranke auch als krank identifiziert werden. Sie ergibt sich aus der Anzahl der richtig positiven Ergebnisse dividiert durch die Summe aus richtig positiven plus falsch negativen Ergebnissen. Die Spezifität hingegen beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der der diagnostische Test tatsächlich Gesunde auch als gesund identifizieren kann. Die Spezifität ergibt sich durch die Anzahl richtig negativer Ereignisse dividiert durch die Summe der richtig negativen und falsch positiven Ereignisse 4.2 Diagnostische Tests (Hilgers et al. 2007, S. 96 ff.).

Zur Testung der Test Retest Reliabilität wurde der Cohens Kappa Koeffizient herangezogen. Dieser Wert wird für die Einschätzung der Interrater Reliabilität verwendet. Er kann zum einen für die Reliabilitätsbestimmung von zwei unterschiedlichen Beurteilern und zum anderen an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführte, gleiche Tests bei gleichen Beobachtern dienen. Ein Kappa Wert von 1 zeigt eine vollständige Übereinstimmung der beiden Rater. Nach Landis und Koch aus dem Jahre 1970 sind folgende Einteilungen allgemein anerkannt. Ein Cohens Kappa von  $< 0$  zeigt eine schlechte Übereinstimmung. Etwas Übereinstimmung wird bei Werten zwischen 0 und 0,20 angenommen. Werte von 0,21 bis 0,40 stellen eine ausreichende Übereinstimmung dar, 0,41-0,60 eine mittelmäßige/ moderate Übereinstimmung. Eine beachtliche Übereinstimmung kann man bei Werten von 0,61-0,80 annehmen. 0,81-1,00 zeigen eine (fast) vollständige Übereinstimmung dar (Weiß 2013, S. 294).

Der Cronbachs Alpha ist eine Maßzahl für die interne Konsistenz. Er beschreibt das Ausmaß des Zusammenhangs von Fragen, die zueinander in Beziehung stehen. Daher ist diese Maßzahl keine Homogenitätsbeschreibung. Die errechnete Zahl beschreibt im Grunde den Anteil der Variabilität zwischen den Fragen als Teil der Gesamtvarianz der Messung.

Die interne Konsistenz nimmt im optimalen Fall, wenn alle Items korrelieren  $\alpha = 1$ ; im schlechtesten Fall, wenn alle Items unkorrelieren mit  $\alpha = 0$ . Hohe Maßzahlen gegen 1 sind zeigen eine gute interne Konsistenz (Hilgers et al. 2007, S. 52).

Der Chi Quadrat Test, der von Karl Pearson beschrieben wurde, ist ein Unabhängigkeitstest. Dieser Signifikanztest testet auf die stochastische Unabhängigkeit in einer Kreuztabelle zweier unabhängiger Variablen. Der Test eignet sich für nominalskalierte Variablen und stellt eine Erweiterung der klassischen Kontingenztafel dar, die jeweils zwei Merkmale mit zwei Ausprägungen untersucht. Der Test kann bei größeren Stichprobenumfängen ab  $n > 5$  angewendet werden. Die Chi Quadrat Statistik wird im Anschluss auf Signifikanz geprüft.

Dabei wird, wie bei allen Testungen, ein Signifikanzniveau von 95%, also ein  $\alpha \leq 0,05$  angesetzt. Es gilt ein  $\alpha > 0,05$  (5%) als nicht signifikant,  $\alpha \leq 0,05$  (5%) als signifikant und wird mit „\*“ markiert,  $\alpha \leq 0,01$  (1%) als sehr signifikant und wird mit „\*\*“ gekennzeichnet und  $\alpha \leq 0,001$  (0,1%) als höchst signifikant, welches mit „\*\*\*“ markiert wird. P- Werte zwischen 0,05 und 0,06 können als fast signifikant „fs“ gedeutet werden (Mayer 2013, S. 157 ff).

Fishers Exact Test oder auch „exakter Chi-Quadrat Test“ genannt, ist ein Signifikanztest der ebenfalls in der Kreuztabelle die Unabhängigkeit zweier Variablen/ Items untersucht. Der Test nach Ronald Aylmer Fisher wurde für zwei dichotome Variablen einer Kontingenztafel entworfen. Er kann problemlos auf Kreuztabellen größeren Umfangs erweitert werden. Verglichen mit Pearsons Chi- Quadrat Test reichen dem Fishers Exact Test bereits kleinere Stichprobengrößen  $n < 5$  zur Berechnung aussagefähiger Ergebnisse. Auch bei diesem Test wird das Signifikanzniveau bei 95% angelegt (Weiß 2013, S. 192).

Für die unabhängigen, intervallskalierten Stichproben wurde der Mann- Whitney- U- Test angewandt. Dieser ist ein Homogenitätstest und nichtparametrischer Test, der die Abhängigkeit von zwei ordinalskalierten bzw. intervallskalierten Merkmalen überprüft.



Die Testung wird als Rangsummentest, also durch den Vergleich zweier Rangfolgen, durchgeführt. Entwickelt wurde der Test von Henry Mann und Donald Whitney 1947 und ebenfalls von Frank Wilcoxon 1945. Der errechnete U Wert muss anschließend auf Signifikanz geprüft werden. Bei kleinen Stichproben  $n < 30$  sollte die exakte Signifikanz interpretiert werden. Bei großen Stichproben  $n > 30$  sollte die asymptotische Signifikanz verwendet werden (Mayer 2013, S. 146 f). Mit „a“ und „b“ sind Felder gekennzeichnet, die nicht berechnet werden können, da ein Wert eine Konstante darstellt.

Der Kruskal – Wallis Test ist ebenfalls ein nichtparametrischer Test für unabhängige Stichproben, der jedoch im Vergleich zum Mann- Whitney U Test mehr als 2 Gruppen vergleichen kann. Ähnlich wie der Mann- Whitney U Test arbeitet dieser Test mit Rangplatzsummen zweier Testreihen. Dieser Test stellt somit eine Erweiterung des U Tests dar. Mindestens ordinalskalierte Parameter werden so einer Varianzanalyse unterzogen. Der sogenannte H-Test belegt oder widerlegt die aufgestellte Nullhypothese (Weiß 2013, S. 213–214).

Als Rangkorrelationskoeffizient wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient, auch Spearmans Rho genannt, genutzt. Diese stellt eine bivariate Korrelation dar. Dieser ist ein parameterfreies Maß für den Zusammenhang, die Korrelation, zweier Variablen. Der Zusammenhang zwischen den Variablen muss nicht linear sein. Die Variablen sollten ordinal skaliert beziehungsweise nicht normalverteilt sein. Die Rangkorrelationskoeffizienten können ebenfalls Werte zwischen +1 und -1 annehmen (Mayer 2013, S. 124–126).

Eta  $\eta$  ist ein insbesondere durch Cohen beschriebenes Zusammenhangsmaß zwischen nominal- (dichotom) und intervallskalierten Fragen. Eta kann einen Wertebereich zwischen 0 und 1 annehmen. Bei Werten ab 0,3 ist ein recht starker Zusammenhang anzunehmen. Eta gibt allerdings nicht die Richtung des Zusammenhangs an, weshalb genauere Untersuchungen und Tests simultan nötig sind. So kann beispielsweise ein Signifikanztest durch den Abgleich der Mittel- oder Medianwerte die fehlenden

Informationen liefern (Cohen 1988, Zit. n. Lakens 2013, S. 11). Da der Eta nur wenig Raum für Interpretation zulässt, wird er oft zusammen mit Eta Quadrat angegeben.

Eta Quadrat/ partielles Eta Quadrat  $\eta$  zeigt die Effektstärke zwischen dichotomen oder nominalen und intervallskalierten Fragen. Bei einer einfaktoriellen ANOVA bedeuten Eta Quadrat und partielles Eta Quadrat denselben Wert. Sie stellen ein Maß der Zusammenhangsstärke dar. Der Wert gibt ab welche Varianz durch die Variablenkombination erklärt werden kann. Je höher die Varianz desto stärker ist der Zusammenhang. Die Interpretation nach Cohen besagt bei  $\eta$  von 0,000 bis 0,003 keinen Effekt, von 0,010 bis 0,039 einen kleinen Effekt, von 0,060 bis 0,110 einen mittleren Effekt und von 0,140 bis 0,200 einen großen Effekt (Lakens 2013, S. 5).

Für die Berechnung des diagnostischen Scores wurde zusätzlich Excel 2013 genutzt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Datenlage**

Insgesamt wurden 77 Patienten mit AP in der Untersuchungsgruppe und 50 Probanden mit chronischem Pruritus aber ohne AP in der Kontrollgruppe eingeschlossen.

In den sechs Zentren wurden zusammen 77 Patienten mit AP in der Untersuchungsgruppe eingeschlossen. Insgesamt wurden in Münster 58, in Berlin fünf, in Heidelberg sechs, in Minden ein, in Erlangen drei und in Aachen vier Patienten rekrutiert. 52 Fragebögen wurden vollständig ausgefüllt, 25 Bögen waren nicht vollständig beantwortet.

In Münster wurde die Test-Retest Reliabilität 60 Minuten nach dem ersten Ausfüllen durchgeführt. Insgesamt haben 56 der 58 Patienten den Retest Bogen ausgefüllt. Von diesen Fragebögen wurden 41 vollständig abgegeben.

Insgesamt haben 57 der 77 Patienten mit AP eine EDTA Plasma und Blutserum Probe abgegeben, die dezentral im jeweiligen Standort nach dem Zentrifugieren bei -80 Grad

eingefroren aufbewahrt wird. In Münster wurden 53, in Erlangen drei, in Aachen und Heidelberg jeweils eine der Proben entnommen. Insgesamt wurden 51 Hautbiopsien am ventralen Oberschenkel entnommen, davon 50 in Münster und eine in Erlangen, und eingefroren.

#### 4.1.1 Demographische Daten der Untersuchungsgruppe: AP Patienten

Von den 77 Patienten der Untersuchungsgruppe waren 43, also 55,8% weiblich und 34, also 44,2% männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt  $56,5 \pm 15,3$  Jahre. Frauen zeigten im Durchschnitt ein Alter von  $56,8 \pm 16,8$  Jahren und Männer von  $56,1 \pm 14,0$  Jahren

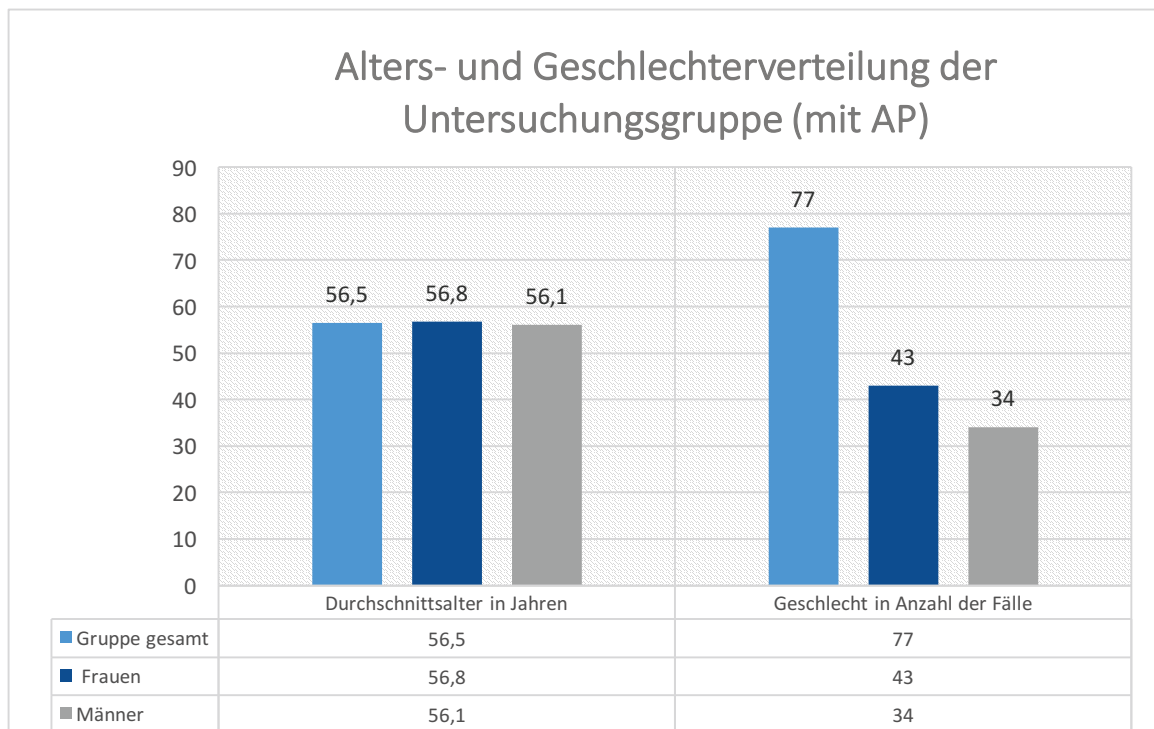


Abbildung 1: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten mit AP (Untersuchungsgruppe)

Bei 34 der 77 Patienten der Untersuchungsgruppe liegt eine hämatologische Erkrankung vor. Dies sind 44,2% des gesamten Untersuchungskollektivs. Von diesen Patienten sind jeweils exakt 50%, also 17 Patienten männlich und weiblich. Im Durchschnitt ist der Patient mit hämatologischer Erkrankung  $64,2 \pm 11,3$  Jahre alt. Die 43 Patienten ohne hämatologische Erkrankung sind im Durchschnitt  $50,4 \pm 15,8$  Jahre alt.

Tabelle 2: Altersverteilung von hämatologisch erkrankten (häm) und nicht hämatologisch erkrankten (nicht häm) AP Patienten der Untersuchungsgruppe

Alter in Jahren	MW	SD	M	Min	Max
häm	64,2	11,3	66,0	41	85
nicht häm	50,4	15,8	51,0	21	84

26 dieser Patienten (60,5%) sind weiblich und 17 Patienten (39,5%) sind männlich. In Bezug auf das Geschlecht unterscheiden sich die Patienten mit und ohne hämatologischer Erkrankung nicht signifikant (p-Wert: 0,488). Hinsichtlich des Alters sind die Patienten mit hämatologischer Erkrankung signifikant älter (p-Wert < 0,001) als die Patienten ohne hämatologische Erkrankung.

Bei 29 der 77 AP Patienten (65,9%) wurde eine Sorbitintoleranz nachgewiesen. 15 Patienten (19,5%) waren negativ für Sorbitintoleranz (missing Values n= 33). Bei 9 AP Patienten (11,7%) wurde eine Laktoseintoleranz nachgewiesen. 39 (50,6%) Patienten waren negativ auf Laktoseintoleranz (missing Values n= 29). Bei zehn der 77 Patienten (14,1%) lag eine andere systemische Erkrankung vor, die zu einer Beeinflussung des Pruritus führen können, wie beispielsweise die atopische Diathese/Disposition (n=3), Diabetes mellitus (n=1) und Eisenmangel (n=1).

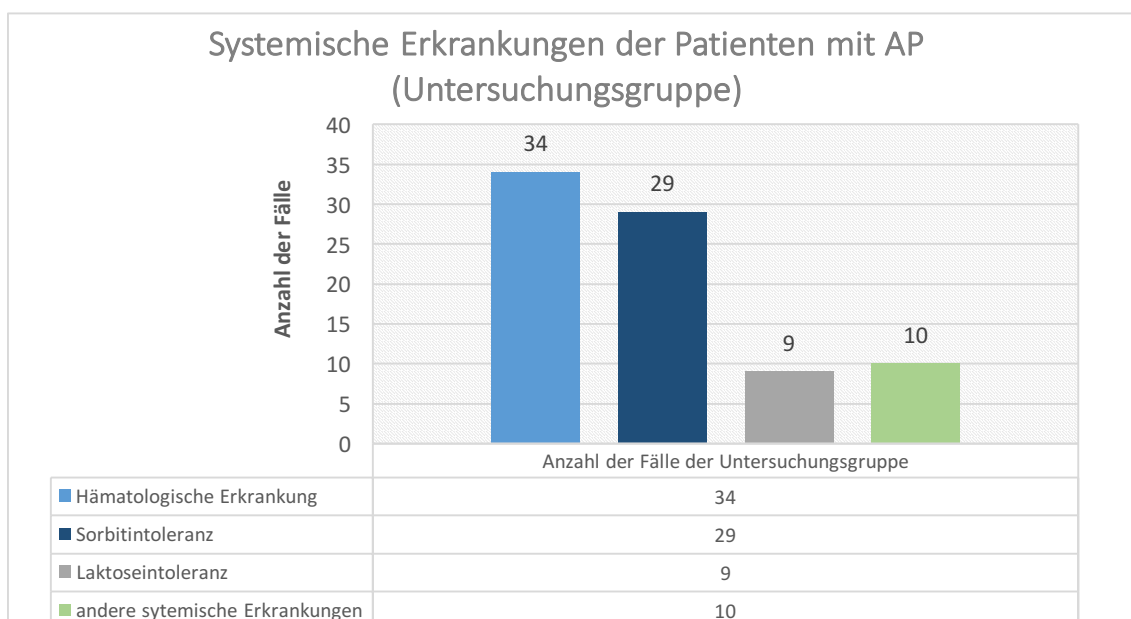


Abbildung 2: Systemische Erkrankungen der AP Patienten der Untersuchungsgruppe

Von den 77 Patienten der Untersuchungsgruppe erhalten insgesamt 41 Patienten eine Therapie gegen den Pruritus. 36 Patienten befinden sich zum Untersuchungszeitpunkt nicht in Behandlung gegen den Pruritus. Von den behandelten Patienten geben 82,9% eine Verbesserung des Pruritus unter der Therapie an (s. Kap. 4.6.1.).

#### 4.1.2 Hämatologische Patienten der Untersuchungsgruppe

Bei 34 der 77 Patienten der Untersuchungsgruppe liegt eine hämatologische Erkrankung vor. Darunter war die PV am häufigsten vertreten mit 23 Patienten (67,6%). Zwei Patienten sind an einer MF (5,9%) und ein Patient an ET (2,9%) erkrankt. Bei zwei Patienten besteht ein fundierter Verdacht auf eine maskierte/ leichte PV. Jeweils ein Patient weist eine Anämie, Immunthrombozytopenie und Leukopenie nach Splenektomie, myeloproliferative Neoplasie, Prästadium einer PV, sekundäre MF nach PV und Thrombozytose auf.

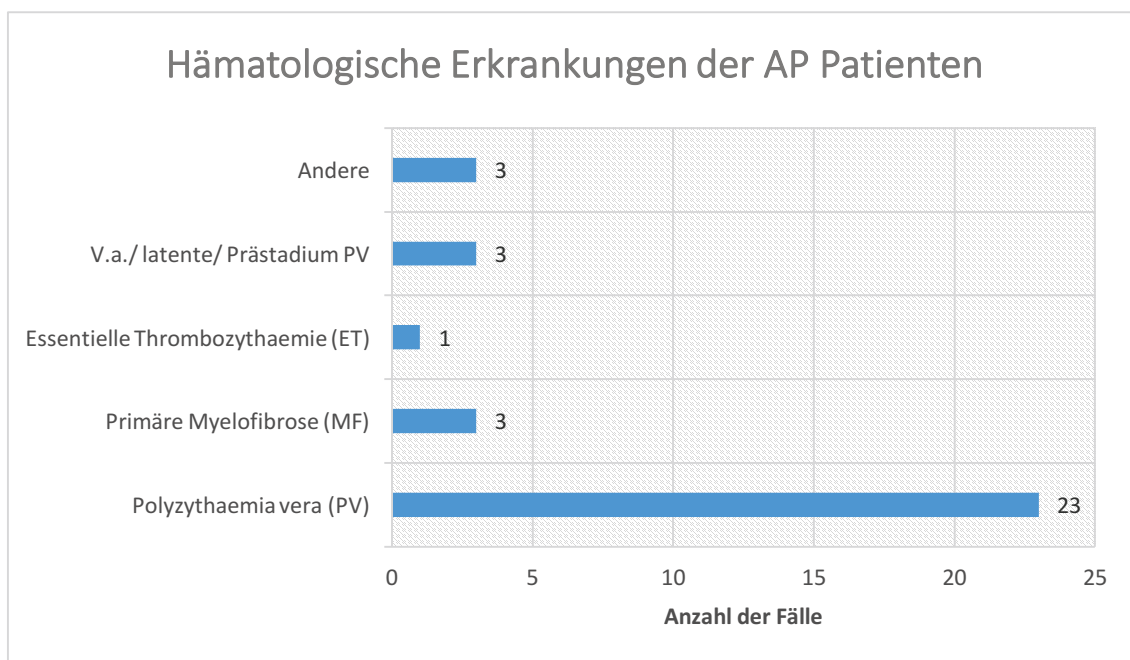


Abbildung 3: Art der hämatologischen Erkrankung der Untersuchungsgruppe mit AP

71% der hämatologischen Patienten befinden sich während der Befragung in einer Therapie der hämatologischen Erkrankung. Neun Patienten werden mittels Aderlass

behandelt, zehn Patienten erhalten Hydroxycarbamid, drei Patienten erhalten Ruxolitinib. Zwei Patienten werden mit ASS, ein Patient mit Marcumar therapiert. Ein Patient erhält eine Interferon Therapie Ruxolitinib. Zwei Patienten werden mit ASS, ein Patient mit Marcumar therapiert. Ein Patient erhält eine Interferon Therapie.

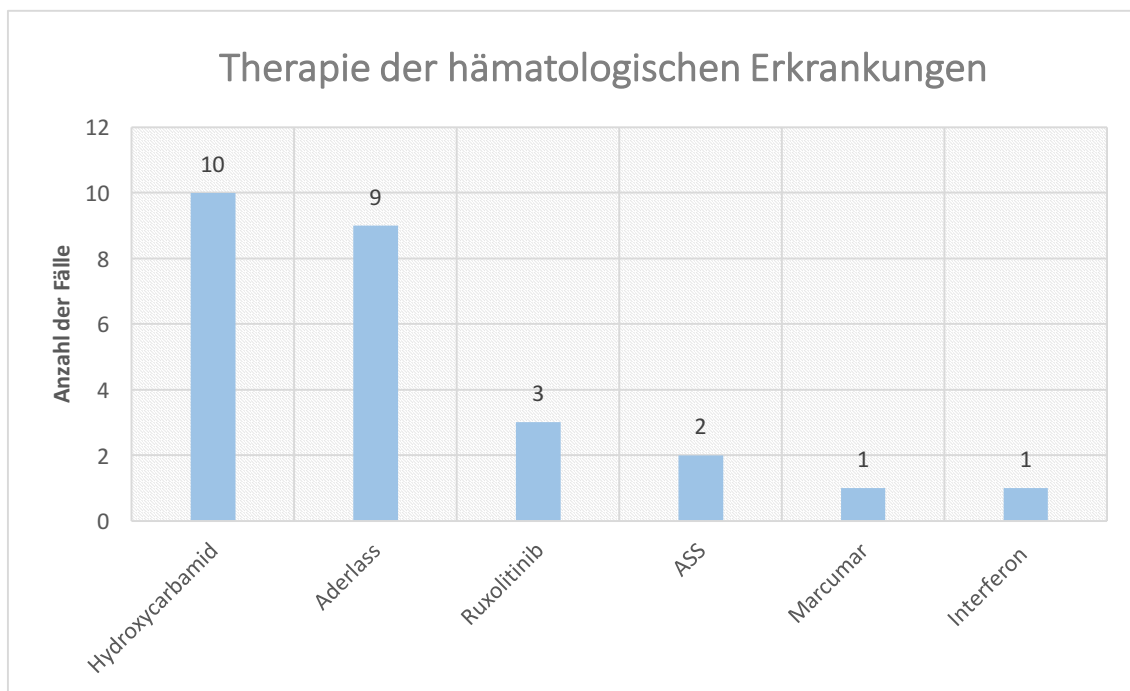


Abbildung 4: Therapie der hämatologischen Erkrankung, Patienten der Untersuchungsgruppe

14 AP Patienten (73,7%) geben an, unter dieser Medikation eine Verbesserung des Pruritus zu verspüren, 5 Patienten (26,3%) verneinen dies (missing Values n= 15).

Auf die charakteristische JAK2 Mutation der Erythrozyten von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien wurde in 25 der 34 Fälle, also 73,5% getestet. Als Testung wurde eine DNA- Sequenzierung des JAK2 Gens Exon 12 und Exon 14 und eine qualitative, hochsensitive RT-PCR (Reverse- Transkriptase- Polymerase- Kettenreaktion) der Hauptmutation V617F durchgeführt. Von den 25 getesteten Patienten konnte bei 23 (92%) eine JAK 2 V617F Mutation nachgewiesen werden. Bei fünf Patienten war die Merkmalsausprägung homozygot und bei vier Patienten heterozygot.

### 4.1.3 Subgruppenbildung der Untersuchungsgruppe (Patienten mit AP)

Um die Untersuchungsgruppe genauer analysieren zu können wird diese, wie bereits prospektiv festgelegt, in Subgruppen aufgeteilt. Die Validierung des Fragebogens betrifft die Unterscheidungen zwischen Patienten mit und ohne hämatologischen Erkrankungen. Teilt man das gesamte Kollektiv der Untersuchungsgruppe diesbezüglich auf, so erhält man in der Gruppe „hämatologische Erkrankung: U1“ 34 Patienten (44,2%) und in der Gruppe „ohne hämatologische Erkrankung: U2“ 43 Patienten (55,8%).

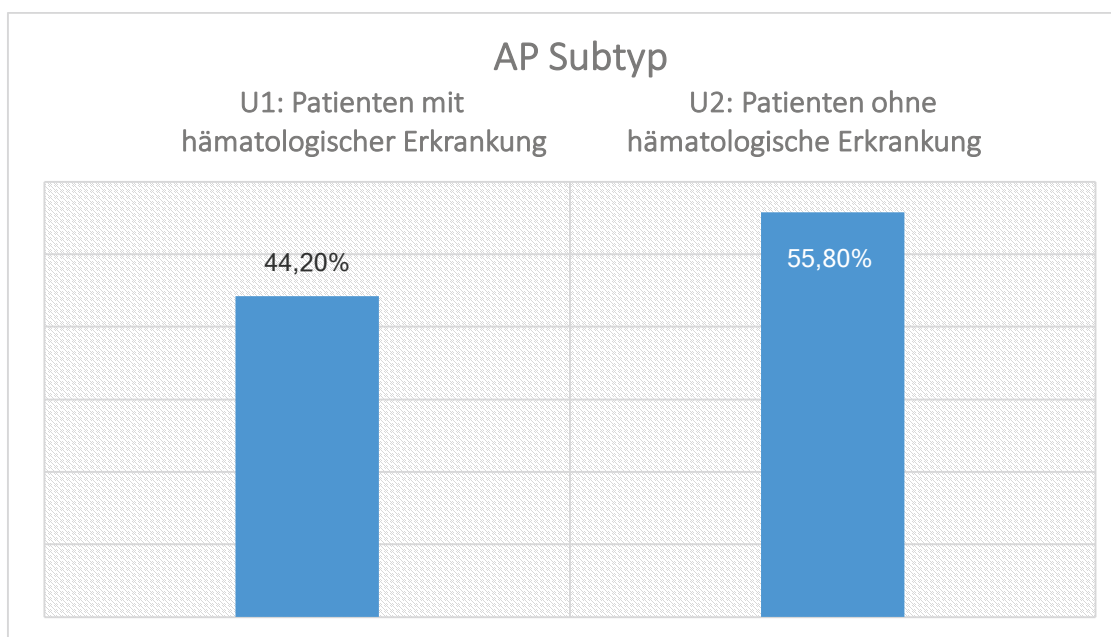


Abbildung 5: AP Subtypen- Patienten der Untersuchungsgruppe aufgeteilt nach Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung

Eine weitere Unterteilung der Gruppe U2 teilt 17 Patienten (22,1%) der Subgruppe „Sorbitintoleranz: U3“ und 26 Patienten (33,8%) der Gruppe „Unklar/Andere: U4“ zu. Weist ein Patient neben einer hämatologischen Erkrankung ebenfalls eine Sorbitintoleranz auf (n=12), so wird dieser der Gruppe U1 der hämatologisch Erkrankten zugeordnet, da diese die „schwerwiegendere Erkrankung“ darstellt.

Die vorausgegangene Arbeit hat ergeben, dass Patienten mit Laktoseintoleranz, im Gegensatz zu Patienten mit Sorbitintoleranz, bei keiner Frage des APKurz erhöhte Wahrscheinlichkeitswerte für eine Antwortausprägung aufwiesen. Daher werden

Patienten mit Laktoseintoleranz keiner eigenen Gruppe zugeordnet und fallen somit in das Kollektiv Unklar/Andere. Leidet ein Patient unter Sorbit- und Laktoseintoleranz (n=6), so wird der Patient lediglich der Gruppe U3: Sorbitintoleranz zugewiesen.

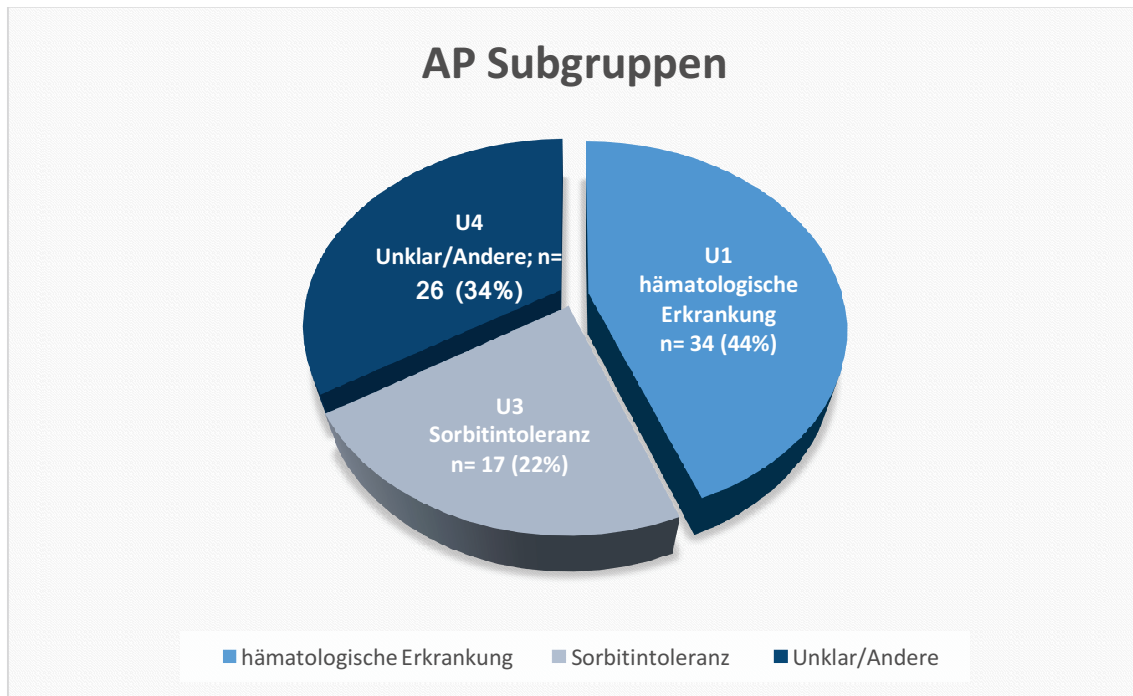


Abbildung 6: Verteilung der Subgruppen der AP Patienten der Untersuchungsgruppe in „hämatologische Erkrankung“, „Sorbitintoleranz“ und „Unklar/Andere“

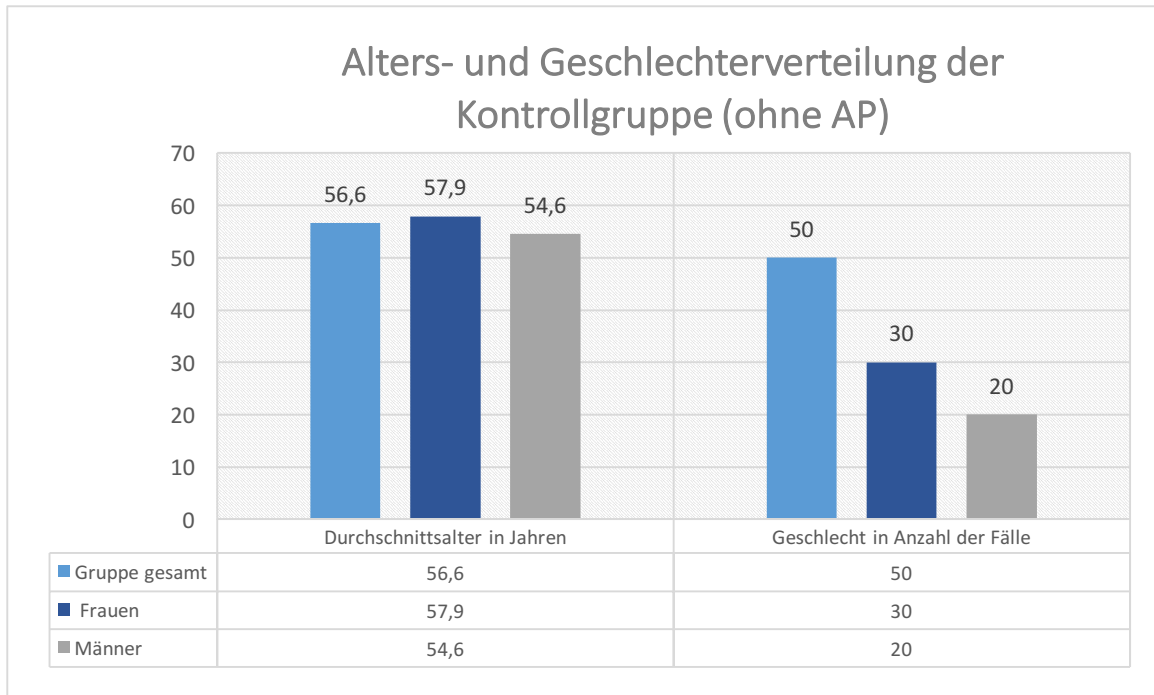
#### 4.1.4 Demographische Daten der Kontrollgruppe (ohne AP)

Die Kontrollgruppe, die in Münster durchgeführt wurde, umfasst 50 Probanden mit chronischem Pruritus. Das Durchschnittsalter insgesamt beträgt  $56,6 \pm 14,9$  Jahre. Die Gruppe der Frauen besteht aus 30 Probandinnen, darunter die erste Untergruppe im Alter von 21 bis 49 Jahren aus sieben Frauen. Acht Probandinnen wurden zum einen in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren, und zum anderen in der Altersgruppe von 60 bis 71 Jahren rekrutiert. Sieben Probandinnen wurden in der Altersklasse größer gleich 72 Jahre eingeschlossen. Die Gruppe der Männer besteht analog zur Untersuchungsgruppe aus 20 Probanden. Davon sind jeweils fünf männliche Probanden in der Altersgruppen von 26 bis 44 Jahre, 45 bis 51 Jahre, 52 bis 59 Jahre und größer gleich 60 Jahre rekrutiert worden. Von diesen Probanden waren 30, also 60% weiblich



und 20, also 40% männlich. Frauen zeigten im Schnitt ein Alter von  $57,9 \pm 15,7$  Jahre und Männer von  $54,6 \pm 13,9$  Jahren.

In der folgenden Tabelle ist die Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden ohne AP dargestellt.



*Abbildung 7: Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden ohne AP (Kontrollgruppe)*

In Bezug auf Alter und Geschlecht unterscheiden sich die 77 Patienten der Untersuchungsgruppe aus Münster und die 50 Probanden der Kontrollgruppe nicht signifikant (Geschlecht: p-Wert= 0,780; Alter: p-Wert: 0,858). Dies war aufgrund des vorausgegangenen Matchings von Alter und Geschlecht der Untersuchungsgruppe zu erwarten und für eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander wünschenswert. Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte (MW), Standarddeviation (SD) Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max).

*Tabelle 3: Altersverteilung in Untersuchungs- (mit AP) und Kontrollgruppe (ohne AP)*

<b>Alter in Jahren</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>M</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Untersuchungsgruppe	56,5	15,3	58,0	21	85
Kontrollgruppe	56,6	14,9	56,5	25	87

Aufgrund des vorausgegangenen Matchings nach Alter und Geschlecht liegen die Wertpaare nahe beieinander.

Von den 50 Probanden können 25 der Prurituskategorie „Dermatose“ (50,0%), 16 Probanden (32,0%) der Kategorie „Multifaktorielle Ursache“ und sechs Probanden (12,0%) der „Neurologischen Erkrankung“ zugeteilt werden. Zwei Probanden (4,0%) werden der Kategorie „Systemischen Erkrankung“ zugeordnet und ein Proband (2,0%) fällt unter die Kategorie „Unklare Genese“.

Betrachtet man die Diagnosen, so weisen 15 Probanden eine Prurigo Nodularis auf (30,0%) und zehn Probanden eine Atopische Dermatitis (20,0%), darunter sechs Probanden (12,0%) ohne begleitende Erkrankung und vier Probanden (8,0%) in Kombination mit Prurigo Nodularis. Neun Probanden leiden unter einem Chronischen Pruritus (18,0%) und drei unter Prurigo simplex (6,0%). Jeweils zwei Probanden leiden unter Brachioradialem Pruritus (4,0%), Morbus Grover (4,0%) und Notalgia Parästhetika (4,0%).

Die Diagnosen der 50 Probanden der Kontrollgruppen inklusive aller einfach vorliegenden Erkrankungen (restliche 14,0% der Probandengruppe) sind in der folgenden Tabelle nach der Pruritus Gruppe mit Fallzahl und prozentualem Anteil an der Gesamtgruppe dargestellt.

Tabelle 4: Pruritus- Diagnosen der Probanden der Kontrollgruppe (ohne AP)

	Pruritus- Gruppe		
	Pruritus auf nicht-entzündlicher Haut	Pruritus auf entzündeter Haut	Pruritus bei chronischen Kratzläsionen
<b>Diagnose</b>	Chronischer Pruritus n= 7 (14,0%)	Atopische Dermatitis n= 6 (12,0%)	Prurigo Nodularis n= 14 (28,0%)
	Brachioradialer Pruritus n= 2 (4,0%)	Prurigo simplex n= 3 (6,0%)	Prurigo Nodularis bei Atopischer Dermatitis n= 3 (6,0%)
	Notalgia parästhetika n= 2 (4,0%)	Chronischer Pruritus n= 2 (4,0%)	Prurigo Nodularis, cholestatischer Pruritus n= 1 (2,0%)
	Lokalisierte Pruritus/ Kälte- Urtikaria n= 1 (2,0%)	Morbus Grover n= 2 (4,0%)	Prurigo Nodularis bei Brachioradialen Pruritus n= 1 (2,0%)
		Prurigo Nodularis n= 1 (2,0%)	Chronischer Pruritus, Lichen amyloidosus n= 1 (2,0%)
		Prurigo Nodularis bei Atopischer Dermatitis n= 1 (2,0%)	Genitoanaler Pruritus, Lichen simplex n= 1 (2,0%)
		Chronischer Pruritus bei Psoriasis n= 1 (2,0%)	
Chronischer Pruritus bei Xerosis n= 1 (2,0%)			
<b>Gesamtzahl</b>	n= 12 (24,0%)	n= 17 (34,0%)	n= 21 (42,0%)

Unter den 50 Probanden der Kontrollgruppe gibt es keinen Patienten, der Pruritus nach Wasserkontakt angibt oder nach Arztangaben einen AP oder eine hämatologische Erkrankung hat.

Jeweils von 33 Probanden der Kontrollgruppe liegen Untersuchungsergebnisse zu Sorbit-, und Laktosetoleranztests vor (missing Values n= 17). Insgesamt leiden 22 der 33 untersuchten Probanden, also 66,7% unter einer Sorbitintoleranz. Eine Laktoseintoleranz zeigten sechs der 33 untersuchten Probanden (18,2%).

Vier von 45 Probanden weisen eine andere systemische Erkrankung oder Unverträglichkeit aus, die den Pruritus beeinflussen könnte. Darunter fanden sich jeweils

einmal die Bandscheibenprotrusion, primär biliäre Zirrhose, Diabetes mellitus und erhöhte Leberwerte nach Rheumatherapie.

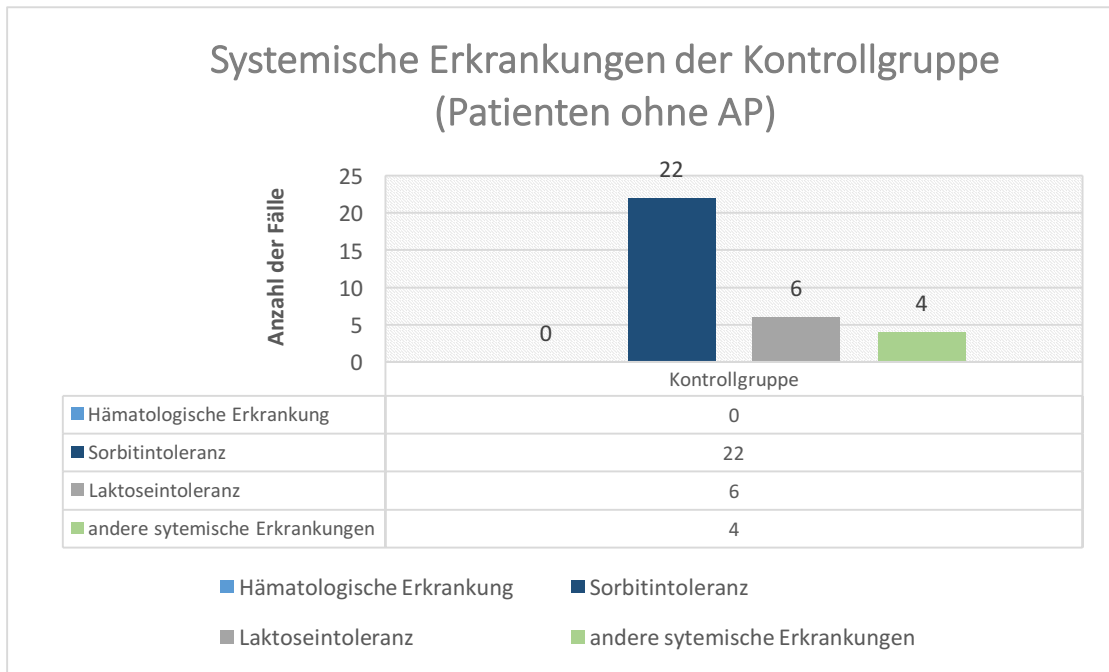


Abbildung 8: Systemische Erkrankungen der Kontrollgruppe (Patienten ohne AP)

42 der 50 Probanden befinden sich in Therapie gegen den Pruritus, acht Probanden erhalten keine Therapie gegen den Pruritus (s. Kap. 4.6.2.).

#### 4.2 Pruritus Charakterisierung- Angaben aus APKurz und den Validierungsbögen

In der folgenden Tabelle sind die AP Charakteristika der Items 1 bis 8 aus APKurz von den Patienten der Untersuchungsgruppe mit AP dargestellt. Die Item- bezogenen Ausprägungen mit Anzahl der Patienten und prozentualem Anteil an der gesamten Untersuchungsgruppe sind dargestellt. Insgesamt haben 77 Patienten mit AP den APKurz Fragebogen ausgefüllt.

Tabelle 5: Pruritus Charakteristika aus APKurz der AP Patienten der Untersuchungsgruppe

	Frage des APKurz Fragebogens	Item- Ausprägung in Anzahl und % der AP Patienten von der Untersuchungsgruppe (n = 77) (Abk. o.A.: ohne Angabe)
Frage 1, Teil 1	Haben sie bei Kontakt mit Wasser Juckreiz?	ja: n= 74 (96,1%) nein: n= 3 (3,9%) * o.A.: n= 0 (0,0%)
Frage 1, Teil 2	Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	ja: n= 55 (71,4%) ** nein: n= 18 (23,4%) o.A.: n= 4 (5,2%)
Frage 2, Teil 1	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	ja: n= 67 (87,0%) ** nein: n= 9 (11,7%) o.A.: n= 1 (1,3%)
Frage 2, Teil 2	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	ja: n= 19 (24,7%) nein: n= 49 (63,6%) o.A.: n= 9 (11,7%)
Frage 3	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	bis 30 Min: n= 45 (58,4%) über 30 Min: n= 32 (41,6%) o.A.: n= 0
Frage 4, Teil 1	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	ja: n= 34 (44,2%) nein: n= 38 (49,9%) o.A.: n= 5 (6,5%)
Frage 4, Teil 2	_am Rücken	ja: n= 24 (31,2%) nein: n= 29 (24,7%) o.A.: n= 34 (44,2%)
Frage 4, Teil 3	_am Bauch	ja: n= 24 (31,2%) nein: n= 17 (22,1%) o.A.: n= 36 (46,8%)
Frage 4, Teil 4	_am Hals	ja: n= 11 (14,3%) nein: n= 30 (39,0%) o.A.: n= 36 (46,8%)
Frage 5, Teil 1	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	ja: n= 48 (62,3%) nein: n= 20 (26,0%) o.A.: n= 9 (11,7%)
Frage 5, Teil 2	_schmerzhaft	ja: n= 46 (59,7%) nein: n= 24 (31,2%) o.A.: n= 7 (9,1%)
Frage 5, Teil 3	_tief innen	ja: n= 26 (33,8%) nein: n= 39 (50,6%) o.A.: n= 12 (15,6%)
Frage 6, Teil 1	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	ja: n= 46 (59,7%) nein: n= 26 (33,8%) o.A.: n= 5 (6,5%)

Frage 6, Teil 2	_nach emotionalem Stress?	ja: n= 28 (36,4%) nein: n= 41 (53,2%) o.A.: n= 8 (10,4%)
Frage 6, Teil 3	_bei Benutzung von Cremes/Lotionen?	ja: n= 34 (44,2%) nein: n= 37 (48,1%) o.A.: n= 6 (7,8%)
<b>Frage 7, Teil 1</b>	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?	ja: n= 36 (46,8%) nein: n= 41 (53,2%) o.A.: n= 0
<b>Frage 7, Teil 2</b>	Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von?	warm nach kalt: n= 14 (18,2%) kalt nach warm: n= 17 (22,1%) beides: n= 4 (5,2%) o.A.: n= 42 (54,5%)
<b>Frage 8</b>	Vermeiden Sie Wasserkontakt?	ja: n= 50 (64,9%) nein: n= 26 (33,8%) o.A.: n= 1 (1,3%)

Der Vergleich bezüglich der Pruritus Charakteristika innerhalb der Untersuchungsgruppe zwischen AP Patienten mit und ohne hämatologischer Erkrankung wird in Kapitel 4.3.2 aufgezeigt.

*\* Drei Patienten haben Frage 1.1 „Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?“ verneint, was eigentlich zum Ausschluss der Patienten führen müsste. Wir haben uns entschieden, die Patienten aus folgenden Gründen trotzdem in den Berechnungen zu berücksichtigen. Es kann davon ausgegangen werden kann, dass die drei Patienten die Frage nicht korrekt verstanden haben bzw. auf den tagesformabhängigen, momentanen Prurituszustand bezogen haben (hier können beispielsweise die Tageszeit oder die Medikation Grund dafür sein, dass zum Zeitpunkt des Ausfüllens kein AP vorlag). Dafür spricht, dass die Betroffenen den Fragebogen trotz der Anweisung, wenn Frage 1.1 mit nein beantwortet wurde, den Rest des Fragebogens zu überspringen, weiter ausgefüllt haben. In dessen weiteren Verlauf haben die drei Patienten die restlichen, explizit zu AP gestellten Fragen vollständig beantwortet. Einer der drei Patienten gibt bereits 60 Minuten später im Retest Bogen an, unter Pruritus bei Kontakt mit Wasser zu leiden und bejaht Frage 1.1. Des Weiteren steht uns der Arztbogen zu Verfügung, der als sicheres diagnostisches Kriterium bei den drei Patienten einen AP bestätigt. Arztbogen und Patientenakte wurden noch einmal überprüft und abgeglichen.*

*\*\* Frage 2.1 und 2.2, die als Gegenfragen konzipiert sind, wurden insgesamt von 11 Patienten überlappend beantwortet. Das heißt, dass Patienten gleichzeitig Pruritus vorwiegend unabhängig von Wasserkontakt und vorwiegend abhängig von Wasserkontakt angeben. Das Fragendesign war angelegt um einen Pruritus mit einer aquagenen Komponente (überwiegend unabhängig von Wasserkontakt) von einem Aquagenen Pruritus (überwiegend abhängig von Wasserkontakt) unterscheiden zu können. Die Fragen sind offenbar nicht präzise genug formuliert oder nicht korrekt verstanden worden. Dies führt zu einer schlechten Reproduzierbarkeit. Die Fragen werden im Nachhinein ausgeschlossen.*

In der nachstehenden Tabelle ist eine Übersicht zu den Ergebnissen der Validierungsfragebögen der AP Patienten zu finden.

*Tabelle 6: Ergebnisübersicht der Validierungsbögen der AP Patienten*

<b>Validierungsbögen</b>	<b>Untersuchungsgruppe Patienten mit AP</b> Fallzahl n, Anzahl der Pat. ohne Angaben (o.A.), Mittelwert (MW), Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max)
<b>Itchy QoL</b> Gesamtscore in Punkten	n= 77; o.A.= 0; MW: 2,6 ± 0,7 M: 2,60; Min: 1,0; Max: 4,5
<b>DLQI</b> Gesamtscore in Punkten	n= 77; o.A.= 0; MW: 7,9 ± 6,0 M: 7,00; Min: 0; Max: 24
<b>Durchschnittliche Pruritusintensität</b> der letzten 4 Wochen auf der <b>VAS</b> von 0 - 10 (NeuroDerm)	n= 76; MW: 5,6 ± 2,5 M: 5,50; Min: 1,0; Max: 9,7
<b>Maximale Pruritusintensität</b> der letzten 4 Wochen auf der <b>VAS</b> von 0 - 10 (NeuroDerm)	n= 75; o.A.= 2; MW: 7,3 ± 2,3 M: 8,00; Min: 2,2; Max: 10,0
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der <b>VAS</b> von 0 - 10 (NeuroDerm)	n= 74; o.A.= 3; MW: 4,2 ± 3,1 M: 3,75; Min: 0,0; Max: 9,8
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der <b>NRS</b> von 0 - 3 Punkten (NeuroDerm)	n= 74; o.A.= 3; MW: 1,5 ± 0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der <b>NRS</b> von 0 - 10 Punkten (NeuroDerm)	n= 75; o.A.= 2; MW: 4,2 ± 2,9 M: 4,0; Min: 0; Max: 10

Der Vergleich bezüglich der Validierungsparameter sowie die Ergebnisse zu den Pruritusqualitäten und Triggerfaktoren aus dem NeuroDerm Fragebogen innerhalb der Untersuchungsgruppe (zwischen AP Patienten mit und ohne hämatologischer Erkrankung) werden in Kapitel 4.3.5 aufgezeigt.

### **4.3 Validierung von APKurz**

Die Hypothesen zur Validität von APKurz werden durch die Test- Retest Reliabilität, die konkurrente Validität, die konvergente Validierung, die Inter- Item Validierung und die differenzierte Betrachtung der mitgereichten Validierungsbögen (ItchyQoL, DLQI, Auszüge aus NeuroDerm) zwischen den Gruppen überprüft.

#### **4.3.1 Test- Retest Reliabilität von APKurz**

Die Test- Retest Reliabilität wurde zwischen den gleichen Fragen a) der Befragung T1 kurz vor/nach dem Untersuchungszeitpunkt b) der Retest Befragung T2 mindestens 60 Minuten nach T1 berechnet.

Die Fragenreihenfolge des Retest APKurz wurde dafür verändert um den visuellen Erinnerungseffekt möglichst gering zu halten. Insgesamt haben in Münster 58 AP Patienten den APKurz Fragebogen und 56 der 58 Patienten den Retest- APKurz Bogen ausgefüllt.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Es werden die Anzahl der Patienten n, die das jeweilige Item des APKurz Fragebogens beantwortet haben sowie die Anzahl der Patienten n, die das zugehörige Item des Retest- APKurz Fragebogens beantwortet haben, angegeben. Missing Values werden mit „ohne Angabe“ (o.A.) gekennzeichnet.



Tabelle 7: Test- Retest- Reliabilität

APKurz Item	Retest- Reliabilität Cohens Kappa
1. Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken? Test n= 58 (o.A. n= 0); Retest n= 56 (o.A. n= 2)	0,791
_ Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf? Test n= 56 (o.A. n= 2); Retest n= 54 (o.A. n= 4)	0,892
2. Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz? Test n= 57 (o.A. n= 1); Retest n= 55 (o.A. n= 3)	0,641
_ Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz? Test n= 52 (o.A. n= 6); Retest n= 50 (o.A. n= 8)	0,649
3. Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an? Test n= 58 (o.A. n= 0); Retest n= 56 (o.A. n= 2)	0,963
4. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _ überall; Test n= 57 (o.A. n= 1); Retest n= 53 (o.A. n= 5)	0,885
oder _ am Rücken; Test n= 32 (o.A. n= 0); Retest n= 29 (o.A. n= 3)	1,000
_ am Bauch; Test n= 31 (o.A. n= 1); Retest n= 29 (o.A. n= 3)	1,000
_ am Hals; Test n= 31 (o.A. n= 1); Retest n= 28 (o.A. n= 4)	1,000
5. Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben?	
_ kribbeln; Test n= 54 (o.A. n= 4); Retest n= 51 (o.A. n= 7)	0,854
_ schmerzhaft; Test n= 55 (o.A. n= 3); Retest n= 54 (o.A. n= 4)	0,867
_ tief innen; Test n= 54 (o.A. n= 4); Retest n= 50 (o.A. n= 8)	1,000
6. Tritt das Jucken auch auf?	
_ bei Wärme? Test n= 57 (o.A. n= 1); Retest n= 53 (o.A. n= 5)	0,920
_ nach emotionalem Stress? Test n= 56 (o.A. n= 2); Retest n= 55 (o.A. n= 3)	1,000
_ nach Benutzung von Lotionen/Cremes? Test n= 56 (o.A. n= 2); Retest n= 53 (o.A. n= 5)	0,849
7. Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken? Test n= 58 (o.A. n= 0); Retest n= 55 (o.A. n= 3)	0,927
_ Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von: _ warm nach kalt/ _ kalt nach warm/ _ beides Test n= 28 (o.A. n= 1); Retest n= 27 (o.A. n= 2)	0,797
8. Vermeiden Sie Wasserkontakt? Test n= 57 (o.A. n= 1); Retest n= 51 (o.A. n= 7)	0,955

Frage 2.1 und 2.2 zeigen mit einem Kappa Wert von 0,641 und 0,649 die geringste Retest- Reliabilität. Zwar befindet sich diese noch im Bereich der beachtlichen Übereinstimmung, fällt jedoch im Gesamtkontext der anderen Reliabilitätswerte deutlich ab. Die beiden Fragen wurden im Nachhinein aus dem Fragebogen ausgeschlossen.

Alle anderen Fragen zeigen Kappa Werte im Bereich einer (fast) vollständigen Übereinstimmung und weisen somit eine sehr hohe Reliabilität auf.

#### **4.3.2 Konkurrente Validierung**

Die konkurrente Validierung stellt Zusammenhänge und Korrelationen zwischen den Items des APKurz Fragebogens und der Einteilung in die Subgruppen der Untersuchungsgruppe (Patienten mit AP) her. Dabei sollen signifikante Unterschiede erkannt werden, die den APKurz Fragebogen dazu befähigen aufgrund des Antwortverhaltens des Patienten, diesen einer Subgruppe zuzuordnen.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der konkurrenten Validierung. Es werden der p-Wert, die Anzahl der Fälle n und der subgruppenbezogene prozentuale Anteil vom Gesamtanteil der Merkmalsausprägung angegeben.

Tabelle 8: Konkurrente Validierung: Vergleich der AP- Subgruppen U1-U4 bezüglich des Antwortverhaltens der Items aus APKurz

Frage APKurz		AP Subgruppe: Hämatologische Erkrk. <b>(U1)</b> vs nicht hämatologische Erkrankung <b>(U2)</b>	AP Subgruppe: Hämatologische Erkrk. <b>(U1)</b> vs Sorbitintoleranz <b>(U3)</b>	AP Subgruppe: Hämatologische Erkrk. <b>(U1)</b> vs Unklar/Andere <b>(U4)</b>	AP Subgruppe: Hämatologische Erkrk. <b>(U1)</b> vs Sorbitintoleranz <b>(U3)</b> vs Unklar/Andere <b>(U4)</b>
Frage 1, Teil 1	Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 33 (44,6%) U2/ja: n= 41 (55,4%)	p-Wert: 0,255 U1/ja: n= 33 (68%) U3/ja: n= 15 (31,1%)	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 33 (55,9%) U4/ja: n= 26 (44,1%)	p-Wert: 0,238 U1/ja: n= 33 (44,6%) U3/ja: n= 15 (20,3%) U4/ja: n= 26 (35,1%)
Frage 1, Teil 2	Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	p-Wert: 0,283 U1/ja: n= 22 (40,0%) U2/ja: n= 33 (60,0%)	p-Wert: 0,497 U1/ja: n= 22 (62,9%) U3/ja: n= 13 (37,1%)	p-Wert: 0,381 U1/ja: n= 22 (52,4%) U4/ja: n= 20 (47,6%)	p-Wert: 0,538 U1/ja: n= 22 (40,4%) U3/ja: n= 13 (23,6%) U4/ja: n= 20 (36,4%)
Frage 2, Teil 1	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	p-Wert: 0,176 U1/ja: n= 32 (47,8%) U2/ja: n= 35 (52,3%)	p-Wert: 0,593 U1/ja: n= 32 (68,1%) U3/ja: n= 15 (31,9%)	p-Wert: 0,122 U1/ja: n= 32 (61,5%) U4/ja: n= 20 (38,5%)	p-Wert: 0,283 U1/ja: n= 32 (47,8%) U3/ja: n= 15 (22,4%) U4/ja: n= 20 (29,9%)
Frage 2, Teil 2	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 8 (42,1%) U2/ja: n= 11 (57,9%)	p-Wert: 0,276 U1/ja: n= 8 (80,0%) U3/ja: n= 2 (20,0%)	p-Wert: 0,769 U1/ja: n= 8 (47,1%) U4/ja: n= 9 (52,9%)	p-Wert: 0,295 U1/ja: n= 8 (42,1%) U3/ja: n= 2 (10,5%) U4/ja: n= 9 (47,4%)
Frage 3	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	<b>p-Wert: 0,010*</b> <b>U1/&gt;30 min: n= 20 (62,5%)</b> <b>U2/&gt;30 min: n= 12 (37,5%)</b>	<b>p-Wert: 0,002**</b> <b>U1/&gt;30 min: n= 20 (90,9%)</b> <b>U3/&gt;30 min : n= 2 (9,1%)</b>	p-Wert: 0,192 U1/>30 min: n= 20 (66,7%) U4/>30 min: n= 10 (33,3%)	<b>p-Wert: 0,006</b> <b>U1/&gt;30 min: n= 20 (62,5%)</b> <b>U3/&gt;30 min: n= 2 (6,3%)</b> <b>U4/&gt;30 min: n= 10 (31,3%)</b>

Frage 4, Teil 1	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	p-Wert: 0,341 U1/ja: n= 17 (50,0%) U2/ja: n= 17 (50,0%)	p-Wert: 0,217 U1/ja: n= 17 (77,3%) U3/ja: n= 5 (22,7%)	p-Wert: 0,788 U1/ja: n= 17 (58,6%) U4/ja: n= 12 (41,4%)	p-Wert: 0,312 U1/ja: n= 17 (50,0%) U3/ja: n= 5 (14,7%) U4/ja: n= 12 (35,3%)
Frage 4, Teil 2	_am Rücken	p-Wert: 0,542 U1/ja: n= 10 (41,7%) U2/ja: n= 14 (58,3%)	p-Wert: 0,687 U1/ja: n= 10 (52,6%) U3/ja: n= 9 (47,4%)	p-Wert: 0,156 U1/ja: n= 10 (66,7%) U4/ja: n= 5 (33,3%)	p-Wert: 0,083 U1/ja: n= 10 (41,7%) U3/ja: n= 9 (37,5%) U4/ja: n= 5 (20,8%)
Frage 4, Teil 3	_am Bauch	<b>p-Wert: 0,050*</b> <b>U1/nein: n= 3 (17,6%)</b> <b>U2/nein: n= 14 (82,4%)</b>	p-Wert: 0,398 U1/ja: n= 12 (63,2%) U3/ja: n= 7 (36,8%)	<b>p-Wert: 0,025*</b> <b>U1/ja: n= 12 (70,6%)</b> <b>U4/ja: n= 5 (29,4%)</b>	<b>p-Wert: 0,059 (fast sign.)</b> <b>U1/ja: n= 12 (50,%)</b> <b>U3/ja: n= 7 (29,2%)</b> <b>U4/ja: n= 5 (20,8%)</b>
Frage 4, Teil 4	_am Hals	p-Wert: 0,723 U1/ja: n= 5 (45,5%) U2/ja: n= 6 (54,5%)	p-Wert: 0,662 U1/ja: n= 5 (71,4%) U3/ja: n= 2 (28,6%)	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 5 (55,6%) U4/ja: n= 4 (44,4%)	p-Wert: 0,822 U1/ja: n= 5 (45,5%) U3/ja: n= 2 (18,2%) U4/ja: n= 4 (36,4%)
Frage 5, Teil 1	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	p-Wert: 0,596 U1/ja: n= 18 (37,5%) U2/ja: n= 30 (62,5%)	p-Wert: 0,166 U1/ja: n= 18 (56,3%) U3/ja: n= 14 (43,8%)	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 18 (52,9%) U4/ja: n= 16 (47,1%)	p-Wert: 0,226 U1/ja: n= 18 (37,5%) U3/ja: n= 14 (29,2%) U4/ja: n= 16 (33,3%)
Frage 5, Teil 2	_schmerzhaft	p-Wert: 0,208 U1/ja: n= 21 (45,7%) U2/ja: n= 25 (54,3%)	p-Wert: 0,511 U1/ja: n= 21 (65,6%) U3/ja: n= 11 (34,4%)	p-Wert: 0,162 U1/ja: n= 21 (60,0%) U4/ja: n= 14 (40,0%)	p-Wert: 0,328 U1/ja: n= 21 (45,7%) U3/ja: n= 11 (23,9%) U4/ja: n= 14 (30,4%)

Frage 5, Teil 3	_tief innen	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 10 (38,5%) U2/ja: n= 16 (61,5%)	p-Wert: 0,501 U1/ja: n= 10 (71,4%) U3/ja: n= 4 (28,6%)	p-Wert: 0,571 U1/ja: n= 10 (45,5%) U4/ja: n= 12 (54,5%)	p-Wert: 0,296 U1/ja: n= 10 (38,5%) U3/ja: n= 4 (15,4%) U4/ja: n= 12 (46,2%)
Frage 6, Teil 1	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	p-Wert: 0,217 U1/ja: n= 17 (37,0%) U2/ja: n= 29 (63,0%)	p-Wert: 0,363 U1/ja: n= 17 (58,6%) U3/ja: n= 12 (41,4%)	p-Wert: 0,272 U1/ja: n= 17 (50,0%) U4/ja: n= 17 (50,0%)	p-Wert: 0,381 U1/ja: n= 17 (37,0%) U3/ja: n= 12 (36,1%) U4/ja: n= 17 (37,0%)
Frage 6, Teil 2	_nach emotionalem Stress?	p-Wert: 0,460 U1/ja: n= 10 (35,7%) U2/ja: n= 18 (64,3%)	p-Wert: 0,212 U1/ja: n= 10 (52,6%) U3/ja: n= 9 (47,4%)	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 10 (52,6%) U4/ja: n= 9 (47,4%)	p-Wert: 0,349 U1/ja: n= 10 (35,7%) U3/ja: n= 9 (32,1%) U4/ja: n= 9 (32,1%)
Frage 6, Teil 3	_bei Benutzung von CremeU3/Lotionen?	p-Wert: 0,475 U1/ja: n= 15 (44,1%) U2/ja: n= 19 (55,9%)	p-Wert: 0,763 U1/ja: n= 15 (65,2%) U3/ja: n= 8 (34,8%)	p-Wert: 0,430 U1/ja: n= 15 (57,7%) U4/ja: n= 11 (42,3%)	p-Wert: 0,722 U1/ja: n= 15 (44,1%) U3/ja: n= 8 (23,5%) U4/ja: n= 11 (32,4%)
Frage 7, Teil 1	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?	p-Wert: 0,819 U1/ja: n= 15 (41,7%) U2/ja: n= 21 (58,3%)	p-Wert: 0,382 U1/ja: n= 15 (60,0%) U3/ja: n= 10 (40,0%)	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 15 (57,7%) U4/ja: n= 11 (42,3%)	p-Wert: 0,537 U1/ja: n= 15 (41,7%) U3/ja: n= 10 (27,8%) U4/ja: n= 11 (30,6%)
Frage 7, Teil 2	Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von?	p-Wert: 0,167 U1/kalt-warm: n= 9 (54,9%) U2/kalt-warm: n= 8 (47,1%)	<b>p-Wert: 0,060 (fast sign.)</b> <b>U1/kalt-warm: n= 9 (75%)</b> <b>U3/kalt-warm: n= 3 (25%)</b>	p-Wert: 0,546 U1/kalt-warm: n= 9 (64,3%) U4/kalt-warm: n= 5 (35,7%)	p-Wert: 0,477 U1/kalt-warm: n= 9 (52,9%) U3/kalt-warm: n= 3 (17,6%) U4/kalt-warm: n= 5 (29,4%)
Frage 8	Vermeiden Sie Wasserkontakt?	p-Wert: 0,811 U1/ja: n= 23 (46,0%) U2/ja: n= 27 (54,0%)	p-Wert: 0,532 U1/ja: n= 23 (71,9%) U3/ja: n= 9 (28,1%)	p-Wert: 1,000 U1/ja: n= 23 (56,1%) U4/ja: n= 18 (43,9%)	p-Wert: 0,477 U1/ja: n= 23 (46,0%) U3/ja: n= 9 (18,0%) U4/ja: n= 18 (36,0%)

Die nachstehende Tabelle zeigt zur Verdeutlichung alle signifikanten und fast signifikanten Unterschiede im Antwortverhalten der AP Subgruppen U1-U4 von APKurz.

*Tabelle 9: Konkurrente Validierung: signifikante und fast signifikante Unterschiede der Merkmalsausprägung der APKurz Items zwischen den AP Subgruppen U1-U4*

<b>AP Subgruppe</b>	<b>Frage 3</b> Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	<b>Frage 4, Teil 3</b> An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _am Bauch	<b>Frage 7, Teil 2</b> Jucken bei Außen-temperaturwechsel von?
hämatologische Erkrankung (U1) vs. keine hämatologische Erkrankung (U2)	p-Wert: 0,010* U1 / >30 min n= 20 (62,5%) U2 / >30 min n= 12 (37,5%)	p-Wert: 0,050* U1 / nein n= 3 (17,6%) U2 / nein n= 14 (82,4%)	nicht signifikant
hämatologische Erkrankung (U1) vs Sorbitintoleranz (U3)	p-Wert: 0,002** U1 / >30 min n= 20 (90,9%) U3 / >30 min : n= 2 (9,1%)	nicht signifikant	p-Wert: 0,060 U1 / kalt-warm n= 9 (75%) U3 / kalt-warm n= 3 (25,%)
hämatologische Erkrankung (U1) vs Unklar/Andere (U4)	nicht signifikant	p-Wert: 0,025* U1 / ja n= 12 (70,6%) U4 / ja n= 5 (29,4%)	nicht signifikant
hämatologische Erkrankung (U1) vs Sorbitintoleranz (U3) vs Unklar/Andere (U4)	p-Wert: 0,006** U1 / >30 min n= 20 (62,5%) U3 / >30 min n= 2 (6,3%) U4 / >30 min n= 10 (31,3%)	p-Wert: 0,059 U1 / ja n= 12 (50,%) U3 / ja n= 7 (29,2%) U4 / ja n= 5 (20,8%)	nicht signifikant

Wie in der Tabelle ersichtlich kann insbesondere Frage 3, die nach der Dauer des Pruritus fragt, und Item 4.3., das den Pruritus am Bauch beschreibt, die Subgruppen signifikant unterscheiden.

Die erste wichtige Unterscheidung ist zwischen den Subgruppen hämatologische Erkrankung (U1) und nicht hämatologische Erkrankung (U2) untersucht. Diese Unterteilung kann in zwei Fragestellungen signifikant unterschieden werden. Wiederum zeigen die Patienten mit hämatologischer Erkrankung im Vergleich zu Patienten ohne selbige einen signifikant längeren Pruritus über 30 Minuten auf (p-Wert: 0,010). Des Weiteren kann die Lokalisation Bauch diese Gruppen differenzieren. Patienten ohne

hämatologische Erkrankung weisen signifikant weniger Pruritus am Bauch auf als Patienten mit hämatologischer Erkrankung (p-Wert: 0,050).

Des Weiteren kann zwischen den Subgruppen hämatologischer Erkrankung (U1) und Sorbitintoleranz (U3) unterschieden werden. Hier kann Frage 3 mit einem p-Wert von 0,002 signifikant unterscheiden. 20 Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung geben an über 30 Minuten an Pruritus nach Wasserkontakt zu leiden, während nur zwei Patienten mit Sorbitintoleranz ebenso lange den Pruritus verspüren. Mit einem p-Wert von 0,060 fast signifikant, aber trotzdem aussagekräftig ist Frage 7.2. Neun Patienten, die eine hämatologische Erkrankung haben, zeigen bei Außentemperaturwechsel von kalt nach warm Pruritus, wohingegen dies nur drei Patienten mit Sorbitintoleranz aussagen.

Die nächste interessante Unterscheidung ist zwischen Patienten mit hämatologischer Erkrankung (U1) und Patienten der Subgruppe Unklar/Andere (U4). Hier kann ebenfalls die Lokalisation des Pruritus am Bauch bei einem p-Wert von 0,025 signifikant unterscheiden. In diesem Falle zeigen hämatologisch erkrankte Patienten signifikant häufiger Pruritus am Bauch als Patienten der Gruppe Unklar/Andere.

Der gesamte Subgruppenvergleich zwischen hämatologisch erkrankten Patienten (häm), Patienten mit Sorbitintoleranz (U3) und Patienten der Subgruppe Unklar/Andere (U4) kann ebenfalls durch Frage 3 erfolgen. Hoch signifikant bei einem p-Wert von 0,006 haben Patienten mit hämatologischer Erkrankung länger, über 30 Minuten, Pruritus als Patienten der Untergruppe Sorbitintoleranz und Unklar/Andere.

Fast signifikant ist auch bei diesem Vergleich die Lokalisation des Pruritus am Bauch (p-Wert: 0,059). Auch hier galt die Hälfte aller Bejahungen der Gruppe der hämatologisch erkrankten Patienten. Patienten der Gruppe Sorbitintoleranz und Unklar/Andere haben fast signifikant seltener Pruritus am Bauch.

### 4.3.3 Konvergente Validierung

Bei der konvergenten Validierung werden Signifikanzen zwischen den Items von APKurz und den Validierungsparametern ItchyQoL, DLQI und den VAS und NRS aus dem NeuroDerm bestimmt.

Die folgende Tabelle zeigt alle Ergebnisse der konvergenten Validierung. Es werden der p-Wert,  $\eta$  und  $\eta^2$ , Spearman Rho sowie die Anzahl der Fälle n mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung, Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max) je nach Merkmalsausprägung angegeben.



Tabelle 10: Konvergente Validierung zwischen den Items von APKurz und den Validierungsparametern aus ItchyQoL, DLQI und NeuroDerm

Frage APKurz		ItchyQoL Gesamtscore in Punkten	DLQI Gesamtscore in Punkten	Durchschnittliche Pruritusintensität der letzten 4 Wochen auf der VAS (NeuroDerm)
Frage 1, Teil 1	Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?	p-Wert: 0,626 η: 0,066 η²: 0,004 nein: n= 3; MW= 2,9±1,3 M: 3,0; Min: 1,5; Max: 4,0 ja: n=74; MW= 2,6±0,7 M: 2,6; Min: 1,0; Max: 4,5	p-Wert: 0,712 η: 0,060 η²: 0,004 nein: n= 3; MW= 9,6±8,6 M: 8,0; Min: 2; Max: 19 ja: n=74; MW= 7,7±6,0 M: 6,5; Min: 0; Max: 24	p-Wert: 0,669 η: 0,050 η²: 0,002 nein: n= 3; MW= 6,2±2,9 M: 7,7; Min: 2,8; Max: 8,0 ja: n=73; MW= 5,5±2,5 M: 5,4; Min: 1,0; Max: 9,7
Frage 1, Teil 2	Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	p-Wert: 0,543 η: 0,088 η²: 0,008 nein: n= 18; MW= 2,5±0,9 M: 2,5; Min: 1,0; Max: 3,8 ja: n=55; MW=2,6 ±0,7 M: 2,6; Min: 1,4; Max: 4,5	p-Wert: 0,053 η: 0,254 η²: 0,065 nein: n= 18; MW= 5,1±3,5 M: 4,0; Min: 0; Max: 14 ja: n=55; MW=8,6 ±0,7 M: 8,0; Min: 0; Max: 24	p-Wert: 0,643 η: 0,034 η²: 0,001 nein: n= 17; MW= 5,7±2,6 M: 5,6; Min: 1,9; Max: 9,0 ja: n=55; MW=5,5 ±2,6 M: 5,4; Min: 1,0; Max: 9,7
Frage 2, Teil 1	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	p-Wert: 0,627 η: 0,064 η²: 0,004 nein: n= 9; MW= 2,7±0,7 M: 2,7; Min: 1,9; Max: 4,0 ja: n=67; MW=2,6 ±0,8 M: 2,6; Min: 1,0; Max: 4,5	p-Wert: 0,589 η: 0,025 η²: 0,001 nein: n= 9; MW= 8,2±5,6 M: 8,0; Min: 1; Max: 19 ja: n=67; MW=7,8 ±6,2 M: 6,0; Min: 0; Max: 24	p-Wert: 0,247 η: 0,148 η²: 0,022 nein: n= 9; MW= 6,5±2,4 M: 7,4; Min: 1,8; Max: 9,6 ja: n= 66; MW=5,4 ±2,5 M: 5,2; Min: 1,0; Max: 9,7

Frage 2, Teil 2	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	<p><b>p-Wert: 0,029*</b>  <b>η: 0,274</b>  <b>η²: 0,075</b>  <b>nein: n= 49; MW= 2,5±0,7</b>  <b>M: 2,5; Min: 1,0; Max: 3,7</b>  <b>ja: n=19; MW=2,9 ±0,8</b>  <b>M: 3,1; Min: 1,4; Max: 4,5</b></p>	<p>p-Wert: 0,100  η: 0,207  η²: 0,043  nein: n= 49; MW= 7,1±5,8  M: 5,0; Min: 0; Max: 23  ja: n=19; MW=10,0 ±6,9  M: 10,0; Min: 0; Max: 23</p>	<p>p-Wert: 0,536  η: 0,081  η²: 0,007  nein: n= 48; MW= 5,4±2,5  M: 5,2; Min: 1,0; Max: 9,7  ja: n=19; MW=5,8 ±2,6  M: 6,6; Min: 1,1; Max: 9,6</p>
Frage 3	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	<p><b>p-Wert: 0,029*</b>  <b>η: 0,271</b>  <b>η²:0,074</b>  <b>&lt;30 min: n= 45; MW= 2,4 ±0,7</b>  <b>M: 2,6; Min: 1,0; Max: 4,0</b>  <b>&gt;30 min: n= 32; MW=2,8±0,7</b>  <b>M: 2,8; Min: 1,4; Max: 4,5</b></p>	<p><b>p-Wert: 0,027*</b>  <b>η: 0,278</b>  <b>η²: 0,077</b>  <b>&lt;30 min: n= 45; MW= 6,4±4,9</b>  <b>M: 5,0; Min: 0; Max: 18</b>  <b>&gt;30 min: n= 32; MW=9,8±7,0</b>  <b>M: 8,5; Min: 0; Max: 24</b></p>	<p>p-Wert: 0,354  η: 0,106  η²: 0,011  &lt;30 min: n= 44; MW= 5,3±2,5  M: 5,2; Min: 1,0; Max: 9,7  &gt;30 min: n= 32; MW=5,9±2,5  M: 6,1; Min: 1,1; Max: 9,4</p>
Frage 4, Teil 1	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	<p>p-Wert: 0,639  η: 0,032  η²: 0,001  nein: n= 38; MW= 2,5±0,8  M: 2,6; Min: 1,0; Max: 4,5  ja: n=34; MW=2,6 ±0,7  M: 2,7; Min: 1,4; Max: 3,7</p>	<p>p-Wert: 0,568  η: 0,048  η²: 0,002  nein: n= 38; MW= 7,3±5,9  M: 7,0; Min: 1; Max: 23  ja: n=34; MW=7,9 ±5,9  M: 6,0; Min: 0,0; Max: 24</p>	<p>p-Wert: 0,778  η: 0,018  η²: 0,000  nein: n= 37; MW= 5,4±2,6  M: 5,4; Min: 1,0; Max: 9,4  ja: n=34; MW=5,3 ±2,1  M: 4,9; Min: 1,0; Max: 9,6</p>
Frage 4, Teil 2	_am Rücken	<p>p-Wert: 0,194  η: 0,220  η²: 0,048  nein: n= 19; MW= 2,4±0,7  M: 2,4; Min: 1,0; Max: 3,5  ja: n=24; MW=2,8 ±0,8  M: 2,8; Min: 1,5; Max: 4,5</p>	<p>p-Wert: 0,759  η: 0,108  η²: 0,012  nein: n= 19; MW= 7,2±5,0  M: 7,0; Min: 1; Max: 18  ja: n=24; MW=8,5 ±7,2  M: 7,5; Min: 1; Max: 23</p>	<p>p-Wert: 0,658  η: 0,066  η²: 0,004  nein: n= 19; MW= 5,5±2,7  M: 6,0; Min: 1,0; Max: 9,4  ja: n= 23; MW= 5,8 ±2,6  M: 6,1; Min: 1,6; Max: 9,7</p>

Frage 4, Teil 3	_am Bauch	p-Wert: 0,691 η: 0,063 η²: 0,004 nein: n= 17; MW= 2,5±0,6 M: 2,6; Min: 1,4; Max: 3,4 ja: n=24; MW=2,6 ±0,9 M: 2,7; Min: 1,0; Max: 4,5	p-Wert: 0,282 η: 0,228 η²: 0,052 nein: n= 17; MW= 6,2±4,8 M: 4,0; Min: 1; Max: 18 ja: n=24; MW=9,1 ±7,1 M: 7,5; Min: 1; Max: 23	p-Wert: 0,369 η: 0,138 η²: 0,019 nein: n= 16; MW= 5,1±2,9 M: 5,0; Min: 1,0; Max: 9,4 ja: n=24; MW=5,9 ±2,5 M: 6,1; Min: 1,6; Max: 9,7
Frage 4, Teil 4	_am Hals	p-Wert: 0,461 η: 0,140 η²: 0,020 nein: n= 30; MW= 2,5±0,7 M: 2,6; Min: 1,1; Max: 4,0 ja: n=11; MW=2,8 ±1,1 M: 2,5; Min: 1,0; Max: 4,5	p-Wert: 0,315 η: 0,202 η²: 0,041 nein: n= 30; MW= 7,0±5,4 M: 6,5; Min: 0; Max: 18 ja: n=11; MW=9,7 ±7,6 M: 8,0; Min: 1,0; Max: 22	p-Wert: 0,868 η: 0,002 η²: 0,000 nein: n= 29; MW= 5,5±2,6 M: 5,2; Min: 1,0; Max: 9,4 ja: n=11; MW=5,5 ±2,7 M: 6,0; Min: 1,9; Max: 9,4
Frage 5, Teil 1	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehsten beschreiben? _kribbeln	p-Wert: 0,169 η: 0,173 η²: 0,030 nein: n= 20; MW= 2,4±0,7 M: 2,4; Min: 1,0; Max: 3,7 ja: n=48; MW=2,7 ±0,7 M: 2,7; Min: 1,1; Max: 4,5	p-Wert: 0,311 η: 0,123 η²: 0,015 nein: n= 20; MW= 7,0±5,9 M: 5,0; Min: 0; Max: 23 ja: n=48; MW=8,6 ±6,3 M: 7,5; Min: 0; Max: 23	p-Wert: 0,626 η: 0,082 η²: 0,000 nein: n= 19; MW= 5,0±3,1 M: 3,5; Min: 1,0; Max: 9,4 ja: n=48; MW=5,5 ±2,2 M: 5,4; Min: 1,0; Max: 9,6
Frage 5, Teil 2	_schmerzhaft	<b>p-Wert: 0,006**</b> <b>η: 0,319</b> <b>η²: 0,102</b> <b>nein: n= 24; MW= 2,2±0,8</b> <b>M: 2,1; Min: 1,0; Max: 4,5</b> <b>ja: n=46; MW=2,8 ±0,7</b> <b>M: 3,0; Min: 1,4; Max: 4,0</b>	p-Wert: 0,121 η: 0,147 η²: 0,022 nein: n= 24; MW= 6,7±6,1 M: 4,5; Min: 0; Max: 23 ja: n=46; MW=8,6±6,4 M: 7,5; Min: 0; Max: 23	p-Wert: 0,290 η: 0,141 η²: 0,007 nein: n= 24; MW= 5,0±2,4 M: 5,2; Min: 1,0; Max: 9,6 ja: n=45; MW=5,7±2,6 M: 5,6; Min: 1,0; Max: 9,7

Frage 5, Teil 3	_tief innen	p-Wert: 0,511 η: 0,112 η²: 0,013 nein: n= 39; MW= 2,5±0,7 M: 2,6; Min: 1,1; Max: 3,7 ja: n=26; MW=2,7 ±0,8 M: 2,6; Min: 1,0; Max: 4,5	p-Wert: 0,155 η: 0,187 η²: 0,035 nein: n= 39; MW= 7,2±5,8 M: 6,0; Min: 0,0; Max: 24 ja: n=26; MW=9,6 ±6,8 M: 8,0; Min: 0,0; Max: 22	p-Wert: 0,962 η: 0,028 η²: 0,020 nein: n= 38; MW= 5,3±2,5 M: 5,5; Min: 1,0; Max: 9,6 ja: n=26; MW=5,5 ±2,6 M: 5,0; Min: 1,0; Max: 9,7
Frage 6, Teil 1	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	p-Wert: 0,136 η: 0,193 η²: 0,037 nein: n= 26; MW= 2,4±0,8 M: 2,4; Min: 1,0; Max: 3,7 ja: n=46; MW=2,7 ±0,7 M: 2,7; Min: 1,5; Max: 4,5	<b>p-Wert: 0,011*</b> <b>η: 0,275</b> <b>η²: 0,075</b> <b>nein n=26; MW= 5,6±5,4</b> <b>M: 4,0; Min: 1; Max: 24</b> <b>ja: n= 46; MW= 9,1±3,2</b> <b>M: 8,0; Min: 1; Max: 24</b>	p-Wert: 0,858 η: 0,022 η²: 0,001 nein: n= 26; MW= 5,6±2,6 M: 5,1; Min: 1,1; Max: 9,6 ja: n=45; MW=5,5 ±2,5 M: 6,0; Min: 1,0; Max: 9,7
Frage 6, Teil 2	_nach emotionalem Stress?	<b>p-Wert: 0,040*</b> <b>η: 0,269</b> <b>η²: 0,072</b> <b>nein: n= 41; MW= 2,4±0,7</b> <b>M: 2,4; Min: 1,0; Max: 3,7</b> <b>ja: n=28; MW=2,8 ±0,7</b> <b>M: 2,8; Min: 1,5; Max: 4,5</b>	<b>p-Wert: 0,027*</b> <b>η: 0,293</b> <b>η²: 0,086</b> <b>nein n=41; MW= 6,39±5,1</b> <b>M: 5,0; Min: 1; Max: 18</b> <b>ja: n= 28; MW= 10,07±7,1</b> <b>M: 8,5; Min: 1; Max: 24</b>	p-Wert: 0,841 η: 0,018 η²: 0,000 nein: n= 41; MW= 5,4±2,6 M: 5,2; Min: 1,0; Max: 9,6 ja: n= 27; MW=5,4 ±2,3 M: 5,4; Min: 1,0; Max: 8,6
Frage 6, Teil 3	_bei Benutzung von Cremes/Lotionen?	p-Wert: 0,056 η: 0,255 η²: 0,065 nein: n= 37; MW= 2,4±0,7 M: 2,6; Min: 1,0; Max: 3,7 ja: n=34; MW=2,8 ±0,7 M: 2,7; Min: 1,1; Max: 4,5	<b>p-Wert: 0,016*</b> <b>η: 0,202</b> <b>η²: 0,086</b> <b>nein n=37; MW= 6,22±5,2</b> <b>M: 4,0; Min: 1; Max: 24</b> <b>ja: n= 34; MW= 9,85±6,8</b> <b>M: 8,0; Min: 1; Max: 24</b>	p-Wert: 0,113 η: 0,015 η²: 0,000 nein: n= 37; MW= 5,1±2,6 M: 5,1; Min: 1,0; Max: 9,6 ja: n= 34; MW=6,1 ±2,3 M: 6,0; Min: 1,0; Max: 9,7

Frage 7, Teil 1	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?	p-Wert: 0,210 η: 0,184 η²: 0,034 nein: n= 41; MW= 2,5±0,8 M: 2,5; Min: 1,0; Max: 3,8 ja: n=36; MW=2,8 ±0,6 M: 2,7; Min: 1,6; Max: 4,5	<b>p-Wert: 0,003**</b> <b>η: 0,286</b> <b>η²: 0,082</b> <b>nein n=41; MW= 6,24±5,5</b> <b>M: 4,0; Min: 0; Max: 19</b> <b>ja: n= 36; MW= 9,69±6,2</b> <b>M: 8,0; Min: 1; Max: 24</b>	p-Wert: 0,426 η: 0,081 η²: 0,041 nein: n=40; MW= 5,7±2,7 M: 5,9; Min: 1,1; Max: 9,7 ja: n= 36; MW=6,7 ±6,2 M: 5,4; Min: 1,0; Max: 9,4
Frage 7, Teil 2	Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von? warm nach kalt (W-K) kalt nach warm (K-W) beides (B)	p-Wert: 0,531 Rho: -0,185 W-K: n= 14; MW= 2,9 ±0,6 M: 2,8; Min: 1,6; Max: 4,0 K-W: n= 17; MW= 2,7 ±0,7 M: 2,7; Min: 1,9; Max: 4,5 B: n= 4; MW= 2,4 ±0,6 M: 2,3; Min: 1,9; Max: 3,1	p-Wert: 0,638 Rho: -0,008 W-K: n= 14; MW= 9,3 ±5,9 M: 8,0; Min: 3; Max: 19 K-W: n= 17; MW= 10,8 ±7,0 M: 10,0; Min: 2; Max: 24 B: n= 4; MW= 6,8 ±4,3 M: 7,5; Min: 1; Max: 11	p-Wert: 0,182 Rho: -0,229 W-K: n= 14; MW= 5,7 ±2,4 M: 5,4; Min: 1,1; Max: 9,4 K-W: n= 17; MW= 5,5 ±2,1 M: 5,4; Min: 1,0; Max: 8,6 B: n= 4; MW= 3,1 ±2,3 M: 2,8; Min: 1,0; Max: 6,0
Frage 8	Vermeiden Sie Wasserkontakt?	p-Wert: 0,084 η: 0,194 η²: 0,038 nein: n= 26; MW= 2,4±0,8 M: 2,4; Min: 1,1; Max: 4,0 ja: n=50; MW=2,7 ±0,7 M: 2,7; Min: 1,0; Max: 4,5	p-Wert: 0,572 η: 0,033 η²: 0,001 nein: n= 26; MW= 7,6±6,4 M: 7,0; Min: 0; Max: 24 ja: n=50; MW=8,0 ±6,0 M: 6,0; Min: 0; Max: 24	p-Wert: 0,969 η: 0,007 η²: 0,007 nein: n=25; MW= 5,5±2,6 M: 5,7; Min: 1,0; Max: 9,7 ja: n= 50; MW=5,5 ±2,5 M: 5,4; Min: 1,0; Max: 9,6

Frage APKurz		Maximale Pruritusintensität der letzten 4 Wochen auf der <b>VAS</b> von 0 - 10 (NeuroDerm)	Pruritusintensität heute der letzten 24 Stunden auf der <b>VAS</b> von 0 - 10 (NeuroDerm)	Pruritusintensität heute der letzten 24 Stunden auf der <b>NRS</b> von 0 - 3 Punkten (NeuroDerm)	Pruritusintensität heute der letzten 24 Stunden auf der <b>NRS</b> von 0 - 10 Punkten (NeuroDerm)
Frage 1, Teil 1	Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?	p-Wert: 0,358 η: 0,041 η²: 0,002 nein: n= 3; MW= 7,8±3,7 M: 9,9; Min: 3,5; Max: 9,9 ja: n=72; MW= 7,3±2,3 M: 8,0; Min: 2,2; Max: 10	p-Wert: 0,711 η: 0,038 η²: 0,001 nein: n= 3; MW= 4,7±3,2 M: 5,8; Min: 1,1; Max: 7,3 ja: n= 71; MW= 4,1±3,1 M: 3,7; Min: 0; Max: 9,8	p-Wert: 0,695 η: 0,041 η²: 0,002 nein: n= 3; MW= 1,7±0,6 M: 2,0; Min: 1; Max: 2 ja: n=71; MW= 1,5±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,384 η: 0,083 η²: 0,007 nein: n= 3; MW= 5,3±2,1 M: 6,0; Min: 3; Max: 7 ja: n=72; MW= 4,1±2,9 M: 4,0; Min: 0; Max: 10
Frage 1, Teil 2	Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	p-Wert: 0,426 η: 0,146 η²: 0,021 nein: n= 17; MW=6,7±2,8 M: 8,1; Min: 2,2; Max: 10 ja: n=54; MW=7,5 ±2,2 M: 8,0; Min: 2,6; Max: 10	p-Wert: 0,131 η: 0,146 η²: 0,021 nein: n= 16; MW= 3,3±3,3 M: 2,4; Min: 0; Max: 9,3 ja: n=54; MW=4,4 ±3,1 M: 4,2; Min: 0,1; Max: 10	p-Wert: 0,057 η: 0,232 η²: 0,054 nein: n= 16; MW= 1,2±0,8 M: 1,0; Min: 0; Max: 3 ja: n=54; MW=1,6 ±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,210 η: 0,145 η²: 0,021 nein: n= 16; MW=3,4±3,4 M: 3,5; Min: 0; Max: 10 ja: n=55; MW=4,4 ±2,8 M: 4,0; Min: 0; Max: 10
Frage 2, Teil 1	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	p-Wert: p-Wert: 0,212 η: 0,131 η²: 0,017 nein: n= 9; MW= 8,1±2,2 M: 8,9; Min: 3,0; Max: 9,9 ja: n=65; MW=7,2 ±2,3 M: 8,0; Min: 2,2; Max: 10	p-Wert: 0,095 η: 0,179 η²: 0,032 nein: n= 9; MW= 5,5±2,6 M: 6,6; Min: 1,4; Max: 9,6 ja: n=64; MW=3,9 ±3,0 M: 3,1; Min: 0,0; Max: 9,8	<b>p-Wert: 0,035*</b> <b>η: 0,227</b> <b>η²: 0,052</b> <b>nein: n= 9; MW= 2,0±0,5</b> <b>M: 2,0; Min: 1; Max: 3</b> <b>ja: n=65; MW= 1,4±0,8</b> <b>M: 1,0; Min: 0; Max: 3</b>	p-Wert: 0,075 η: 0,191 η²: 0,036 nein: n= 9; MW= 2,6±2,1 M: 6,0; Min: 2; Max: 9 ja: n=65; MW= 3,9±2,9 M: 4,0; Min: 0; Max: 10
Frage 2, Teil 2	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasser-kontakt den Juckreiz?	p-Wert: 0,840 η: 0,005 η²: 0,000 nein: n= 48; MW=7,3±2,3	p-Wert: 0,056 η: 0,214 η²: 0,046 nein: n= 48; MW= 3,6±3,1	<b>p-Wert: 0,039*</b> <b>η: 0,244</b> <b>η²: 0,059</b> <b>nein: n= 48; MW=1,4±0,9</b>	p-Wert: 0,065 η: 0,212 η²: 0,045 nein: n= 48; MW=3,8±3,0

		M: 8,0; Min: 2,2; Max: 10 ja: n=18; MW=7,3 ±2,7 M: 8,5; Min: 2,6; Max: 9,9	M: 2,9; Min: 0,0; Max: 9,8 ja: n=19; MW=5,1 ±3,0 M: 4,2; Min: 1,1; Max: 9,6	<b>M: 1,0; Min: 0; Max: 3</b> <b>ja: n=18; MW=1,8 ±0,6</b> <b>M: 2,0; Min: 1; Max: 3</b>	M: 3,5; Min: 0; Max: 10 ja: n=19; MW=5,1 ±2,3 M: 5,0; Min: 2; Max: 9
Frage 3	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	p-Wert: 0,594 η: 0,054 η²: 0,003 <30 min: n= 44; MW= 7,2±2,3 M: 8,0; Min: 2,6; Max: 10 >30 min: n= 31; MW=7,5±2,4 M: 8,2; Min: 2,2; Max: 10	<b>p-Wert: 0,021*</b> <b>η: 0,276</b> <b>η²: 0,076</b> <b>&lt;30 min: n=43;</b> <b>MW=3,5±2,8</b> <b>M: 2,9; Min: 0,0; Max: 9,7</b> <b>&gt;30 min: n=31;</b> <b>MW=5,2±3,2</b> <b>M: 5,5; Min: 0,1; Max: 9,8</b>	p-Wert: 0,135 η: 0,164 η²: 0,027 <30 min: n= 44; MW= 1,4±0,8 M: 1,0; Min: 0; Max: 3 >30 min: n= 30; MW=1,7±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	<b>p-Wert: 0,014*</b> <b>η: 0,270</b> <b>η²: 0,073</b> <b>&lt;30 min: n= 44;</b> <b>MW=3,6±2,8</b> <b>M: 3,0; Min: 0; Max: 10</b> <b>&gt;30 min: n= 31;</b> <b>MW=5,1±2,7</b> <b>M: 5,0; Min: 0; Max: 10</b>
Frage 4, Teil 1	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	<b>p-Wert: 0,049*</b> <b>η: 0,218</b> <b>η²: 0,048</b> <b>nein: n= 37;MW=7,4±2,2</b> <b>M: 8,5; Min: 2,6;Max: 10;</b> <b>ja: n=33; MW=6,7 ±2,4</b> <b>M: 7,5; Min: 1,0; Max:3,8</b>	p-Wert: 0,710 η: 0,019 η²: 0,000 nein: n= 36; MW= 3,9±3,1 M: 2,9; Min: 0,0; Max: 9,3 ja: n= 33; MW= 4,0 ±2,8 M: 3,7; Min: 0,0; Max: 9,8	p-Wert: 0,853 η: 0,018 η²: 0,000 nein: n= 35; MW= 1,5±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 ja: n= 34; MW= 1,5 ±0,8 M: 1,3; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,594 η: 0,041 η²: 0,002 nein: n= 38; MW=2,5±0,8 M: 3,5; Min: 0; Max: 10 ja: n=34; MW=2,6 ±0,7 M: 4,0; Min: 0; Max: 9
Frage 4, Teil 2	_am Rücken	p-Wert: 0,206 η: 0,214 η²: 0,046 nein: n= 19; MW=7,4±2,3 M: 8,0; Min: 2,7; Max: 10 ja: n=23; MW=8,2 ±1,9 M: 8,9; Min: 2,6; Max: 10	p-Wert: 0,948 η: 0,031 η²: 0,001 nein: n= 18; MW= 4,2±3,1 M: 3,7; Min: 0,0; Max: 9,2 ja: n=23; MW= 4,4 ±3,5 M: 4,2; Min: 0,0; Max: 9,7	p-Wert: 0,734 η: 0,049 η²: 0,002 nein: n= 17; MW= 1,5±0,9 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 ja: n=23; MW=1,6 ±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,662 η: 0,054 η²: 0,003 nein: n= 18; MW=4,0±3,2 M: 4,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=23; MW=4,4 ±3,1 M: 5,0; Min: 0; Max: 10

Frage 4, Teil 3	_am Bauch	p-Wert: 0,628 η: 0,096 η <sup>2</sup> : 0,009 nein: n= 16; MW=7,6±2,2 M: 8,3; Min: 2,7; Max: 10 ja: n=24; MW=8,0 ±2,1 M: 8,9; Min: 2,6; Max: 9,9	<b>p-Wert: 0,029*</b> <b>η: 0,358</b> <b>η<sup>2</sup>: 0,128</b> <b>nein: n= 15; MW= 2,7±2,9</b> <b>M: 2,2; Min: 0,0; Max: 9,2</b> <b>ja: n=24; MW=5,0 ±3,1</b> <b>M: 5,0; Min: 0,0; Max: 9,7</b>	p-Wert: 0,399 η: 0.160 η <sup>2</sup> : 0.026 nein: n= 17; MW= 2,5±06 M: 1,0; Min: 0; Max: 3 ja: n=24; MW=2,6 ±0,9 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,062 η: 0,272 η <sup>2</sup> : 0,074 nein: n= 15; MW= 3,0±3,1 M: 2,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=24; MW=4,7 ±2,9 M: 5,0; Min: 0; Max: 10
Frage 4, Teil 4	_am Hals	p-Wert: 0,808 η: 0,009 η <sup>2</sup> : 0,000 nein: n= 29; MW=7,6±2,2 M: 8,5; Min: 2,6; Max: 10 ja: n= 11; MW= 7,7±2,4 M: 8,2; Min: 2,9; Max: 10	p-Wert: 0,563 η: 0,117 η <sup>2</sup> : 0,014 nein: n= 28; MW= 3,7±2,9 M: 2,9; Min: 0,0; Max: 9,2 ja: n= 11; MW= 4,5±3,5 M: 4,9; Min: 0,0; Max: 9,3	p-Wert: 0,893 η: 0,040 η <sup>2</sup> : 0,001 nein: n= 28; MW= 1,5±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 ja: n= 11; MW= 1,6±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,421 η: 0,129 η <sup>2</sup> : 0,017 nein: n= 28; MW=3,6±2,9 M: 3,0; Min: 0; Max: 10 ja: n= 11; MW= 4,5±2,9 M: 5,0; Min: 0; Max: 10
Frage 5, Teil 1	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	p-Wert: 0,291 η: 0,089 η <sup>2</sup> : 0,008 nein: n= 19; MW=7,6±2,4 M: 8,8; Min: 2,9; Max: 10 ja: n=47; MW=7,2 ±2,4 M: 8,0; Min: 2,2; Max: 10	p-Wert: 0,587 η: 0,039 η <sup>2</sup> : 0,001 nein: n= 19; MW= 4,1±3,6 M: 2,2; Min: 0,0; Max: 9,8 ja: n=48; MW=4,3 ±2,8 M: 4,4; Min: 0,0; Max: 9,6	p-Wert: 1,000 η: 0,014 η <sup>2</sup> : 0,000 nein: n= 18; MW= 1,6±0,9 M: 1,5; Min: 0; Max: 3 ja: n=48; MW=1,5 ±0,7 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,922 η: 0,037 η <sup>2</sup> : 0,001 nein: n= 19; MW=4,4±3,2 M: 3,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=48; MW=4,1 ±2,6 M: 4,0; Min: 0; Max: 10
Frage 5, Teil 2	_schmerzhaft	p-Wert: 0,086 η: 0,193 η <sup>2</sup> : 0,037 nein: n= 23; MW=6,8±2,3 M: 7,0; Min: 2,9; Max: 9,8 ja: n=45; MW=7,7±2,2 M: 8,3; Min: 2,6; Max: 10	p-Wert: 0,749 η: 0,035 η <sup>2</sup> : 0,001 nein: n= 24; MW= 4,1±3,1 M: 4,0; Min: 0,0; Max: 9,6 ja: n=43; MW=4,3±3,2 M: 3,4; Min: 0,0; Max: 9,8	p-Wert: 0,866 η: 0,037 η <sup>2</sup> : 0,001 nein: n= 23; MW= 1,6±0,7 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 ja: n=44; MW=1,5±0,9 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,786 η: 0,035 η <sup>2</sup> : 0,001 nein: n= 24; MW=4,1±2,8 M: 4,0; Min: 0; Max: 9 ja: n=44; MW=4,3±3,0 M: 4,0; Min: 0; Max: 10



Frage 5, Teil 3	_tief innen	p-Wert: 0,463 η: 0,151 η <sup>2</sup> : 0,023 nein: n= 37; MW=7,6±2,1 M: 8,0; Min: 2,7; Max: 10 ja: n=26; MW=6,9 ±7,3 M: 7,9; Min: 2,2; Max: 10	p-Wert: 0,785 η: 0,047 η <sup>2</sup> : 0,002 nein: n= 37; MW= 4,4±3,3 M: 4,2; Min: 0,0; Max: 9,8 ja: n=26; MW=4,1 ±3,0 M: 2,9; Min: 0,0; Max: 9,7	p-Wert: 0,431 η: 0,084 η <sup>2</sup> : 0,007 nein: n= 37; MW= 1,5±0,9 M: 1,0; Min: 0; Max: 3; ja: n=26; MW=1,6 ±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,650 η: 0,049 η <sup>2</sup> : 0,002 nein: n= 38; MW=4,1±3,2 M: 4,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=26; MW=4,4±2,6 M: 4,0; Min: 0; Max: 10
Frage 6, Teil 1	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	p-Wert: 0,941 η: 0,020 η <sup>2</sup> : 0,000 nein: n= 25; MW=7,4±2,5 M: 8,5; Min: 2,2; Max: 10 ja: n=45; MW=7,5 ±2,1 M: 8,0; Min: 2,6; Max: 10	p-Wert: 0,057 η: 0,215 η <sup>2</sup> : 0,046 nein: n= 25; MW= 3,3±3,3 M: 2,1; Min: 0,0; Max: 9,8 ja: n=45; MW=4,7 ±2,9 M: 4,9; Min: 0,0; Max: 9,7	p-Wert: 0,304 η: 0,120 η <sup>2</sup> : 0,015 nein: n= 25; MW= 1,4±0,9 M: 1,0; Min: 0; Max: 3 ja: n=44; MW=1,6 ±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,134 η: 0,161 η <sup>2</sup> : 0,026 nein: n= 25; MW=3,6±3,2 M: 3,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=45; MW=4,5 ±2,6 M: 4,0; Min: 0; Max: 10
Frage 6, Teil 2	_nach emotionalem Stress?	p-Wert: 0,929 η: 0,034 η <sup>2</sup> : 0,001 nein: n= 40; MW=7,2±2,3 M: 8,0; Min: 2,6; Max: 10 ja: n=27; MW=7,4 ±2,2 M: 8,0; Min: 2,7; Max: 9,9	p-Wert: 0,531 η: 0,076 η <sup>2</sup> : 0,006 nein: n= 39; MW= 3,9±3,1 M: 3,4; Min: 0,0; Max: 9,8 ja: n=27; MW=4,3 ±3,0 M: 4,0; Min: 0,0; Max: 9,1	p-Wert: 0,828 η: 0,046 η <sup>2</sup> : 0,002 nein: n= 40; MW= 1,5±0,8 M: 1,8; Min: 0; Max: 3 ja: n=26; MW=1,5 ±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,499 η: 0,059 η <sup>2</sup> : 0,003 nein: n= 40; MW=4,0±3,0 M: 4,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=27; MW=4,3 ±2,6 M: 5,0; Min: 0; Max: 9
Frage 6, Teil 3	_bei Benutzung von Cremes/Lotionen?	p-Wert: 0,971 η: 0,015 η <sup>2</sup> : 0,000 nein: n= 35; MW=7,4±2,2 M: 8,0; Min: 2,9; Max: 10 ja: n=34; MW=7,4 ±2,4 M: 8,2; Min: 2,2; Max: 9,9	<b>p-Wert: 0,008**</b> <b>η: 0,329</b> <b>η<sup>2</sup>: 0,109</b> <b>nein: n= 35; MW= 3,2±2,9</b> <b>M: 2,2; Min: 0,0; Max: 9,8</b> <b>ja: n=33; MW=5,3 ±3,0</b> <b>M: 5,5; Min: 0,1; Max: 9,7</b>	p-Wert: 0,128 η: 0,169 η <sup>2</sup> : 0,029 nein: n= 35; MW= 1,4±0,8 M: 1,0; Min: 0; Max: 3 ja: n=33; MW=1,7±0,9 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,059 η: 0,237 η <sup>2</sup> : 0,056 nein: n= 35; MW=3,5±2,5 M: 3,0; Min: 0; Max: 9 ja: n=34; MW=4,9 ±3,2 M: 5,0; Min: 0; Max: 10

Frage 7, Teil 1	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?	p-Wert: 0,103 η: 0,138 η²: 0,019 nein: n= 39; MW=7,6±2,4 M: 8,7; Min: 2,9; Max: 10 ja: n=36; MW=7,0 ±2,3 M: 7,7; Min: 2,2; Max: 9,9	p-Wert: 0,619 η: 0,065 η²: 0,004 nein: n= 38; MW= 4,4±3,3 M: 4,0; Min: 0,0; Max: 9, ja: n=36; MW=4,0 ±2,9 M: 5,6; Min: 0,0; Max: 9,2	p-Wert: 0,817 η: 0,042 η²: 0,002 nein: n= 38; MW= 1,5±0,9 M: 1,8; Min: 0; Max: 3 ja: n=36; MW= 1,5±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,902 η: 0,044 η²: 0,002 nein: n= 39; MW=4,3±3,2 M: 4,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=36; MW=4,1 ±2,5 M: 4,0; Min: 0; Max: 9
Frage 7, Teil 2	Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von?	p-Wert: 0,691 Rho: -0,099 W-K: n= 14; MW=7,1±2,5 M: 8,1; Min: 2,2; Max: 9,9 K-W: n= 17; MW=7,0±2,4 M: 7,8; Min: 2,6; Max: 9,6 B: n= 4; MW= 6,4±2,0 M: 7,0; Min: 3,5; Max: 8,0	p-Wert: 0,355 Rho: 0,000 W-K: n= 14; MW= 3,7 ±3,4 M: 2,6; Min: 0,0; Max: 9,2 K-W: n= 17; MW= 4,5 ±2,6 M: 4,9; Min: 0,1; Max: 8,4; B: n= 4; MW= 2,1 ±1,7 M: 2,0; Min: 0,5; Max: 4,0	p-Wert: 0,451 Rho: 0,177 W-K: n= 14; MW= 1,3 ±0,8 M: 1,0; Min: 0; Max: 3 K-W: n= 17; MW= 1,6 ±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 B: n= 4; MW= 1,5 ±0,6 M: 1,5; Min: 1; Max: 2	p-Wert: 0,435 Rho: 0,008 W-K: n= 14; MW=3,8±2,8 M: 4,0; Min: 0; Max: 9 K-W: n= 17; MW=4,4±2,4 M: 5,0; Min: 0; Max: 8 B: n= 4; MW= 3,0 ±1,4 M: 3,5; Min: 1; Max: 4
Frage 8	Vermeiden Sie Wasserkontakt?	p-Wert: 0,611 η: 0,056 η²: 0,003 nein: n= 25; MW=7,1±2,5 M: 8,0; Min: 2,6; Max: 9,9 ja: n=49; MW=7,4 ±2,3 M: 8,1; Min: 2,2; Max: 10	p-Wert: 0,884 η: 0,009 η²: 0,000 nein: n= 25; MW= 4,2±3,1 M: 4,2; Min: 0,1; Max: 9,7 ja: n=48; MW=4,1 ±3,1 M: 3,6; Min: 0,0; Max: 9,8	p-Wert: 0,441 η: 0,108 η²: 0,012 nein: n= 24; MW= 1,6±0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 ja: n=49; MW=1,4±0,8 M: 1,5; Min: 0; Max: 3	p-Wert: 0,717 η: 0,050 η²: 0,002 nein: n= 25; MW=4,4±3,0 M: 4,0; Min: 0; Max: 10 ja: n=49; MW=4,1 ±2,8 M: 4,0; Min: 0; Max: 10

In der nachfolgenden Tabelle werden zur Verdeutlichung alle signifikanten Ergebnisse der konvergenten Validierung dargestellt. Es werden der p-Wert,  $\eta$  und  $\eta^2$  sowie die Anzahl der Fälle n mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung, Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max) je nach Merkmalsausprägung angegeben.

*Tabelle 11: Signifikante Zusammenhänge der konvergenten Validierung zwischen den Items von APKurz und den Validierungsparametern aus ItchyQoL, DLQI und NeuroDerm*

Frage APKurz		ItchyQoL Gesamtscore in Punkten	DLQI Gesamtscore in Punkten	Maximale Pruritusintensität der letzten 4 Wochen auf der VAS von 0 - 10 (NeuroDerm)
<b>Frage 2.2.</b>	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	p-Wert= 0,029* $\eta$ : 0,274 <b><math>\eta^2</math>: 0,075</b> nein: n= 49; MW= 2,5±0,7 M: 2,5; Min: 1,0; Max: 3,7 ja: n=19; MW=2,9 ±0,8 M: 3,1; Min: 1,4; Max: 4,5	nicht signifikant	nicht signifikant
<b>Frage 3</b>	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	p-Wert= 0,029* $\eta$ : 0,271 <b><math>\eta^2</math>:0,074</b> <30 min: n= 45; MW= 2,5 ±0,7 M: 2,6; Min: 1,0; Max: 4,0 >30 min: n= 32; MW=2,8±0,7 M: 2,8; Min: 1,4; Max: 4,5	p-Wert= 0,027* $\eta$ : 0,278 <b><math>\eta^2</math>: 0,077</b> <30 min: n= 45; MW= 6,4±4,9 M: 5,0; Min: 0; Max: 18 >30 min: n= 32; MW=9,8±7,0 M: 8,5; Min: 0; Max: 24	nicht signifikant
<b>Frage 4.1.</b>	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	nicht signifikant	nicht signifikant	p-Wert= 0,049* $\eta$ : 0,218 $\eta^2$ : 0,048 nein: n=37; MW=7,4±2,2 M: 8,5; Min: 2,6; Max: 10 ja: n=33; MW=6,7 ±2,4 M: 7,5; Min: 1,0; Max: 3,8

<b>Frage 5.2.</b>	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _schmerzhaft	p-Wert= 0,006** <b><math>\eta</math>: 0,319</b> <b><math>\eta^2</math>: 0,102</b> nein: n= 24; MW= 2,2±0,8 M: 2,1; Min: 1,0; Max: 4,5 ja: n=46; MW=2,8 ±0,7 M: 3,0; Min: 1,4; Max: 4,0	nicht signifikant	nicht signifikant
<b>Frage 6.1.</b>	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	nicht signifikant	p-Wert= 0,011* $\eta$ : 0,275 <b><math>\eta^2</math>: 0,075</b> nein n=26; MW= 5,6±5,4 M: 4,0; Min: 1; Max: 24 ja: n= 46; MW= 9,1±3,2 M: 8,0; Min: 1; Max: 24	nicht signifikant
<b>Frage 6.2.</b>	_bei emotionalen Stress	p-Wert= 0,040* $\eta$ : 0,269 <b><math>\eta^2</math>: 0,072</b> nein: n= 41; MW= 2,4±0,7 M: 2,4; Min: 1,0; Max: 3,7 ja: n=28; MW=2,8 ±0,7 M: 2,8; Min: 1,5; Max: 4,5	p-Wert= 0,027* $\eta$ : 0,293 <b><math>\eta^2</math>: 0,086</b> nein n=41; MW= 6,39±5,1 M: 5,0; Min: 1; Max: 18 ja: n= 28; MW= 10,07±7,1 M: 8,5; Min: 1; Max: 24	nicht signifikant
<b>Frage 6.3.</b>	_bei Benutzung von Cremes/ Lotionen?	nicht signifikant	p-Wert= 0,016* $\eta$ : 0,202 <b><math>\eta^2</math>: 0,086</b> nein n=37; MW= 6,22±5,2 M: 4,0; Min: 1; Max: 24 ja: n= 34; MW= 9,85±6,8 M: 8,0; Min: 1; Max: 24	nicht signifikant

Frage 7.1.	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?	nicht signifikant	p-Wert= 0,003** η: 0,286 η²: 0,082 nein n=41; MW= 6,24±5,5 M: 4,0; Min: 0; Max: 19 ja: n= 36; MW= 9,69±6,2 M: 8,0; Min: 1; Max: 24	nicht signifikant
------------	--	-------------------	--	-------------------

	Frage APKurz	Pruritusintensität heute der letzten 24 Stunden auf der VAS von 0 - 10 (NeuroDerm)	Pruritusintensität heute der letzten 24 Stunden auf der NRS von 0 - 3 Punkten (NeuroDerm)	Pruritusintensität heute der letzten 24 Stunden auf der NRS von 0 - 10 Punkten (NeuroDerm)
Frage 2.1.	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	nicht signifikant	p-Wert= 0,035* η: 0,227 η²: 0,052 nein: n= 9; MW= 2,0±0,5 M: 2,0; Min: 1; Max: 3; R: 2 ja: n=65; MW= 1,4±0,8 M: 1,0; Min: 0; Max: 3; R: 3	nicht signifikant
Frage 2.2.	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	nicht signifikant	p-Wert= 0,039* η: 0,244 η²: 0,059 nein: n= 48; MW=1,4±0,9 M: 1,0; Min: 0; Max: 3; R: 3 ja: n=18; MW=1,8 ±0,6 M: 2,0; Min: 1; Max: 3; R: 2	nicht signifikant
Frage 3	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	p-Wert= 0,021* η: 0,276 η²: 0,076 <30 min: n=43; MW=3,5±2,8 M: 2,9; Min: 0,0; Max: 9,7; R:9,7 >30 min: n=31; MW=5,2±3,2 M: 5,5; Min: 0,1; Max: 9,8; R: 9,7	nicht signifikant	p-Wert= 0,014* η: 0,270 η²: 0,073 <30 min: n= 44; MW= 3,6±2,8 M: 3,0; Min: 0; Max: 10; R: 10 >30 min: n= 31; MW=5,1±2,7 M: 5,0; Min: 0; Max: 10; R: 10
Frage 4.3.	An welchen Stellen der Haut tritt das	p-Wert= 0,029* η: 0,358 η²: 0,128	nicht signifikant	nicht signifikant

	wasserbedingte Jucken auf? Am Bauch	nein: n= 15; MW= 2,7±2,9 M: 2,2; Min: 0,0; Max: 9,2; R: 9,2 ja: n=24; MW=5,0 ±3,1 M: 5,0; Min: 0,0; Max: 9,7; R: 9,7		
<b>Frage 6.3.</b>	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	p-Wert= 0,008** <b>η: 0,329</b> <b>η²: 0,109</b> nein: n= 35; MW= 3,2±2,9 M: 2,2; Min: 0,0; Max: 9,8; R: 9,8 ja: n=33; MW=5,3 ±3,0 M: 5,5; Min: 0,1; Max: 9,7; R: 9,6	nicht signifikant	nicht signifikant

Patienten, die Frage 2.2 bejahen, also den Pruritus hauptsächlich nach Wasserkontakt verspüren, haben einen signifikant höheren ItchyQoL Wert (p-Wert: 0,029; Mittelwert:  $2,9 \pm 0,8$ ) als Patienten, die diese Frage verneinen (Mittelwert:  $2,5 \pm 0,7$ ). Die visuelle Rating Skala 1 zeigt bei verneinter Frage 2.1. (p-Wert: 0,035) sowie bei bejahter Frage 2.2 (p-Wert: 0,039) einen erhöhten Wert.

Patienten, die den Pruritus länger als 30 Minuten verspüren, haben einen signifikant höheren DLQI (p-Wert: 0,029) und ItchyQoL Wert (p-Wert: 0,027), eine signifikant höhere Pruritusintensität heute/in den letzten 24 Stunden (p-Wert: 0,021) und einen signifikant höheren Wert auf der NRS Skala 2 (p-Wert: 0,014).

Die maximale Pruritusintensität der letzten vier Wochen ist signifikant höher (p-Wert: 0,049) bei Patienten, die den Pruritus nicht überall verspüren.

Patienten, deren Pruritus am Bauch auftritt, haben eine signifikant erhöhte Pruritusintensität heute/ der letzten 24 Stunden (p-Wert: 0,029). Hier beträgt der Eta Wert  $\eta = 0,358$  und zeigt einen starken Zusammenhang. Eta Quadrat erklärt ( $\eta^2 = 0,128$ ) 12,8% der gemeinsamen Gesamtvarianz, was einen mittelgroßen Effekt bezeugt.

Wurde Frage 5.2., also die Pruritusqualität schmerzhaft, bejaht, ist mit einem p-Wert von 0,006 der DLQI signifikant erhöht. Der Eta Wert beträgt hier  $\eta = 0,319$ , was einen starken Zusammenhang beschreibt. Eta Quadrat ( $\eta^2 = 0,102$ ) erklärt 10,2% der gemeinsamen Gesamtvarianz, was einen mittelgroßen Effekt bezeugt.

Patienten, die den Triggerfaktor Wärme angeben zeigen einen signifikant erhöhten DLQI Wert (p-Wert: 0,011) im Vergleich zu Patienten, bei denen Wärme den Pruritus nicht triggert. Ebenfalls ist bei Patienten, bei denen Wärme den Pruritus verstärkt, die Pruritusintensität heute/ der letzten 24 Stunden signifikant erhöht (p-Wert:0,008), der Eta zeigt mit  $\eta = 0,329$  einen starken Zusammenhang, ebenso wie Eta Quadrat.

Zweiteres erklärt ( $\eta^2 = 0,109$ ) 10,9% der gemeinsamen Varianz.

Patienten, die den Triggerfaktor emotionaler Stress ankreuzen, zeigen ebenfalls einen signifikant erhöhten DLQI (p-Wert: 0,040) und erhöhten ItchyQoL Wert (p-Wert: 0,027).

Wer als Triggerfaktor Cremes und Lotionen ankreuzt, hat im Durchschnitt einen signifikant höheren ItchyQoL Wert mit  $9,85 \pm 6,8$  Punkten im Vergleich zu einem Wert von  $6,22 \pm 5,2$  von Patienten, bei denen Cremes den Pruritus nicht verstärken (p-Wert: 0,016). Ebenfalls signifikant erhöht ist der ItchyQoL Wert bei Patienten, die einen Außentemperaturwechsel als Triggerfaktor angeben (p-Wert: 0,003).

#### **4.3.4 Inter- Item Validierung**

Bei der Inter- Item Validierung wird identifiziert, ob und welche Korrelationen zwischen den Items des APKurz untereinander bestehen. Insgesamt gibt es zwischen den Fragen 15 Korrelationen, die in der nachfolgenden Tabelle zu sehen sind.

Angegeben sind der p-Wert und Fallzahl n. Bei den Merkmalsausprägungen, z.B. „ja/nein“, beziehen sich jeweils der linksstehende Teil auf die zugehörige Zeilenangabe und der rechtsstehende Teil auf die Angabe aus der Spalte. Die Prozentwerte beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit AP (n=77).

Tabelle 12: Inter-Item Validierung, Korrelationen zwischen den APKurz Items

Frage APKurz		Frage 1.2 Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	Frage 2.1 Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	Frage 2.2 Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	Frage 3 Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	Frage 4.1 An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	Frage 4.2 _am Rücken
<b>Frage 1, Teil 1</b>	Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?	p=1,000 ja/ja n= 53 (72,6%) ja/nein n= 18 (24,7%)	p= 0,319 ja/ja n= 65 (85,5%) ja/nein n= 8 (10,5%)	p= 0,187 ja/ja n= 17 (25%) ja/nein n= 48 (70,6%)	p= 0,262 ja/>30min n= 32 (41,6%) ja/<30 min n= 42 (45,5%)	p= 1,000 ja/ja n= 33 (45,8%) ja/nein n= 36 (50%)	p= 0,495 ja/ja n= 22 (41,2%) ja/nein n= 19 (44,2%)
<b>Frage 1, Teil 2</b>	Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?		p= 0,100 ja/ja n= 45 (62,5%) ja/nein n= 9 (12,5%)	<b>p= 0,007**</b> ja/ja n= 17 (26,2%) ja/nein n= 32 (49,2%)	p= 1,000 ja/>30min n= 23 (31,5%) ja/<30 min n= 32 (43,8%)	p= 0,254 ja/ja n= 26 (38,2%) ja/nein n= 26 (38,2%)	p= 0,323 ja/ja n= 18 (42,9%) ja/nein n= 12 (28,6%)
<b>Frage 2, Teil 1</b>	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?			<b>p&lt; 0,001***</b> ja/ja n= 11 (16,4%) ja/nein n= 48 (71,6%)	p= 0,730 ja/>30min n= 28 (36,8%) ja/<30 min n= 39 (51,3%)	p= 0,077 ja/ja n= 27 (38%) ja/nein n= 35 (49,3%)	p= 0,567 ja/ja n= 23 (54,8%) ja/nein n= 16 (38,1%)
<b>Frage 2, Teil 2</b>	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?				p= 0,408 ja/>30min n= 9 (13,2%) ja/<30 min n= 10 (14,7%)	p= 0,404 ja/ja n= 10 (15,6%) ja/nein n= 8 (12,5%)	p= 1,000 ja/ja n= 6 (15,4%) ja/nein n= 4 (10,3%)



<b>Frage 3</b>	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?					p= 0,810 >30 min/ja n= 14 (19,4%) >30 min/nein n= 14 (19,4%)	p= 1,000 >30 min/ja n= 9 (20,9%) >30 min/nein n= 8 (18,6%)
<b>Frage 4, Teil 1</b>	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall						p= 0,487 ja/ja n= 0 (0%) ja/nein n= 0 (0%)
<b>Frage 4, Teil 2</b>	_am Rücken						
<b>Frage 4, Teil 3</b>	_am Bauch						
<b>Frage 4, Teil 4</b>	_am Hals						
<b>Frage 5, Teil 1</b>	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln						
<b>Frage 5, Teil 2</b>	_schmerzhaft						
<b>Frage 5, Teil 3</b>	_tief innen						
<b>Frage 6, Teil 1</b>	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?						
<b>Frage 6, Teil 2</b>	_nach emotionalem Stress?						

<b>Frage 6, Teil 3</b>	_bei Benutzung von Cremes/Lotionen?						
<b>Frage 7, Teil 1</b>	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?						
<b>Frage 7, Teil 2</b>	Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von?						
<b>Frage 8</b>	Vermeiden Sie Wasserkontakt?						

		<b>Frage 4.3</b> _am Bauch	<b>Frage 4.4</b> _am Hals	<b>Frage 5.1</b> Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	<b>Frage 5.2</b> _schmerzhaft	<b>Frage 5.3</b> _tief innen	<b>Frage 6.1</b> Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?
<b>Frage 1, Teil 1</b>	Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?	p= 0,502 ja/ja n= 22 (53,7%) ja/nein n= 17 (41,5%)	p=1,000 ja/ja n= 11 (26,8%) ja/nein n= 28 (68,3%)	p=1,000 ja/ja n= 46 (67,6%) ja/nein n= 19 (27,9%)	p=1,000 ja/ja n= 44 (62,9%) ja/nein n=24 (34,3%)	p=0,559 ja/ja n= 24 (36,9%) ja/nein n= 38 (58,5%)	p=0,549 ja/ja n= 43 (59,7%) ja/nein n= 26 (36,1%)
<b>Frage 1, Teil 2</b>	Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	p= 0,477 ja/ja n= 18 (45%) ja/nein n= 11 (27,5%)	p=0,254 ja/ja n= 6 (15%) ja/nein n= 22 (55%)	p=0,336 ja/ja n= 36 (56,3%) ja/nein n= 14 (21,9%)	p=1,000 ja/ja n= 34 (50%) ja/nein n= 18 (26,5%)	p=1,000 ja/ja n= 19 (30,2%) ja/nein n= 29 (46%)	<b>p=0,003**</b> <b>ja/ja n= 39 (56,5%)</b> <b>ja/nein n= 14 (20,3%)</b>

<b>Frage 2, Teil 1</b>	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	p= 1,000 ja/ja n= 22 (53,7%) ja/nein n= 16 (39%)	p=0,551 ja/ja n= 11 (26,8%) ja/nein n= 27 (65,9%)	p=0,052 ja/ja n= 39 (58,2%) ja/nein n= 19 (28,4%)	p=0,051 ja/ja n= 43 (62,3%) ja/nein n= 17 (24,6%)	p=1,000 ja/ja n= 23 (35,9%) ja/nein n= 34 (53,1%)	p=0,141 ja/ja n= 37 (52,1%) ja/nein n= 25 (36,6%)
<b>Frage 2, Teil 2</b>	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	p= 0,254 ja/ja n= 7 (18,4%) ja/nein n= 2 (5,3%)	p=1,000 ja/ja n= 2 (5,3%) ja/nein n= 7 (18,4%)	<b>p=0,035*</b> <b>ja/ja n= 17 (27,4%)</b> <b>ja/nein n= 2 (3,2%)</b>	<b>p=0,011*</b> <b>ja/ja n= 6 (9,5%)</b> <b>ja/nein n= 11 (17,5%)</b>	p=0,244 ja/ja n= 9 (14,8%) ja/nein n= 8 (13,1%)	p=0,080 ja/ja n= 14 (21,5%) ja/nein n= 3 (4,6%)
<b>Frage 3</b>	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	p= 1,000 >30 min/ja n= 9 (22%) >30 min/nein n= 6 (14,6%)	p=0,074 >30 min/ja n= 7 (17,1%) >30 min/nein n= 9 (22%)	p=0,421 >30 min/ja n= 18 (26,5%) >30 min/nein n=10 (14,7%)	p=0,208 >30 min/ja n= 21 (30%) >30 min/nein n= 7 (10%)	p=0,076 >30 min/ja n= 14 (21,5%) >30 min/nein n= 12 (18,5%)	p=0,808 >30 min/ja n= 18 (25%) >30 min/nein n= 11 (15,3%)
<b>Frage 4, Teil 1</b>	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	p= 0,447 ja/ja n= 0 (0%) ja/nein n= 1 (2,6%)	p=1,000 ja/ja n= 0 (0%) ja/nein n= 1 (2,6%)	<b>p=0,034*</b> <b>ja/ja n= 25 (37,9%)</b> <b>ja/nein n= 5 (7,6%)</b>	p=0,439 ja/ja n= 16 (24,2%) ja/nein n= 12 (18,2%)	p=1,000 ja/ja n= 9 (14,8%) ja/nein n= 16 (26,2%)	p=0,211 ja/ja n= 17 (24,6%) ja/nein n= 14 (20,3%)
<b>Frage 4, Teil 2</b>	_am Rücken	<b>p=0,031*</b> <b>ja/ja n= 17 (41,5%)</b> <b>ja/nein n= 6 (14,6%)</b>	p= 1,000 ja/ja n= 6 (15%) ja/nein n= 16 (40%)	p=0,203 ja/ja n= 15 (38,5%) ja/nein n=6 (15,4%)	<b>p=0,046 *</b> <b>ja/ja n= 20 (46,5%)</b> <b>ja/nein n= 4 (9,3%)</b>	p=1,000 ja/ja n= 9 (22,5%) ja/nein n= 13 (32,5%)	p=0,742 ja/ja n= 17 (40,5%) ja/nein n= 6 (14,3%)
<b>Frage 4, Teil 3</b>	_am Bauch		p= 0,145 ja/ja n= 8 (20%) ja/nein n= 15 (37,5%)	p=1,000 ja/ja n= 15 (39,5%) ja/nein n= 8 (21,1%)	p=0,296 ja/ja n= 15 (36,6%) ja/nein n= 9 (22%)	p=0,517 ja/ja n= 11 (28,2%) ja/nein n=13 (33,3%)	p=0,507 ja/ja n= 18 (43,9%) ja/nein n= 6 (14,6%)

<b>Frage 4, Teil 4</b>	_am Hals			p= 0,449 ja/ja n= 5 (13,2%) ja/nein n= 5 (13,2%)	p=1,000 ja/ja n= 7 (17,5%) ja/nein n= 3 (7,5%)	p=0,146 ja/ja n= 7 (17,9%) ja/nein n= 4 (10,3%)	p=0,231 ja/ja n= 5 (12,5%) ja/nein n= 5 (12,5%)
<b>Frage 5, Teil 1</b>	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln				p= 0,167 ja/ja n= 23 (37,1%) ja/nein n= 19 (30,6%)	p=0,580 ja/ja n= 15 (24,2%) ja/nein n= 27 (43,5%)	p=0,777 ja/ja n= 32 (48,5%) ja/nein n= 14 (21,2%)
<b>Frage 5, Teil 2</b>	_schmerzhaft					p=0,790 ja/ja n= 14 (23%) ja/nein n= 23 (37,7%)	p=1,000 ja/ja n= 28 (41,8%) ja/nein n= 15 (22,4%)
<b>Frage 5, Teil 3</b>	_tief innen						p=0,784 ja/ja n= 15 (24,2%) ja/nein n= 9 (14,5%)
<b>Frage 6, Teil 1</b>	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?						
<b>Frage 6, Teil 2</b>	_nach emotionalem Stress?						
<b>Frage 6, Teil 3</b>	_bei Benutzung von Cremes/Lotionen?						
<b>Frage 7, Teil 1</b>	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?						

<b>Frage 7, Teil 2</b>	Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von?						
<b>Frage 8</b>	Vermeiden Sie Wasserkontakt?						

		<b>Frage 6.2</b> _nach emotionalem Stress?	<b>Frage 6.3</b> _bei Benutzung von Cremes/ Lotionen?	<b>Frage 7.1</b> Haben Sie bei Außen temperaturwechsel Jucken?	<b>Frage 7.2</b> Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von?	<b>Frage 8</b> Vermeiden Sie Wasserkontakt?
<b>Frage 1, Teil 1</b>	Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?	p=0,562 ja/ja n= 26 (37,7%) ja/nein n= 40 (58%)	p=1,000 ja/ja n= 33 (46,5%) ja/nein n= 35 (49,3%)	p=1,000 ja/ja n= 35 (45,5%) ja/nein n= 39 (50,6%)	p=0,514 ja/w-k n= 13 (37,1%) ja/k-w n= 17 (48,6%) ja/beides n= 4 (11,4%)	p=1,000 ja/ja n= 48 (63,2%) ja/nein n= 25 (32,9%)
<b>Frage 1, Teil 2</b>	Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	p=0,078 ja/ja n= 23 (34,8%) ja/nein n= 27 (40,9%)	p=0,166 ja/ja n= 27 (39,7%) ja/nein n= 25 (36,8%)	p=0,102 ja/ja n= 29 (39,7%) ja/nein n= 26 (35,6%)	p=0,183 ja/w-k n= 9 (27,3%) ja/k-w n= 15 (45,5%) ja/beides n= 4 (12,1%)	p=1,000 ja/ja n= 34 (47,2%) ja/nein n= 20 (27,8%)
<b>Frage 2, Teil 1</b>	Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	p=0,250 ja/ja n= 22 (32,4%) ja/nein n= 38 (55,9%)	p=0,462 ja/ja n= 28 (40%) ja/nein n= 34 (48,6%)	p=0,294 ja/ja n= 30 (39,5%) ja/nein n= 37 (48,7%)	p=0,657 ja/w-k n= 13 (37,1%) ja/k-w n= 14 (40,0%) ja/beides n= 3 (8,6%)	p=0,108 ja/ja n= 47 (62,7%) ja/nein n= 20 (26,7%)

<b>Frage 2, Teil 2</b>	Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	p=0,242 ja/ja n= 9 (14,5%) ja/nein n= 7 (11,3%)	p=0,087 ja/ja n= 11 (16,9%) ja/nein n= 6 (9,2%)	p=1,000 ja/ja n= 9 (13,2%) ja/nein n= 10 (14,7%)	p=1,000 ja/w-k n= 3 (9,1%) ja/k-w n= 5 (15,2%) ja/beides n= 1 (3,0%)	p=1,000 ja/ja n= 12 (17,6%) ja/nein n= 7 (10,3%)
<b>Frage 3</b>	Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	p=0,219 >30 min/ja n= 14 (20,3%) >30 min/nein n= 14 (20,3%)	p=0,055 >30 min/ja n= 17 (23,9%) >30 min/nein n= 10 (14,1%)	p=1,000 >30 min/ja n= 15 (19,5%) >30 min/nein n= 17 (22,1%)	p=0,144 >30 min/w-k n=5 (14,3%) >30 min/k-w n= 9 (25,7%) >30min/beides n= 0 (0,0%)	p=0,090 >30 min/ja n= 24 (34,6%) >30 min/nein n= 7 (9,2%)
<b>Frage 4, Teil 1</b>	An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	p=0,316 ja/ja n= 9 (13,4%) ja/nein n= 20 (29,9%)	p=0,626 ja/ja n= 16 (23,5%) ja/nein n= 15 (22,1%)	p=0,817 ja/ja n= 15 (20,8%) ja/nein n= 19 (26,4%)	p=0,533 ja/w-k n= 5 (15,6%) ja/k-w n= 6 (18,8%) ja/beides n= 3 (9,4%)	p=0,078 ja/ja n= 26 (36,6%) ja/nein n= 7 (9,9%)
<b>Frage 4, Teil 2</b>	_am Rücken	<b>p=0,014 *</b> <b>ja/ja n= 14 (35%)</b> <b>ja/nein n= 7 (17,5%)</b>	p=0,752 ja/ja n= 11 (26,8%) ja/nein n= 12 (29,3%)	p=1,000 ja/ja n= 12 (27,9%) ja/nein n= 12 (27,9%)	p=1,000 ja/w-k n= 5 (23,8%) ja/k-w n= 6 (28,6%) ja/beides n= 1 (4,8%)	p=0,764 ja/ja n= 14 (32,6%) ja/nein n= 10 (23,3%)
<b>Frage 4, Teil 3</b>	_am Bauch	p=0,748 ja/ja n= 11 (28,2%) ja/nein n= 11 (28,2%)	p=0,202 ja/ja n= 12 (30%) ja/nein n= 11 (27,5%)	p=0,756 ja/ja n= 13 (31,7%) ja/nein n= 11 (26,8%)	p=0,691 ja/w-k n= 4 (19,0%) ja/k-w n= 8 (38,1%) ja/beides n= 1 (4,8%)	p=1,000 ja/ja n= 14 (34,1%) ja/nein n= 10 (24,4%)

<b>Frage 4, Teil 4</b>	_am Hals	p=0,281 ja/ja n= 3 (7,5%) ja/nein n= 7 (17,5%)	p=0,480 ja/ja n= 3 (7,7%) ja/nein n= 7 (17,9%)	p=1,000 ja/ja n= 6 (14,6%) ja/nein n= 5 (12,2%)	p=0,841 ja/w-k n= 3 (13,6%) ja/k-w n= 3 (13,6%) ja/beides n= 0 (0,0%)	p=0,736 ja/ja n= 7 (17,1%) ja/nein n= 4 (9,8%)
<b>Frage 5, Teil 1</b>	Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	p=0,176 ja/ja n= 21 (33,9%) ja/nein n= 21 (33,9%)	<b>p=0,029*</b> <b>ja/ja n= 26</b> <b>(40,6%)</b> <b>ja/nein n= 19</b> <b>(29,7%)</b>	p=0,064 ja/ja n= 27 (39,7%) ja/nein n= 21 (30,9%)	p=1,000 ja/w-k n= 9 (28,1%) ja/k-w n= 14 (43,8%) ja/beides n= 3 (9,4%)	p=1,000 ja/ja n= 31 (46,3%) ja/nein n= 16 (23,9%)
<b>Frage 5, Teil 2</b>	_schmerzhaft	p=0,601 ja/ja n= 18 (27,3%) ja/nein n= 24 (36,4%)	p=0,447 ja/ja n= 21 (31,3%) ja/nein n= 22 (32,8%)	p=0,325 ja/ja n= 19 (27,1%) ja/nein n= 27 (38,6%)	p= 0,089 ja/w-k n= 9 (29,0%) ja/k-w n= 8 (25,8%) ja/beides n= 1 (3,2%)	p= 0,422 ja/ja n= 32 (46,4%) ja/nein n= 13 (18,8%)
<b>Frage 5, Teil 3</b>	_tief innen	p=0,791 ja/ja n= 11 (17,7%) ja/nein n= 12 (19,4%)	p=0,194 ja/ja n= 14 (22,6%) ja/nein n= 10 (16,1%)	p=0,456 ja/ja n= 14 (21,5%) ja/nein n= 12 (18,5%)	p= 0,774 ja/w-k n= 5 (16,1%) ja/k-w n= 8 (25,8%) ja/beides n= 1 (3,2%)	p= 0,426 ja/ja n= 19 (29,2%) ja/nein n= 7 (10,8%)
<b>Frage 6, Teil 1</b>	Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	<b>p=0,004**</b> <b>ja/ja n= 22</b> <b>(33,3%)</b> <b>ja/nein n= 19</b> <b>(28,8%)</b>	<b>p=0,043*</b> <b>ja/ja n= 24</b> <b>(35,3%)</b> <b>ja/nein n= 19</b> <b>(27,9%)</b>	<b>p=0,007**</b> <b>ja/ja n= 28</b> <b>(38,9%)</b> <b>ja/nein n= 18</b> <b>(25%)</b>	p= 0,519 ja/w-k n= 9 (26,5%) ja/k-w n= 14 (41,2%) ja/beides n= 4 (11,8%)	p=0,069 ja/ja n= 26 (36,6%) ja/nein n= 19 (26,8%)

<b>Frage 6, Teil 2</b>	_nach emotionalem Stress?		<b>p=0,006**</b> ja/ja n= 17 (25,8%) ja/nein n= 9 (13,6%)	<b>p=0,008**</b> ja/ja n= 19 (27,5%) ja/nein n= 9 (13%)	p= 0,892 ja/w-k n= 5 (15,6%) ja/k-w n= 10 (31,3%) ja/beides n= 3 (9,4%)	p= 0,428 ja/ja n= 17 (25%) ja/nein n= 10 (14,7%)
<b>Frage 6, Teil 3</b>	_bei Benutzung von Cremes/Lotionen?			p=0,098 ja/ja n= 20 (28,2%) ja/nein n= 14 (19,7%)	p=1,000 ja/w-k n= 7 (21,2%) ja/k-w n= 10 (30,3%) ja/beides n= 2 (6,1%)	p= 0,800 ja/ja n= 22 (31,4%) ja/nein n= 11 (15,7%)
<b>Frage 7, Teil 1</b>	Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?					p= 1,000 ja/ja n= 23 (30,3%) ja/nein n= 12 (15,8%)
<b>Frage 7, Teil 2</b>	Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von?					
<b>Frage 8</b>	Vermeiden Sie Wasserkontakt?					



Für eine bessere Übersicht sind in Folgenden die signifikanten Ergebnisse der Inter-Item Validierung tabellarisch dargestellt.

*Tabelle 13: Inter- Item Validierung, signifikante Ergebnisse*

<b>Frage APKurz</b>	<b>korrelierende Frage APKurz</b>	<b>p-Wert</b>	<b>anteilige Prozentwerte</b>
<b>Frage 1.2</b> Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	<b>Frage 2.2</b> Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	0,007**	ja/ja n= 17 (26,2%) ja/nein n= 32 (49,2%)
	<b>Frage 6.1</b> Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	0,003**	ja/ja n= 39 (56,5%) ja/nein n= 14 (20,3%)
<b>Frage 2.1</b> Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?	<b>Frage 2.2</b> Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	< 0,001***	ja/ja n= 11 (16,4%) ja/nein n= 48 (71,6%)
<b>Frage 2.2</b> Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	<b>Frage 5.1</b> Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	0,035*	ja/ja n= 17 (27,4%) ja/nein n= 2 (3,2%)
	Frage 5.2 Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _schmerzhaft	0,011*	ja/ja n= 6 (9,5%) ja/nein n= 11 (17,5%)
<b>Frage 4.1</b> An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	<b>Frage 5.1</b> Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	0,034*	ja/ja n= 25 (37,9%) ja/nein n= 5 (7,6%)
<b>Frage 4.2</b> An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _am Rücken	<b>Frage 4.3</b> An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _am Bauch	0,031*	ja/ja n= 17 (41,5%) ja/nein n= 6 (14,6%)
	<b>Frage 5.2</b> Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	0,046*	ja/ja n= 20 (46,5%) ja/nein n= 4 (9,3%)
	<b>Frage 6.2</b> Tritt das Jucken auch auf? _ bei emotionalen Stress	0,014*	ja/ja n= 14 (35%) ja/nein n= 7 (17,5%)

<b>Frage 5.1</b> Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	<b>Frage 6.3</b> Tritt das Jucken auch auf? _bei Benutzung von Cremes/Lotionen?	0,029*	ja/ja n= 26 (40,6%) ja/nein n= 19 (29,7%)
<b>Frage 6.1</b> Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	<b>Frage 6.2</b> Tritt das Jucken auch auf? _ bei emotionalen Stress	0,004**	ja/ja n= 22 (33,3%) ja/nein n= 19 (28,8%)
	<b>Frage 6.3</b> Tritt das Jucken auch auf? _bei Benutzung von Cremes/Lotionen?	0,043*	ja/ja n= 24 (35,3%) ja/nein n= 19 (27,9%)
	<b>Frage 7.1</b> Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?	0,007**	ja/ja n= 28 (38,9%) ja/nein n= 18 (25%)
<b>Frage 6.2</b> Tritt das Jucken auch auf? _ bei emotionalen Stress	<b>Frage 6.3</b> Tritt das Jucken auch auf? _bei Benutzung von Cremes/Lotionen?	0,006**	ja/ja n= 17 (25,8%) ja/nein n= 9 (13,6%)
	<b>Frage 7.1</b> Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?	0,008**	ja/ja n= 19 (27,5%) ja/nein n= 9 (13%)

Signifikante Zusammenhänge sind zwischen Frage 1.2., ob der Pruritus auch spontan ohne Wasserkontakt auftritt, Fragen 2.2. und 6.1. zu finden. Patienten, die auch spontanen Pruritus erleben haben trotzdem hauptsächlich nach von Wasserkontakt Pruritus (p-Wert: 0,007) und geben signifikant häufiger den Triggerfaktor Wärme an (p-Wert: 0,003) als Patienten ohne spontanen Pruritus.

Frage 2.1, ob der Pruritus hauptsächlich nach Wasserkontakt auftritt, korreliert negativ mit der Gegenfrage 2.2., ob das Pruritus hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt auftritt (p-Wert < 0,001).

Frage 2.2. zeigt zusätzlich signifikante Unterschiede bei Frage 5.1. und 5.2. Patienten sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt Pruritus verspüren, geben signifikant

häufiger die Pruritusqualität „Kribbeln“ (p-Wert: 0,035) und signifikant weniger die Qualität „Schmerzhaft“ an (p-Wert: 0,011).

Die Lokalisation des Pruritus „überall“ korreliert deutlich positiv mit der Pruritusqualität „kribbeln“ (p- Wert: 0,034).

Patienten, die Pruritus am Rücken bejahen, haben signifikant häufiger Pruritus am Bauch (p-Wert: 0,031), verspüren die Pruritusqualität „schmerzhaft“ signifikant öfter (p-Wert: 0,046) und geben signifikant mehr „emotionalen Stress“ als Triggerfaktor an (p-Wert: 0,014).

Patienten, die die Pruritusqualität als „kribbeln“ bezeichnen geben mit einem p-Wert von 0,029 signifikant häufiger den Triggerfaktor „Cremes/Lotionen“ an.

Drei signifikante Unterscheidungen betreffen den Triggerfaktor „Wärme“. Patienten, die dieses Item angekreuzt haben, geben ebenfalls signifikant öfter die Triggerfaktoren emotionalen Stress (p-Wert: 0,004) und Cremes/Lotionen (p-Wert: 0,043) an. Des Weiteren gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Triggerfaktor Wärme und Frage 7.1., also dem Triggerfaktor Außentemperaturwechsel (p-Wert: 0,007).

Frage 6.2. korreliert positiv mit Frage 6.3 (p-Wert: 0,006) und Frage 7.1. (p-Wert: 0,008). Der Triggerfaktor „emotionaler Stress“ wird also signifikant häufig mit dem Triggerfaktor Cremes/Lotionen und Außentemperaturwechsel angegeben.

#### 4.3.5 Validierungsbögen: Differenzierung zwischen den AP Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ (U1) und „keine hämatologische Erkrankung“ (U2)

Im Folgenden werden Differenzen zwischen Patienten mit (U1) und ohne (U2) hämatologischer Erkrankung bezüglich der mitgereichten Validierungsbögen erläutert. Diese sind, wie bereits unter Punkt 3.3 beschrieben, der ItchyQoL Fragebogen, der DLQI Fragebogen und Auszüge aus dem NeuroDerm Fragebogen.

In der folgenden Tabelle werden p-Wert,  $\eta$  und  $\eta^2$  sowie gruppenbezogen die Fallzahl n, Mittelwert (MW) mit Standardabweichung, Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Parameter ItchyQoL, DLQI und der Skalen aus NeuroDerm angegeben. Bezüglich der Pruritusqualität und –Triggerfaktoren aus NeuroDerm werden die Fallzahl und die anteiligen Prozente der Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe für die Ausprägung „ja“ oder „nein“ angegeben.

*Tabelle 14: Validierungsbögen, Differenzierung zwischen den AP Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ und „keine hämatologische Erkrankung“*

<b>Validierungsparameter</b>	<b>hämatologisch Erkrankte (U1) vs nicht hämatologisch Erkrankte (U2)</b>	<b>U1: hämatologisch Erkrankte U2: nicht hämatologisch Erkrankte</b> Fallzahl, Mittelwert, Median, Minimum und Maximum
<b>Itchy QoL</b> Gesamtscore in Punkten	p-Wert: 0,423 $\eta$ : 0,109 $\eta^2$ : 0,012	U1: n= 34; M: 2,7 ± 0,7 M: 2,7; Min: 1,1; Max: 4,5 U2: n= 43; M: 2,5 ± 0,7 M: 2,6; Min: 1,0; Max: 4,0
<b>DLQI</b> Gesamtscore in Punkten	p-Wert: 0,287 $\eta$ : 0,125 $\eta^2$ : 0,016	U1: n= 34; M: 8,7 ± 6,7 M: 7,0; Min: 0; Max: 22 U2: n= 43; M: 7,2 ± 5,6 M: 6,0; Min: 1; Max: 20
<b>Durchschnittliche Pruritusintensität</b> der letzten 4 Wochen auf der <b>VAS</b> (NeuroDerm)	p-Wert: 0,056 $\eta$ : 0,225 $\eta^2$ : 0,051	U1: n= 33; M: 6,2 ± 2,6 M: 6,1; Min: 1,7; Max: 9,6 U2: n= 43; M: 5,1 ± 2,6 M: 5,0; Min: 1,0; Max: 9,7

<b>Maximale Pruritusintensität</b> der letzten 4 Wochen auf der <b>VAS</b> (NeuroDerm)	p-Wert: 0,662 $\eta$ : 0,036 $\eta^2$ : 0,001	U1: n= 33; M: 7,2 $\pm$ 2,3 M: 8,2; Min: 2,2; Max: 9,9 U2: n= 42; M: 7,4 $\pm$ 2,3 M: 8,0; Min: 2,7; Max: 10
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der <b>VAS</b> von 0 - 10 (NeuroDerm)	p-Wert: 0,071 $\eta$ : 0,207 $\eta^2$ : 0,043	U1: n= 31; M: 4,9 $\pm$ 3,0 M: 5,0; Min: 0; Max: 9,8 U2: n= 43; M: 3,6 $\pm$ 3,1 M: 2,9; Min: 0; Max: 9,7
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der <b>NRS</b> von 0 - 3 Punkten (NeuroDerm)	p-Wert: 0,206 $\eta$ : 0,128 $\eta^2$ : 0,016	U1: n= 32; M: 1,6 $\pm$ 0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 U2: n= 42; M: 1,4 $\pm$ 0,8 M: 1,0; Min: 0; Max: 3
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der <b>NRS</b> von 0 - 10 Punkten (NeuroDerm)	p-Wert: 0,103 $\eta$ : 0,162 $\eta^2$ : 0,026	U1: n= 32; M: 4,7 $\pm$ 2,7 M: 5,0; Min: 0; Max: 9 U2: n= 43; M: 3,8 $\pm$ 2,9 M: 3,0; Min: 0; Max: 10
<b>NeuroDerm Parameter zu Qualität und Triggerfaktoren des Pruritus</b>	<b>hämatologisch Erkrankte (U1) vs nicht hämatologisch Erkrankte (U2) p-Wert:</b>	<b>Fallzahl und prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Gruppen</b> <b>U1: n= 34</b> <b>U2: n= 43</b> der Ausprägung „ja“ oder „nein“
Qualität: Brennen	0,259	U1 / ja n= 18 (52,9%) U2 / ja n= 17 (39,5%)
Qualität: Wärmegefühl	0,561	U1 / ja n= 5 (20,9%) U2 / ja n= 9 (14,7%)
Qualität: Stechen	0,814	U1 / ja n= 22 (64,7%) U2 / ja n= 26 (60,5%)
Qualität: Scharf	0,376	U1 / nein n= 33 (97,1%) U2 / nein n= 39 (2,9%)
Qualität: Kältegefühl	1,000	U1 / nein n= 32 (94,1%) U2 / nein n= 41 (95,3%)
Qualität: Kribbeln	0,814	U1 / ja n= 12 (35,3%) U2 / ja n= 17 (39,5%)
Qualität: Schmerzhaft	0,643	U1 / ja n= 16 (47,1%) U2 / ja n= 17 (39,5%)
Qualität: Beißend	0,795	U1 / ja n= 8 (23,5%) U2 / ja n= 12 (27,9%)
Qualität: Streichelnd	1,000	U1 / nein n= 34 (100%) U2 / nein n= 43 (100%)
Qualität: Spitz	1,000	U1 / nein n= 27 (79,4%) U2 / nein n= 35 (81,4%)
Qualität: Bohrend	0,316	U1 / nein n= 31 (91,2%) U2 / nein n= 42 (97,7%)
Qualität: Tief innen	0,398	U1 / ja n= 5 (14,7%) U2 / ja n= 10 (23,3%)

Qualität: Oberflächlich	0,117	U1 / nein n= 26 (76,5%) U2 / nein n= 39 (90,7%)
Qualität: Elektrische Schocks	0,454	U1 / ja n= 5 (14,7%) U2 / ja n= 3 (7,0%)
Qualität: Nadelstiche	1,000	U1 / ja n= 19 (55,9%) U2 / ja n= 23 (53,5%)
Qualität: Ameisenlaufen	0,596	U1 / nein n= 31 (72,1%) U2 / nein n= 27 (79,4%)
Triggerfaktor: Anspannung	0,764	U1 / ja n= 5 (14,7%) U2 / ja n= 8 (18,6%)
Triggerfaktor: Ruhe	1,000	U1 / nein n= 27 (79,4%) U2 / nein n= 35 (81,4%)
Triggerfaktor: Bettwärme	0,491	U1 / ja n= 20 (48,8%) U2 / ja n= 21 (58,8%)
Triggerfaktor: Körperliche Anstrengung	0,586	U1 / ja n= 6 (17,6%) U2 / ja n= 10 (23,3%)
Triggerfaktor: Emotionale Anstrengung	0,586	U1 / ja n= 6 (17,6%) U2 / ja n= 10 (23,3%)
Triggerfaktor: Schwitzen	0,810	U1 / ja n= 23 (67,6%) U2 / ja n= 27 (62,8%)
Triggerfaktor: Berührung	1,000	U1 / ja n= 9 (26,5%) U2 / ja n= 12 (27,9%)
Triggerfaktor: Druck	1,000	U1 / ja n= 4 (11,8%) U2 / ja n= 5 (11,6%)
Triggerfaktor: Kratzen	0,622	U1 / nein n= 9 (26,5%) U2 / nein n= 14 (32,6%)
Triggerfaktor: Reiben der Haut	1,000	U1 / ja n= 9 (26,5%) U2 / ja n= 11 (25,6%)
Triggerfaktor: Enge Kleidung	0,350	U1 / ja n= 11 (32,4%) U2 / ja n= 19 (44,2%)

Fast signifikant mit einem p-Wert von 0,056 ist die Durchschnittliche Pruritusintensität der VAS bezüglich der letzten vier Wochen. Hämatologische Patienten haben im Durchschnitt einen Wert von  $6,2 \pm 2,6$  angekreuzt; Patienten ohne hämatologische Erkrankung einen Wert von  $5,1 \pm 2,6$ . Eta zeigt mit  $\eta = 0,225$  einen nahezu großen Zusammenhang und durch ein Eta Quadrat von  $\eta^2 = 0,051$  werden 5,1% der Gesamtvarianz der beiden Variablen erklärt.

Auch auf der Skala der Pruritusintensität heute geben die hämatologischen Patienten fast signifikant (p-Wert: 0,071) einen höheren Wert (Mittelwert:  $4,9 \pm 3,0$ ) an als die nicht hämatologischen Patienten (Mittelwert:  $3,6 \pm 3,1$ ). Bei diesen beiden Variablen erklärt Eta Quadrat eine Varianz 4,3%.

Generell ist der Trend erkennbar, dass die hämatologisch erkrankten Patienten, wenn auch nicht signifikant, höhere Pruritusintensitäten angeben als nicht hämatologische Patienten. Dies ist sowohl an den Mittelwerten bei ItchyQoL, DLQI, VAS durchschnittlich, VAS heute als auch bei den beiden Rating Skalen ersichtlich.

Bezüglich der Pruritusqualität und Triggerfaktoren gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen.

#### **4.3.6 Validierungsbögen: Differenzierung zwischen Untersuchungs- (U; mit AP) und Kontrollgruppe (K; ohne AP)**

Im Folgenden werden Differenzen zwischen Patienten der Untersuchungs- (U; mit AP) und Kontrollgruppe (K; ohne AP) bezüglich der mitgereichten Validierungsbögen erläutert, wie bereits unter Kapitel 4.3.5 erläutert.

Auch in der folgenden Tabelle werden p-Wert,  $\eta$  und  $\eta^2$  sowie gruppenbezogen die Fallzahl n, Mittelwert (MW) mit Standardabweichung, Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Parameter ItchyQoL, DLQI und der Skalen aus NeuroDerm angegeben. Bezüglich der Pruritusqualität und –Triggerfaktoren aus NeuroDerm werden die Fallzahl und die anteiligen Prozente der Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe für die Ausprägung „ja“ oder „nein“ angegeben.

Tabelle 15: Validierungsparameter aus ItchyQoL, DLQI und NeuroDerm, Differenzen zwischen Untersuchungs- (U; mit AP) vs. Kontrollgruppe (K; ohne AP)

Validierungsparameter	Untersuchungsgruppe mit AP (U) vs. Kontrollgruppe ohne AP (K)	U: Untersuchungsgruppe K: Kontrollgruppe Fallzahl, Mittelwert, Median, Minimum und Maximum
<b>Itchy QoL</b> Gesamtscore in Punkten	p-Wert: 0,197 $\eta$ : 0,135 $\eta^2$ : 0,018	U: n= 77; MW: 2,6 ± 0,7 M: 2,60; Min: 1,0; Max: 4,5 K: n= 49; MW: 2,8 ± 0,6 M: 2,60; Min: 1,5; Max: 4,0
<b>DLQI</b> Gesamtscore in Punkten	p-Wert: 0,767 $\eta$ : 0,002 $\eta^2$ : 0,000	U: n= 77; MW: 7,9 ± 6,0 M: 7,00; Min: 0; Max: 24 K: n= 49; MW: 7,8 ± 5,6 M: 7,00; Min: 1; Max: 27
<b>Durchschnittliche Pruritusintensität</b> der letzten 4 Wochen auf der VAS (NeuroDerm)	p-Wert: 0,102 $\eta$ : 0,145 $\eta^2$ : 0,021	U: n= 76; MW: 5,6 ± 2,5 M: 5,50; Min: 1,0; Max: 9,7 K: n= 50; MW: 4,8 ± 2,8 M: 4,80; Min: 0,7; Max: 9,7
<b>Maximale Pruritusintensität</b> der letzten 4 Wochen auf der VAS von 0 - 10 (NeuroDerm)	p-Wert: <b>0,019*</b> $\eta$ : 0,216 $\eta^2$ : 0,047	<b>U: n= 75; MW: 7,3 ± 2,3</b> <b>M: 8,00; Min: 2,2; Max: 10,0</b> <b>K: n= 50; MW: 6,1 ± 2,9</b> <b>M: 7,45; Min: 0,8; Max: 10,0</b>
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der VAS von 0 - 10 (NeuroDerm)	p-Wert: 0,434 $\eta$ : 0,094 $\eta^2$ : 0,009	U: n= 74; MW: 4,2 ± 3,1 M: 3,75; Min: 0,0; Max: 9,8 K: n= 50; MW: 3,6 ± 2,6 M: 3,25; Min: 0,0; Max: 9,6
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der NRS von 0 - 3 Punkten (NeuroDerm)	p-Wert: 0,204 $\eta$ : 0,115 $\eta^2$ : 0,013	U: n= 74; MW: 1,5 ± 0,8 M: 2,0; Min: 0; Max: 3 K: n= 49; MW: 1,3 ± 0,7 M: 1,0; Min: 0; Max: 3
<b>Pruritusintensität heute</b> der letzten 24 Stunden auf der NRS von 0 - 10 Punkten (NeuroDerm)	p-Wert: 0,551 $\eta$ : 0,068 $\eta^2$ : 0,005	U: n= 75; MW: 4,2 ± 2,9 M: 4,0; Min: 0; Max: 10 K: n= 50; MW: 3,8 ± 2,3 M: 3,50; Min: 0; Max: 8
<b>NeuroDerm Parameter zu Qualität und Triggerfaktoren des Pruritus</b>	<b>Untersuchungsgruppe mit AP (U) vs. Kontrollgruppe ohne AP (K)</b> <b>p-Wert</b>	<b>Fallzahl und prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Gruppen</b> <b>U: n= 77</b> <b>K: n= 50</b> der Ausprägung „ja“ oder „nein“
Qualität: Brennen	0,716	U / ja n= 35 (45,5%) K / ja n= 25 (50,0%)
Qualität: Wärmegefühl	<b>0,015*</b>	<b>U / ja n= 14 (18,2%)</b> <b>K / ja n= 19 (38,0%)</b>
Qualität: Stechen	0,018*	U / ja n= 48 (62,3%) K / ja n= 20 (40,0%)



Qualität: Scharf	0,703	U / ja n= 5 (6,5%) K / ja n= 2 (4,0%)
Qualität: Kältegefühl	1,000	U / ja n= 4 (5,2%) K / ja n= 2 (4,0%)
Qualität: Kibbeln	0,711	U / ja n= 29 (37,7%) K / ja n= 21 (42,0%)
Qualität: Schmerzhaft	0,356	U / ja n= 33 (42,9%) K / ja n= 17 (34,0%)
Qualität: Beißen	0,388	U / ja n= 20 (26,0%) K / ja n= 9 (18,0%)
Qualität: Streicheln	0,394	U / ja n= 0 (0,0%) K / ja n= 1 (2,0%)
Qualität: Spitz	0,213	U / ja n= 15 (19,5%) K / ja n= 5 (10,0%)
Qualität: Bohren	0,315	U / ja n= 4 (5,2%) K / ja n= 5 (10,0%)
Qualität: Tief innen	0,213	U / ja n= 15 (19,5%) K / ja n= 5 (10,0%)
Qualität: Oberflächlich	0,632	U / ja n= 12 (15,6%) K / ja n= 10 (20,0%)
Qualität: Elektrische Schocks	0,087	U / ja n= 8 (10,4%) K / ja n= 1 (2,0%)
Qualität: Nadelstiche	<b>&lt;0,001***</b>	<b>U / ja n= 42 (54,5%)</b> <b>K / ja n= 10 (20,0%)</b>
Qualität: Ameisenlaufen	0,180	U / ja n= 19 (24,7%) K / ja n= 7 (14,0%)
Triggerfaktor: Anspannung	0,054	U / ja n= 13 (16,9%) K / ja n= 16 (32,0%)
Triggerfaktor: Ruhe	0,286	U / ja n= 15 (19,4%) K / ja n= 14 (32,0%)
Triggerfaktor: Bettwärme	<b>0,028*</b>	<b>U / ja n= 41 (53,2%)</b> <b>K / ja n= 16 (32,0%)</b>
Triggerfaktor: Körperliche Anstrengung	0,292	U / ja n= 16 (20,8%) K / ja n= 15 (30,0%)
Triggerfaktor: Emotionale Anstrengung	0,522	U / ja n= 16 (20,8%) K / ja n= 13 (26,0%)
Triggerfaktor: Schwitzen	0,850	U / ja n= 50 (64,9%) K / ja n= 31 (62,0%)
Triggerfaktor: Berührung	0,085	U / ja n= 21 (27,3%) K / ja n= 7 (14,0%)
Triggerfaktor: Druck	0,595	U / ja n= 9 (11,7%) K / ja n= 8 (16,0%)
Triggerfaktor: Kratzen	0,005**	U / nein n= 54 (70,1%) K / nein n= 22 (44,0%)

Triggerfaktor: Reiben der Haut	0,424	U / ja n= 20 (26,0%) K / ja n= 17 (34,0%)
Triggerfaktor: Enge Kleidung	1,000	U / ja n= 30 (39,0%) K / ja n= 19 (38,0%)

Die erste signifikante Unterscheidung zwischen der Untersuchungs- (U) und Kontrollgruppe (K) findet sich bei der VAS bezüglich der maximalen Pruritusintensität der letzten vier Wochen (p-Wert: 0,019). Patienten der Untersuchungsgruppe mit AP geben auf der VAS durchschnittlich einen Wert von  $7,3 \pm 2,3$  an; die Kontrollgruppe ohne AP einen Wert von  $6,1 \pm 2,9$ . Eta zeigt mit  $\eta = 0,216$  einen nahezu großen Effekt. Eta Quadrat ( $\eta^2$ : 0,047) kann 4,7% der gemeinsamen Varianz der Variablen erklären.

Des Weiteren kann die Qualität „Wärmegefühl“ bei einem p- Wert von 0,015 signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden. Hier geben 18,2% der AP Patienten und 38,0% der Patienten ohne AP an, diese Qualität zu verspüren. 48 Patienten der Untersuchungsgruppe geben an, die Qualität „Stechen“ zu erleben, während es bei der Kontrollgruppe nur 14 Probanden sind (p-Wert: 0,018). Auch die Qualität „Nadelstiche“ wird signifikant häufiger (p-Wert < 0,001) von den Patienten der Untersuchungsgruppe (54,5%) als von den Probanden der Kontrollgruppe angegeben (20,0%). 53,2% der Untersuchungsgruppe gaben als Triggerfaktor „Bettwärme“ an, während dies nur 32,0% der Kontrollgruppe ebenfalls aussagen (p-Wert: 0,028). Als ein weiterer Triggerfaktor kann das „Kratzen“ signifikant zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe unterscheiden (p- Wert: 0,005). Dabei sagen 70,1% der Patienten der Untersuchungsgruppe, dass Kratzen kein Triggerfaktor für weiteren Pruritus darstelle; Patienten der Kontrollgruppe hingegen verneinen die Frage in 44,0%.

Fast signifikant ist der Triggerfaktor „Anspannung“ (p-Wert: 0,054). Hier geben die Patienten der Kontrollgruppe signifikant häufiger an, dieses Phänomen zu verspüren als die der Untersuchungsgruppe.

Zwischen den AP Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ (U1) und „keine hämatologische Erkrankung“ (U2) liegen lediglich fast signifikante Ergebnisse vor, wie die folgende Tabelle zeigt.

#### **4.3.7 Hypothesenüberprüfung**

*„APKurz kann zwischen AP bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung und nicht-hämatologischer Erkrankung unterscheiden (diskriminante Validität)“*

Die erste Haupthypothese kann bestätigt werden. Wie bei der konkurrenten Validierung unter Punkt 4.3.2. zu finden, kann Frage 3 und Frage 4.3. zwischen Patienten mit hämatologischer Erkrankung und ohne hämatologischer Erkrankung unterscheiden. Dabei gilt, hält der Pruritus länger als 30 Minuten an so liegt wahrscheinlich eine hämatologische Erkrankung vor (p-Wert: 0,010). Gibt der Patient keinen Pruritus am Bauch an, so liegt wahrscheinlich keine hämatologische Erkrankung vor (p-Wert: 0,050).

*„APKurz kann zwischen AP-Patienten und anderen Pruritus Patienten differenzieren (diskriminante Validität)“*

Über die erste Frage des APKurz Fragebogens kann eine Unterscheidung zwischen AP Patienten und nicht AP Patienten signifikant erfolgen, wie unter Punkt 4.5. beschrieben. Die Sensitivität von APKurz beträgt 0,96 und die Spezifität beträgt 0,99, was eine sehr gute Fähigkeit widerspiegelt, AP Patienten und nicht AP Patienten unterscheiden zu können.

*„Der APKurz kann zwischen den AP-Subgruppen „Hämatologische Erkrankung“, „Sorbitintoleranz“ und „Andere“ differenzieren (differentielle Validität)“*

Wie in der konkurrenten Validierung unter Punkt 4.3.2. beschrieben, kann APKurz durch Frage 3 signifikant zwischen den Untergruppen hämatologische Erkrankung, Sorbitintoleranz und Unklar/ Andere unterscheiden. Geben Patienten einen Pruritus

länger als 30 Minuten an, so ist es wahrscheinlich, dass eine hämatologische Erkrankung vorliegt (p-Wert: 0,006). Ein Trend ist bei Frage 4.3. erkennbar. Wenn Patienten Pruritus am Bauch angeben, ist es wahrscheinlicher, dass der Patient zur Subgruppe hämatologische Erkrankung gehört als zur Subgruppe Sorbitintoleranz bzw. Unklar/ Andere (p-Wert:0,059).

*„Die klinische Diagnose „Aquagener Pruritus“ durch den behandelnden Arzt (Fremdeinschätzung auf Arztbogen) korreliert deutlich positiv mit den Ergebnissen (Eigeneinschätzung, Item 1) von APKurz (Übereinstimmungsvalidität)“*

Wie unter Punkt 4.5. beschrieben, beträgt die Sensitivität von APKurz 0,95 und die Spezifität 0,99. Eigeneinschätzung und Fremdeinschätzung korrelieren also deutlich positiv miteinander.

*„APKurz korreliert positiv mit dem Pruritusfragebogen NeuroDerm (konvergente Validität)“*

Diese Hypothese kann nur teilweise bestätigt werden. Die Daten der AP Patienten zeigen im Gegensatz zu den nicht AP Patienten Korrelationen lediglich bezüglich der maximalen Pruritusintensität der letzten vier Wochen auf der VAS von 0 – 10 Punkten. Auch die Pruritusqualität „Wärme“, „Stechen“ und „Nadelstiche“ und die Triggerfaktoren „Bettwärme“ und „Kratzen“ zeigen eine positive Korrelation zur Untersuchungsgruppe mit AP.

*„Die AP- Untergruppe „Hämatologische Erkrankung“ hat eine signifikant stärker eingeschränkte Lebensqualität als die Untergruppen „Sorbitintoleranz“ und „Andere“ “*

Die Hypothese kann nicht bestätigt werden. Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Untergruppe hämatologische Erkrankung und erhöhten Werten des DLQI Indexes, siehe Kapitel 4.10. Jedoch ist ein Trend erkennbar, denn der DLQI Mittelwert von hämatologischen Patienten ist deutlich höher als der von nicht hämatologischen

Patienten, ohne signifikant zu sein. Daher sollte die Hypothese nicht als widerlegt angesehen werden.

*„Der ItchyQoL Score weicht bei der Gruppe „Hämatologische Erkrankung“ signifikant von den anderen Gruppen ab“*

Auch diese Hypothese kann nicht bestätigt werden, wie unter Punkt 4.10. beschrieben. Ebenfalls kann ein Trend gedeutet werden, der zeigt, dass hämatologische Patienten einen höheren durchschnittlichen ItchyQoL Wert aufweisen als nicht hämatologische Patienten, ohne signifikant zu sein. Auch hier kann die These folglich nicht vollkommen widerlegt werden.

*„Die AP- Subgruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Pruritusintensität (NeuroDerm; ungerichtete Nullhypothese)“*

Auch diese Hypothese kann weder bestätigt, noch vollkommen widerlegt werden. Da auch hier keine Signifikanzen vorliegen, jedoch ein deutlicher Trend erkennbar ist, da VAS durchschnittlich, VAS heute und beide NRS Skalen deutlich höhere Werte bei hämatologischen Patienten annehmen. Die Werte von VAS durchschnittlich und VAS heute sind fast signifikant.

*„Die Untersuchungsgruppe (mit AP) hat eine deutlich eingeschränkere Lebensqualität (DLQI) und eine höhere Pruritusintensität (NeuroDerm) als die Kontrollgruppe (ohne AP)“*

Lediglich die maximale Pruritusintensität der letzten vier Wochen ist bei der Untersuchungsgruppe signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Signifikanzen bezüglich des DLQI Wertes konnten nicht festgestellt werden. Die Hypothese muss somit partiell widerlegt werden.

#### **4.4 Überprüfung der Sensitivität und Spezifität von APKurz**

74 Patienten der Untersuchungsgruppe gaben an, bei Kontakt mit Wasser einen Pruritus zu verspüren. Aus dem Arztbogen war erkenntlich, dass 77 Patienten einen AP aufweisen. Es gibt also 74 richtig positive Antworten. Die 50 Probanden der Kontrollgruppe geben richtig negativ an, nicht unter AP zu leiden. Dementsprechend gibt es keine falsch positiven Ergebnisse. Die Sensitivität von APKurz beträgt 0,96; die Spezifität beträgt 0,99. Der Chi Quadrat Test ergibt bei einem Wert von 115,14 eine Signifikanz von  $p < 0,001$  und ist somit hoch signifikant. Die Odds Ratio beträgt 21498,57 und das relative Risiko 14,42. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 1 und der negativ prädiktive Wert bei 0,935.

#### **4.5 Differentielle Betrachtung der Blutwerte und Korrelationen zu APKurz**

Die Parameter des Arztbogens werden zur Unterscheidung zwischen den AP-Subgruppen hämatologische Erkrankung (U1) und keine hämatologische Erkrankung (U2) genutzt. Des Weiteren werden Korrelationen zwischen den Blutwerten und den Items aus APKurz hergestellt.

##### **4.5.1 Blutparameter: Differenzierung zwischen den AP Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ (U1) und „keine hämatologische Erkrankung“ (U2)**

In der folgenden Tabelle werden Differenzen der Blutparameter zwischen den AP Subgruppen hämatologische Erkrankung (U1) und keine hämatologische Erkrankung (U2) dargestellt. Es werden die Fallanzahl und der p-Wert angegeben. Des Weiteren werden gruppenbezogene Werte für den Mittelwert (MW) mit Standardabweichung, Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max) angegeben.

Tabelle 16: Blutparameter im Vergleich zwischen AP- Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ (U1) und „keine hämatologische Erkrankung“ (U2)

Blutparameter	hämatologische Erkrankung (U1) vs. keine hämatologische Erkrankung (U2) p-Wert, Fallzahl und prozentualer Anteil an Gesamtzahl der Gruppe
Erythrozyten in Mio./ $\mu$ l	<p><b>p= 0,001**</b>  <b>U1: n= 31; MW: 5,74 <math>\pm</math> 1,47</b>  <b>M: 5,80; Min: 2,50; Max: 8,72</b>  <b>U2: n= 43; MW: 4,82 <math>\pm</math> 0,34</b>  <b>M: 4,87; Min: 4,16; Max: 5,70</b></p>
Retikulozyten in /1000 Erythrozyten	<p>p= 0,060 (zu geringe Fallzahl)  U1: n= 2; MW: 125,3 <math>\pm</math> 55,90  M: 125,30; Min: 85,30 ; Max: 164,80  U2: n= 4; MW: 17,43 <math>\pm</math> 15,55  M: 10,0; Min: 9,00; Max: 40,70</p>
Leukozyten in Tsd./ $\mu$ l	<p><b>p &lt; 0,001***</b>  <b>U1: n= 31; MW: 13,44 <math>\pm</math> 7,72</b>  <b>M: 10,13; Min: 3,50; Max: 39,79</b>  <b>U2: n= 42; MW: 6,39 <math>\pm</math> 1,47</b>  <b>M: 6,43; Min: 3,90; Max: 10,90</b></p>
Thrombozyten in Tsd./ $\mu$ l	<p><b>p &lt; 0,001***</b>  <b>U1: n= 31; MW: 390,74 <math>\pm</math> 148,00</b>  <b>M: 388,00; Min: 142,00; Max: 849,00</b>  <b>U2: n= 43; MW: 243,44 <math>\pm</math> 53,76</b>  <b>M: 123,00; Min: 142,00; Max: 365,00</b></p>
Hämoglobin in g/dl	<p>p= 0,349  U1: n= 31; MW: 13,90 <math>\pm</math> 1,84  M: 13,80; Min: 10,20; Max: 17,40  U2: n= 43; MW: 14,32 <math>\pm</math> 1,09  M: 14,20; Min: 12,40; Max: 17,00</p>
Hämatokrit in %	<p>p= 0,116  U1: n= 31; MW: 44,20 <math>\pm</math> 6,23  M: 44,10; Min: 32,50; Max: 57,30  U2: n= 43; MW: 42,42 <math>\pm</math> 2,93  M: 42,30; Min: 37,50; Max: 49,70</p>
Granulozyten als Anteil im Blut	<p>P= 0,121 (zu geringe Fallzahl)  U1: n= 2; MW: 74,75 <math>\pm</math> 10,25  M: 74,75; Min: 67,50; Max: 82,00  U2: n= 2; MW: 4,05 <math>\pm</math> 0,92  M: 4,05; Min: 3,40; Max: 4,70</p>

Neutrophile in %	<p>p &lt; 0,001***</p> <p>U1: n= 30; MW: 76,44 ± 10,77 M: 78,15; Min: 53,60; Max: 94,00</p> <p>U2: n= 40; MW: 57,51 ± 9,29 M: 60,95; Min: 39,80; Max: 74,30</p>
Eosinophile in %	<p>p= 0,870</p> <p>U1: n= 29; MW: 2,25 ± 1,60 M: 1,80; Min: 0,10; Max: 5,80</p> <p>U2: n= 42; MW: 2,38 ± 2,34 M: 1,60; Min: 0,40; Max: 14,30</p>
Basophile in %	<p><b>p= 0,001**</b></p> <p><b>U1: n= 29; MW: 1,15 ± 0,80</b> <b>M: 1,00; Min: 0,20; Max: 3,70</b></p> <p><b>U2: n= 42; MW: 0,55 ± 0,28</b> <b>M: 0,50; Min: 0,10; Max: 1,20</b></p>
Monozyten in %	<p>p &lt; 0,001***</p> <p>U1: n= 31; MW: 5,10 ± 3,44 M: 4,60; Min: 0,60; Max: 20,00</p> <p>U2: n= 41; MW: 7,2 ± 2,22 M: 7,30; Min: 0,40; Max: 12,10</p>
Lymphozyten in %	<p>p &lt; 0,001***</p> <p>U1: n= 31; MW: 14,80 ± 8,72 M: 14,10; Min: 3,00; Max: 36,30</p> <p>U2: n= 42; MW: 31,15 ± 10,03 M: 29,70; Min: 1,30; Max: 45,50</p>
Tryptase in µg/l	<p>p= 0,065</p> <p>U1: n= 19; MW: 6,20 ± 5,76 M: 4,70; Min: 1,60; Max: 28,00</p> <p>U2: n= 38; MW: 4,02 ± 1,89 M: 3,65; Min: 1,40; Max: 12,30</p>
Quick- Wert in %	<p><b>p= 0,001**</b></p> <p><b>U1: n= 25; MW: 75,06 ± 29,84</b> <b>M: 89,00; Min: 6,40; Max: 105,00</b></p> <p><b>U2: n= 33; MW: 97,60 ± 8,02</b> <b>M: 95,00; Min: 82,00; Max: 116,00</b></p>
partielle Thromboplastinzeit in Sek	<p>p &lt; 0,001***</p> <p>U1: n= 25; MW: 35,60 ± 8,62 M: 33,00; Min: 27,00; Max: 59,00</p> <p>U2: n= 33; MW: 27,97 ± 5,46 M: 29,00; Min: 1,00; Max: 34,00</p>
Natrium in mmol/l	<p>p= 0,010*</p> <p>U1: n= 30; MW: 140,47 ± 2,46 M: 141,00; Min: 136,00; Max: 145,00</p> <p>U2: n= 40; MW: 142,00 ± 1,88 M: 142,00; Min: 138,00; Max: 145,00</p>



Kalium in mmol/l	p < 0,001*** U1: n= 30; MW: 4,74 ± 0,42 M: 4,65; Min: 4,10; Max: 5,50 U2: n= 40; MW: 4,31 ± 0,42 M: 4,20; Min: 3,70; Max: 5,60
Bilirubin in mg/dl	p= 0,313 U1: n= 29; MW: 1,12 ± 2,76 M: 0,60; Min: 0,20; Max: 15,40 U2: n= 39; MW: 0,57 ± 0,22 M: 0,500; Min: 0,30; Max: 1,50
Kreatinin in mg/dl	p= 0,088 U1: n= 28; MW: 0,88 ± 0,21 M: 0,90; Min: 0,50; Max: 1,40 U2: n= 42; MW: 0,79 ± 0,16 M: 0,750; Min: 0,60; Max: 1,20
Harnstoff in mg/dl	p= 0,171 U1: n= 24; MW: 18,25 ± 4,95 M: 18,50; Min: 11,00; Max: 29,00 U2: n= 39; MW: 17,13 ± 6,69 M: 16,00; Min: 6,00; Max: 38,00
GOT in U/l	<b>p= 0,037*</b> <b>U1: n= 28; MW: 35,54 ± 33,07</b> <b>M: 27,50; Min: 18,00; Max: 197,00</b> <b>U2: n= 39; MW: 26,06 ± 6,79</b> <b>M: 24,00; Min: 18,00; Max: 50,00</b>
GPT in U/l	p= 0,918 U1: n= 30; MW: 34,67 ± 31,96 M: 25,00; Min: 11,00; Max: 174,00 U2: n= 42; MW: 29,81 ± 15,63 M: 25,00; Min: 12,00; Max: 76,00
GGT in U/l	<b>p= 0,007**</b> <b>U1: n= 29; MW: 84,62 ± 150,06</b> <b>M: 36,00; Min: 13,00; Max: 681,00</b> <b>U2: n= 41; MW: 27,61 ± 18,07</b> <b>M: 22,00; Min: 7,00; Max: 79,00</b>
LDH in U/l	<b>p &lt; 0,001***</b> <b>U1: n= 29; MW: 292,53 ± 155,61</b> <b>M: 256,00; Min: 19,50; Max: 849,00</b> <b>U2: n= 40; MW: 176,35 ± 40,33</b> <b>M: 170,00; Min: 99,00; Max: 332,00</b>
Gesamt IgE in kU/l	p= 0,261 U1: n= 22; MW: 123,53 ± 186,25 M: 56,90; Min: 1,90; Max: 747,00 U2: n= 42; MW: 95,89 ± 188,84 M: 29,30; Min: 3,22; Max: 907,00

Ferritin in µg/l	<p><b>p= 0,001**</b></p> <p><b>U1: n= 24; MW: 59,14 ± 93,18</b></p> <p><b>M: 14,15; Min: 6,00; Max: 352,00</b></p> <p><b>U2: n= 40; MW: 102,80 ± 89,00</b></p> <p><b>M: 70,00; Min: 8,00; Max: 360,00</b></p>
CRP in mg/l	<p>p= 0,148</p> <p>U1: n= 28; MW: 4,14 ± 11,30</p> <p>M: 0,50; Min: 0,50; Max: 47,10</p> <p>U2: n= 37; MW: 0,87 ± 089</p> <p>M: 0,50; Min: 0,50; Max: 4,20</p>

Zwischen hämatologisch erkrankten und nicht hämatologisch erkrankten Patienten weisen viele Blutparameter eine signifikante Differenz auf.

Die Erythrozytenzahl in Mio./µl ist bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung bei einem Mittelwert von  $5,74 \pm 1,5$  Mio./µl hoch signifikant höher (p-Wert: 0,001) als bei Patienten ohne hämatologische Erkrankung (Mittelwert:  $4,82 \pm 0,3$  Mio./µl). Hämatologische Patienten weisen einen deutlich niedrigeren minimalen Wert von 2,50 Mio./µl bei einem deutlich höheren maximalen Wert von 8,72 Mio./µl auf. Dies führt zu einer deutlich größeren Spannweite von 6,22. Auch der Median ist mit 5,80 Mio./µl sichtbar höher als bei nicht hämatologisch Erkrankten (Median: 4,87 Mio./µl; Minimum: 4,16 Mio./µl; Maximum: 5,70 Mio./µl). Die Erythrozytenzahl der hämatologisch erkrankten Patienten befindet sich oberhalb des Referenzbereiches des Zentrallabors der Uniklinik Münster von 4,44 – 5,61 Mio./µl.

Auch die Leukozytenzahl in Tsd./µl zeigt höchst signifikant bei einem p-Wert von  $< 0,001$  einen größeren Wert bei hämatologischen Patienten (Mittelwert:  $13,44 \pm 7,7$  Tsd./µl) als bei nicht hämatologischen Patienten (Mittelwert:  $6,39 \pm 1,5$  Tsd./µl). Auch die Leukozytenwerte der hämatologischen Patienten befinden sich oberhalb des Referenzbereiches des Zentrallabors (3,91 – 10,9 Tsd./µl)

Ebenso deutlich verhält es sich mit den Thrombozytenwerten in Tsd./µl. Hämatologische Patienten zeigen einen Mittelwert von  $390,74 \pm 148,0$  Tsd./µl während nicht

hämatologische Patienten einen Mittelwert von  $243,44 \pm 53,8$  Tsd./ $\mu\text{l}$  aufweisen. Mit einem p-Wert  $< 0,001$  ist auch dieses Ergebnis höchst signifikant. Auch die Thrombozytenwerte der hämatologischen Patienten liegen deutlich oberhalb des Referenzbereiches (166 – 308 Tsd./ $\mu\text{l}$ ).

Unterschiede bezüglich der Blutparameter zwischen der Untersuchungsgruppe- (U) und Kontrollgruppe (K) finden sich im Anhang in Dokument 8.

#### 4.5.2 Zusammenhänge zwischen APKurz Items und Blutparametern

Im Folgenden wurde getestet, ob signifikante Zusammenhänge zwischen Blutwerten und Beantwortung der APKurz Items vorliegen. Es werden die Fallanzahl und der p-Wert angegeben. Des Weiteren werden gruppenbezogene Werte für den Mittelwert (MW) mit Standardabweichung, Median (M), Minimum (Min) und Maximum (Max) angegeben.

Auffällig sind viele signifikante Zusammenhänge zwischen Blutwerten und den Fragen 3 und 4.3. Im Folgenden sind die Signifikanzen bezüglich Item 3 aufgeführt.

*Tabelle 17: Zusammenhänge zwischen Item 3 des APKurz Bogens und Blutparametern*

<b>Blutwerte</b>	<b>Frage 3:</b> Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an? signifikante Ergebnisse
Erythrozyten in Mio./ $\mu\text{l}$	p= 0,047* <30 Min: n= 43; MW: $4,89 \pm 0,75$ M: 4,90; Min: 2,50; Max: 7,30 >30 Min: n= 31; MW: $5,64 \pm 1,31$ M: 5,00; Min: 3,70; Max: 8,72
Leukozyten in Tsd./ $\mu\text{l}$	p= 0,002** <30 Min: n= 42; MW: $8,04 \pm 4,73$ ; M: 6,63; Min: 3,50; Max: 24,59 >30 Min: n= 31; MW: $11,21 \pm 7,45$ M: 8,60; Min: 5,50; Max: 39,79
Thrombozyten in Tsd./ $\mu\text{l}$	p < 0,001*** <30 Min: n= 43; MW: $263,66 \pm 94,20$ M: 241,00; Min: 142,00; Max: 633,00 >30 Min: n= 31; MW: $363,16 \pm 143,42$ M: 323,20; Min: 214,00; Max: 849,00

Neutrophile in %	p= 0,007** <30 Min: n= 40; MW: 61,84 ±14,54 M: 58,85; Min: 40,90; Max: 94,00 >30 Min: n= 30; MW: 70,67 ±10,66 M: 70,85; Min: 39,80; Max: 90,00
Basophile in %	p= 0,046* <30 Min: n= 41; MW: 0,68 ± 0,51 M: 0,600; Min: 0,10; Max: 2,60 >30 Min: n= 30; MW: 0,96 ± 0,80 M: 0,650; Min: 0,30; Max: 3,70
Monozyten in %	p= 0,026* <30 Min: n= 41; MW: 7,01 ± 3,11 M: 3,60; Min: 2,50; Max: 20,00 >30 Min: n= 31; MW: 5,35 ± 2,54 M: 5,40; Min: 0,40; Max: 11,50
Lymphozyten in %	p= 0,004** <30 Min: n= 42; MW: 27,77 ±12,96 M: 28,05; Min: 1,30; Max: 43,60 >30 Min: n= 31; MW: 19,38 ±10,06 M: 20,70; Min: 2,20; Max: 45,50

Die Erythrozytenzahl in Mio/ $\mu$ l ist bei Patienten, die Pruritus länger als 30 Minuten verspüren (Mittelwert: 5,64 ± 1,3 Mio/ $\mu$ l), signifikant höher (p-Wert: 0,047) als bei Patienten, deren Pruritus weniger als 30 Minuten andauert (Mittelwert: 4,89 ± 0,8)

Auch die Leukozyten in Tsd./ $\mu$ l sind bei Patienten mit Pruritus > 30 Minuten (Mittelwert: 11,21 ± 7,4 Tsd./ $\mu$ l) signifikant höher (p-Wert: 0,002) als bei Patienten mit Pruritus < 30 Minuten (Mittelwert: 8,04 ± 4,7 Tsd./ $\mu$ l).

Ebenso verhält es sich mit den Thrombozyten in Tsd./ $\mu$ l. Bei einem p-Wert von < 0,001 haben Patienten mit Pruritus > 30 Minuten im Durchschnitt einen Thrombozytenzahl von 363,16 ± 143,4 Tsd./ $\mu$ l und Patienten mit Pruritus < 30 Minuten einen Wert von 263,66 ± 4,7 Tsd./ $\mu$ l.

Auch die Basophilen Granulozyten sind bei länger anhaltendem Pruritus deutlich erhöht (p-Wert: 0,046). Monozyten und Lymphozyten hingegen sind bei Patienten mit Pruritus < 30 Minuten signifikant höher (p-Werte: 0,026; 0,004).

Die nächste Tabelle stellt Signifikanten bezüglich Item 4.3. und Blutparametern dar.

*Tabelle 18: Zusammenhänge zwischen Item 4.3. und Blutparametern*

<b>Blutwerte</b>	<b>Frage 4.3: Lokalisation des Juckreizes am Bauch; Signifikante Ergebnisse</b>
Leukozyten in tsd./ $\mu$ l	p= 0,034* nein: n= 17; MW: 6,41 $\pm$ 1,93 M: 6,66; Min: 3,50; Max: 9,75 ja: n= 24; MW: 10,73 $\pm$ 6,89 M: 7,45; Min: 3,93; Max: 29,84
Neutrophile %	p = 0,026* nein: n= 16; MW: 59,10 $\pm$ 11,65 M: 58,75; Min: 39,80; Max: 79,90 ja: n= 23; MW: 70,29 $\pm$ 15,20 M: 70,90; Min: 46,10; Max: 94,00
Basophile %	p= 0,043* nein: n= 17; MW: 0,53 $\pm$ 0,36 M: 0,50; Min: 0,10; Max: 1,40 ja: n= 22; MW: 0,95 $\pm$ 0,83 M: 0,60; Min: 0,20; Max: 3,70
Monozyten %	p = 0,008** nein: n= 17; MW: 7,31 $\pm$ 2,28 M: 7,20; Min: 4,00; Max: 12,10 ja: n= 22; MW: 4,95 $\pm$ 2,59 M: 5,20; Min: 0,60; Max: 11,00
Lymphozyten %	p = 0,018* nein: n= 17; MW: 30,57 $\pm$ 10,15 M: 29,90; Min: 9,00; Max: 45,50 ja: n= 23; MW: 19,96 $\pm$ 14,24 M: 19,80; Min: 1,30; Max: 43,40
Harnstoff in mg/dl	p= 0,009** nein: n= 15; MW: 14,2 $\pm$ 5,16 M: 14,00; Min: 6,00; Max: 29,00 ja: n= 20; MW: 18,65 $\pm$ 5,54 M: 18,00; Min: 11,00; Max: 33,00
GPT in U/l	p= 0,001** nein: n= 17; MW: 21,24 $\pm$ 7,27 M: 20,00; Min: 13,00; Max: 41,00 ja: n= 23; MW: 37,61 $\pm$ 19,62 M: 31,00; Min: 11,00; Max: 87,00

GGT in U/l	p= 0,005** nein: n= 17; MW: 23,41 ± 13,51 M: 20,00; Min: 10,00; Max: 68,00 ja: n= 23; MW: 68,04 ± 136,69 M: 36,00; Min: 7,00; Max: 681,00
LDH in U/l	p =0,006** nein: n= 17; MW: 179,65 ± 70,74 M: 163,00; Min: 119,00; Max: 406,00 ja: n= 22; MW: 269,77 ± 171,01 M: 225,00; Min: 135,00; Max: 849,00
Gesamt IgE in kU/l	p= 0,024* nein: n= 14; MW: 25,26 ± 23,69 M: 18,90; Min: 3,20; Max: 89,00 ja: n= 21; MW: 116,19 ± 201,25 M: 46,00; Min: 2,00; Max: 907,00

Patienten, die eine Lokalisation des Pruritus am Bauch bejahen, haben eine signifikant höhere Leukozytenzahl in Tsd./ $\mu$ l (p-Wert: 0,034). Im Durchschnitt haben diese Patienten einen Leukozytenwert von  $10,73 \pm 6,9$  Tsd./ $\mu$ l; Patienten, die Pruritus am Bauch verneinen, haben einen Durchschnittswert von  $6,41 \pm 1,9$  Tsd./ $\mu$ l. Zusätzlich sind Neutrophile Granulozyten und Basophile Granulozyten ebenfalls bei Patienten mit Pruritus am Bauch signifikant erhöht (p-Wert: 0,026; p-Wert: 0,043).

#### 4.6 Therapie

Im folgenden Abschnitt wird die Therapie der Patienten mit AP und der Probanden ohne AP deskriptiv beschrieben.

##### 4.6.1 Untersuchungsgruppe (Patienten mit AP)

41 der 77 Patienten mit AP erhalten eine medikamentöse Therapie. Bei der Therapie wird meist eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Präparaten und Maßnahmen angewandt. 21 Patienten (51,2%) werden mit einer Monotherapie mittels eines alleinigen Präparates therapiert, 20 Patienten (48,8%) werden mit einer Kombinationstherapie behandelt.

Tabelle 19: Überblick zur medikamentösen Therapie der Patienten mit und ohne AP

Therapie	Untersuchungsgruppe Patienten mit AP	Kontrollgruppe Probanden ohne AP
Anzahl der medikamentös therapierten Patienten	41 von 77 (53,2%)	42 von 50 (84%)
Monotherapie	21 von 41 (51,2%)	16 von 42 (38,1%)
Kombinationstherapie	20 von 41 (48,8%)	26 von 42 (61,9%)
Verbesserung des Pruritus unter der Therapie	34 von 41 (82,9%)	39 von 42 (92,3%)

Die verabreichten Medikamente der Patienten mit AP können in sechs verschiedene Präparatgruppen nach Wirkstoffen unterteilt werden, wie im Folgenden tabellarisch dargestellt.

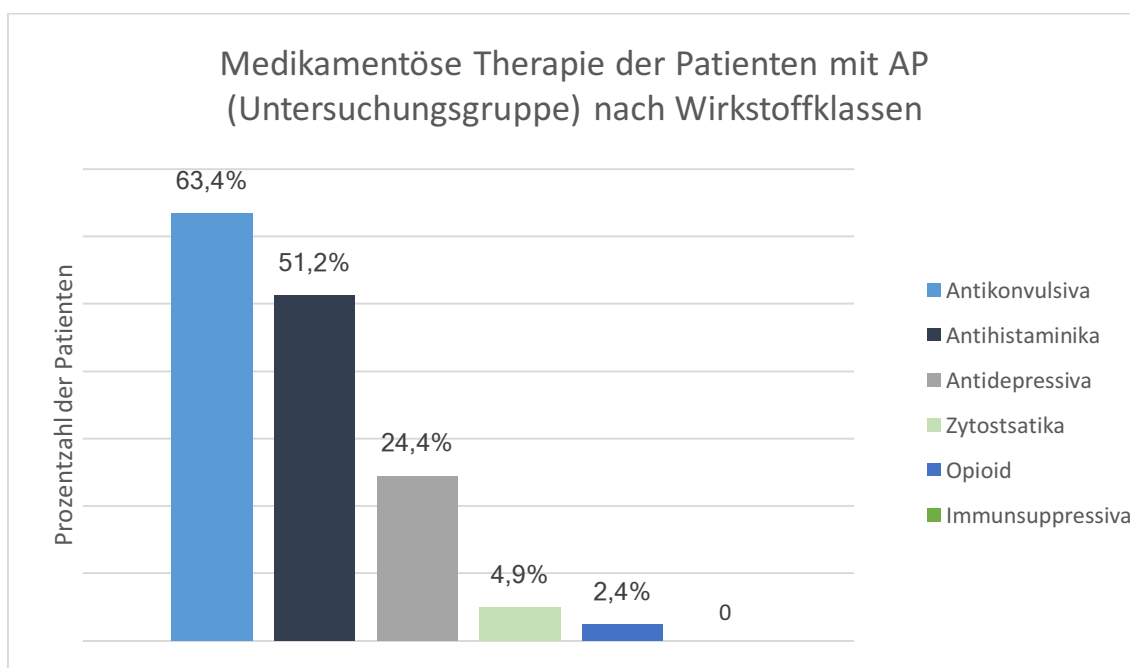


Abbildung 9: Medikamentöse Therapie der Patienten mit AP: Verabreichte Substanzklassen in Anzahl der Patienten in %

Verabreicht werden vornehmlich die großen Gruppen der Antikonvulsiva (26 Patienten; Einnahme von: Pregabalin, Gabapentin), Antihistaminika (21 Patienten; Einnahme von: Desloratadin, Loratadin, Ceterizin, Levoceterizin, Atarax, Fexofenadin, Clemastin und

Rupatadin), Antidepressiva (zehn Patienten; Einnahme von: Amitriptylin, Paroxetin, Fluvoxamin, Mirtazepin, Sertalin), zytostatische Medikamente (zwei Patienten; Einnahme von: Hydroxycarbamid) und Opiode (ein Patient; Einnahme von Tilidin). Ein Patient hält eine Sorbitdiät ein. Vier Patienten erhalten zusätzlich eine topische Therapie. Hierzu werden die Polaneth Creme, ureahaltige Creme, Propranolol topisch und UV-Therapie angegeben. 34 der 41 (82,9%) Patienten verspüren eine Verbesserung unter der Therapie.

#### 4.6.2 Kontrollgruppe (Probanden ohne AP)

42 der 50 Probanden ohne AP erhalten eine medikamentöse Therapie. Von diesen erhalten 16 (38,1%) eine Monotherapie mittels einem Medikament und 26 (61,9%) eine Kombinationstherapie, die sich aus mindestens zwei Präparaten zusammensetzt. Als Maximum werden fünf Präparate simultan verabreicht.

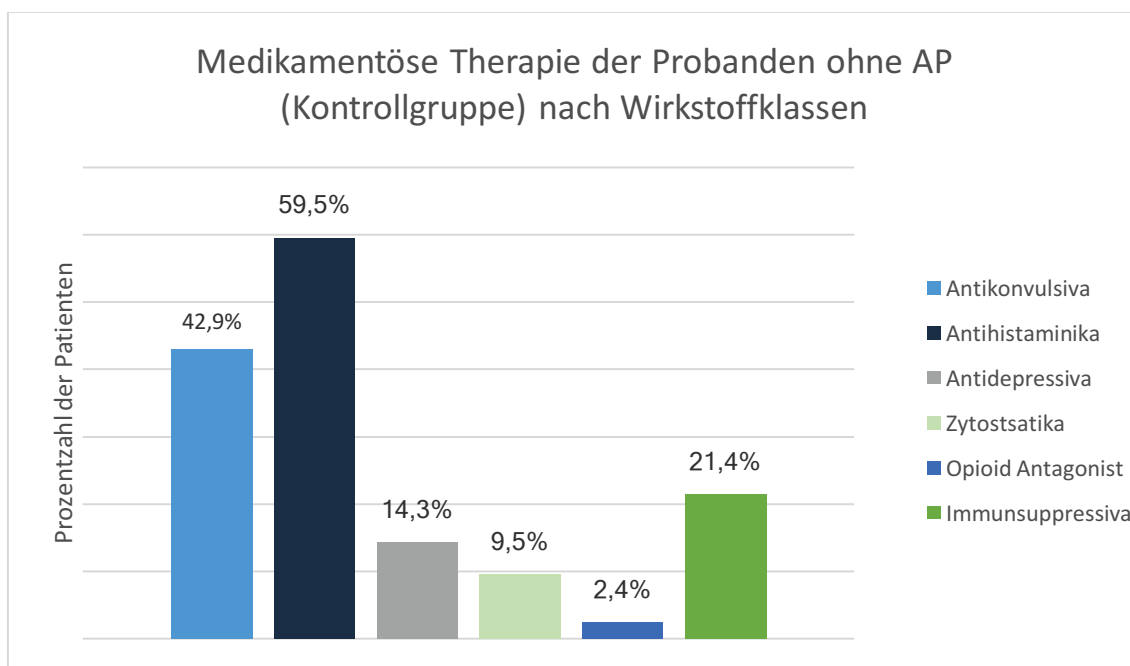


Abbildung 10: Medikamentöse Therapie der Probanden ohne AP: Verabreichte Substanzklassen in Anzahl der Patienten in %



Zusätzlich zu den bereits genannten Wirkstoffen der Antihistaminika (25 Probanden), Antikonvulsiva (18 Probanden) und Antidepressiva (sechs Probanden) erhalten die Probanden zusätzliche Präparate aus den Gruppen der Immunsuppressiva (neun Probanden; Einnahme von: Cyclosporin), zytostatische Medikamente (vier Probanden, Einnahme von: Folsäureantagonist Methotrexat) und Opioid Antagonisten (ein Patient; Einnahme von: Naloxon, Naltrexon). Bei zwölf Probanden wird eine topische Therapie angegeben. Hier wurden Ecural Salbe, Elidel Creme, Nerisone Creme, Advantan Creme, Triclosan Creme, Protopic Salbe und das Qutenza Pflaster angegeben. Bei 39 der 42 Probanden (92,3%) hat sich der Pruritus unter der Therapie verbessert.

#### 4.7 Entwickeln eines Diagnostik Scores

Nach der Validierung soll ein diagnostikfähiger Score mithilfe von prozentualen Wahrscheinlichkeiten und Risikobewertung der einzelnen Items entwickelt werden. Dieser hat zum Ziel, das Vorhandensein oder nicht Vorhandensein einer hämatologischen Erkrankung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorherzusagen.

Die Tabelle im Folgenden zeigt die prozentualen Wahrscheinlichkeiten für die Ausprägungen der APKurz Items von hämatologisch erkrankten und nicht hämatologisch erkrankten Patienten.

*Tabelle 20: Prozentuale Wahrscheinlichkeiten der APKurz Item Ausprägung*

<b>APKurz Item</b>	<b>hämatologische Erkrankung (U1)</b> Fallzahl und Prozentzahl	<b>keine hämatologische Erkrankung (U2)</b> Fallzahl und Prozentzahl
1. Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?	ja: n= 33 (97,1%) nein: n= 1 (2,9%)	ja: n= 41 (95,3%) nein: n= 2 (4,7%)
_ Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	ja: n= 22 (68,8%) nein: n= 10 (31,3%)	ja: n= 33 (80,5%) nein: n= 8 (19,5%)
2. Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Pruritus?	ja: n= 22 (68,8%) nein: n= 10 (31,3%)	ja: n= 35 (83,3%) nein: n= 7 (16,7%)

Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?	ja: n= 8 (29,6%) nein: n= 1 (70,4%)	ja: n= 11 (26,8%) nein: n= 30 (73,2%)
3. Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	ja: n= 20 (58,8%) nein: n= 14 (41,2%)	ja: n= 12 (27,9%) nein: n= 31 (72,1%)
4. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	ja: n= 17 (54,8%) nein: n= 14 (45,2%)	ja: n= 17 (41,5%) nein: n= 24 (58,8%)
_am Rücken	ja: n= 10 (62,5%) nein: n= 6 (37,5%)	ja: n= 14 (51,9%) nein: n= 13 (48,1%)
_am Bauch	ja: n= 12 (80,0%) nein: n= 3 (20,0%)	ja: n= 12 (46,2%) nein: n= 2 (53,8%)
_am Hals	ja: n= 5 (31,3%) nein: n= 11 (68,8%)	ja: n= 6 (24,0%) nein: n= 19 (76,0%)
5. Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _kribbeln	ja: n= 18 (66,7%) nein: n= 9 (33,3%)	ja: n= 30 (73,2%) nein: n= 11 (26,8%)
_schmerzhaft	ja: n= 21 (75,0%) nein: n= 7 (25,0%)	ja: n= 25 (59,5%) nein: n= 17 (40,5%)
_tief innen	ja: n= 10 (40,0%) nein: n= 15 (60,0%)	ja: n= 16 (40,0%) nein: n= 24 (60,0%)
6. Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	ja: n= 17 (54,8%) nein: n= 14 (45,2%)	ja: n= 29 (70,7%) nein: n= 12 (29,3%)
_nach emotionalem Stress?	ja: n= 10 (34,5%) nein: n= 19 (65,5%)	ja: n= 18 (45,0%) nein: n= 22 (55,0%)
_nach Benutzung von Lotionen/Cremes?	ja: n= 15 (53,6%) nein: n= 13 (46,4%)	ja: n= 19 (44,2%) nein: n= 24 (55,8%)
7. Haben Sie bei Außen-temperaturwechsel Jucken?	ja: n= 15 (44,1%) nein: n= 19 (55,9%)	ja: n= 21 (48,8%) nein: n= 22 (51,2%)
_ Falls ja, beim Außen-temperaturwechsel von:	ja: n= 6 (40,0%)	ja: n= 6 (40,0%) ja: n= 8 (40,0%)
_warm nach kalt		
_kalt nach warm	ja: n= 9 (60,0%)	ja: n= 8 (40,0%)
_beides	ja: n= 0 (0,0%)	ja: n= 4 (20,0%)
8. Vermeiden Sie Wasserkontakt?	ja: n= 23 (67,6%) nein: n= 11 (32,4%)	ja: n= 27 (64,3%) nein: n= 15 (35,7%)

Aufgrund dieser Werte wurden sechs Fragen identifiziert bei denen es prozentual aussagekräftige Unterschiede zwischen den Ausprägungsmerkmalen der Items von hämatologisch erkrankten und nicht hämatologisch erkrankten Patienten gibt. Für diese Fragen wird das Risiko einer hämatologischen Erkrankung berechnet. Diese sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 21: Risiko für das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung bei den Ausprägungen der Items des APKurz

Frage APKurz	Odds- Ratio Für das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung (U1) bei der Ausprägung des linksstehenden Items	95%- Konfidenzintervall
1.2 Tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	Ja / <b>0,5</b>	[0,6 - 5,5]
3. Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	> 30 Min. / <b>3,7</b>	[1,4 – 9,6]
4.1. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? <u>  </u> überall	Ja / <b>1,7</b>	[0,7 – 4,4]
4.3. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? <u>  </u> am Bauch	Ja / <b>4,7</b>	[1,1 – 20,5]
5.2. Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? <u>  </u> schmerzhaft	Ja / <b>2,0</b>	[0,7 – 5,9]
6.1. Tritt das Jucken auch auf? <u>  </u> bei Wärme?	Ja / <b>0,5</b>	[0,7 – 5,3]

Wenn spontaner Pruritus bejaht wird, so ist das Risiko der AP Subgruppe hämatologische Erkrankung anzugehören, 0,5- fach, also halb so groß als bei Bejahung der Frage. Tritt der Pruritus länger als 30 Minuten auf, so ist die Chance einer hämatologischen Erkrankung 3,7- fach erhöht. Tritt der Pruritus überall am Körper auf, so ist das Risiko einer hämatologischen Erkrankung 1,7- fach. Die größte Risikoerhöhung stellt ein vorhandener Pruritus am Bauch dar. Hierbei ist das Risiko 4,7- fach erhöht.

Bejaht der Patient die Pruritusqualität schmerzhaft, so ist die Chance der Subgruppe hämatologische Erkrankung anzugehören 2,0- fach erhöht. Wenn der Patient angibt, dass Wärme ein Triggerfaktor des Pruritus darstellt, ist das Risiko ebenfalls 0,5- fach erhöht.

Aus diesen Angaben wird nun die Punktevergabe für den neuen, diagnostischen Score gebildet. Der Score wird nur bei den Patienten errechnet, die den APKurz Bogen vollständig ausgefüllt haben (U1: n= 18, U2: n= 34), da sonst falsch niedrige Werte den Score verfälschen könnten.

Wird Frage 1.2. bejaht, werden 0,5 Punkte addiert; wird die Pruritusdauer mit „> 30 Minuten“ beantwortet, werden 16 Punkte hinzuaddiert; wird Pruritus „überall“ bejaht, werden 1,5 Punkte addiert; gibt der Patient Pruritus „am Bauch“ an, so werden 10 Punkte hinzugefügt; bejaht der Patient die Qualität „schmerzhaft“, werden 2 Punkte addiert; wird der Triggerfaktor „Wärme“ bejaht so wird, wie zu Beginn 0,5 Punkte addiert.

Die Werte richten sich, gerundet, nach der Risikoerhöhung/ Odds Ratio für eine hämatologische Erkrankung.

Da die Pruritusdauer und Lokalisation am Bauch signifikant zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen Patienten unterscheiden können, wurde der Faktor bei diesen Items nochmals erhöht (Dauer > 30 Minuten: \* 16; Lokalisation überall: \*10).

Bei der Frage nach der Dauer des Pruritus wurde die Odds Ratio von gerundet 4 Punkten mit 2 multipliziert, da das Quotenverhältnis für hämatologisch zu nicht hämatologischen Patienten bei über 30 Minuten Pruritus bei 2,10 liegt. Da dieses Item hoch signifikant zwischen den Gruppen U1 und U2 unterscheiden kann (konkurrente Validierung: p-Wert: 0,010), wurde die Punktzahl für eine noch aussagekräftigere Gewichtung nochmals mit zwei multipliziert. Dies ergibt einen Faktor von 16 bei der Antwort bei Pruritus mehr als 30 Minuten von Frage 3.

Die Lokalisation am Bauch zeigt bei Bejahung eine Odds Ratio von 4,7 für eine hämatologische Erkrankung. Hier liegt ein Quotenverhältnis von 1,74 von hämatologisch erkrankten zu nicht hämatologisch erkrankten Patienten bei Angabe von Pruritus am Bauch vor. Da dieser Wert geringer ausgeprägt ist als bei Frage 3 und die Unterscheidung zwischen hämatologischen Patienten und nicht hämatologischen Patienten weniger, aber trotzdem signifikant ist (konkurrente Validierung: p-Wert:

0,050), wurden die Werte der Odds Ratio auf 5 aufgerundet und mit dem aufgerundeten Faktor des Quotientenverhältnisses, 2, multipliziert. Bei diesem Item wurde also kein zusätzlicher Gewichtungsfaktor für die signifikante Unterscheidung einbezogen. Dadurch ergibt sich der Multiplikationsfaktor 10 für Frage 5.3.

*Tabelle 22: Punktevergabe für den Diagnostik Score*

<b>APKurz Item</b>	<b>Beantwortung</b>	<b>zu addierende Punktzahl für den Diagnostik Score</b>
1.2 Tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?	Ja	0,5
3. Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?	> 30 Minuten	16
4.1. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _überall	Ja	1,5
4.3. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? _am Bauch	Ja	10
5.2. Wie würden Sie die Qualität des wasser-bedingten Juckreizes am ehesten beschreiben? _schmerzhaft	Ja	2
6.1. Tritt das Jucken auch auf? _bei Wärme?	Ja	0,5

Der Diagnostikscore ist im Folgenden dargestellt:

$$\begin{aligned}
 & [((\text{Frage1.1/j})+0,5) + ((\text{Frage3/>30 Minuten})+16) + ((\text{Frage4.1/j})+1,5) + \\
 & \quad ((\text{Frage4.3./j})+10) + ((\text{Frage5.2/j})+2) + ((\text{Frage6.1/j})+0,5)]
 \end{aligned}$$

Der Diagnostik Score kann minimal den Wert 0 und maximal den Wert 30,5 annehmen.

Die hämatologischen AP Patienten haben im Durchschnitt einen signifikant höheren Diagnostikscore Mittelwert als Patienten ohne hämatologische Erkrankung (p-Wert: 0,010; Mittlerer Rang U1 (mit hämatologischer Erkrankung): 33,86, Mittlerer Rang U2 (ohne hämatologische Erkrankung): 22,60).

*Tabelle 23: Diagnostikscore; Unterschiede zwischen Patienten aus U1 (mit hämatologischer Erkrankung) und U2 (ohne hämatologische Erkrankung)*

<b>Gesamtcore</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>M</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
U1	15,4	10,0	14,5	2,0	29,0
U2	8,5	6,9	4,5	0,0	19,0

Im Anschluss werden drei Wertebereiche unterteilt und Gruppen vergeben. Die erste Gruppe umfasst den Bereich von 0 – 10 Punkten, die zweite Gruppe 11 – 20 Punkte und die dritte Gruppe den Bereich ab 21 Punkte.

Die Gruppen können bezogen auf den Diagnostikscore signifikant zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen Patienten unterscheiden (p-Wert < 0,001).

*Tabelle 24: Diagnostik Score in drei Untergruppen: Kreuztabelle, Fallzahl und prozentualer Anteil innerhalb der AP Subgruppen U1/U2 (oberer Wert) und innerhalb der Diagnostik Score Gruppen 1 – 3 (unterer Wert)*

<b>Diagnostik Score</b>	<b>Gruppe 1 0 – 10 Punkte</b>	<b>Gruppe 2 11 – 19 Punkte</b>	<b>Gruppe 3 Ab 20 Punkte</b>	<b>Gesamt</b>
<b>U1</b> (hämatologisch Erkrankte)	n= 6 33,3% 23,1%	n= 4 22,2% 22,2%	n= 8 44,4% 100%	n= 18 100% 34,6%
<b>U2</b> (nicht hämatologisch Erkrankte)	n= 20 58,8% 76,9%	n= 14 41,2% 77,8%	n= 0 0,0% 0,0%	n= 34 100% 65,4%
<b>Gesamt</b>	n= 26 50,0% 100%	n= 18 34,6% 100%	n= 8 15,4% 100%	n= 52 100% 100%

Diese Verteilung zeigt, dass Gruppe 3 signifikant mehr hämatologische Patienten als nicht hämatologische Patienten beinhaltet. In Gruppe 1 hingegen befinden sich signifikant weniger hämatologische Patienten als nicht hämatologische Patienten. Gruppe 2, ist ein Zwischenbereich, in dem keine konkrete Aussage zu Erkrankungsvorliegen getroffen werden kann. Visuell kann daraus ein diagnostisches Schema entworfen werden.

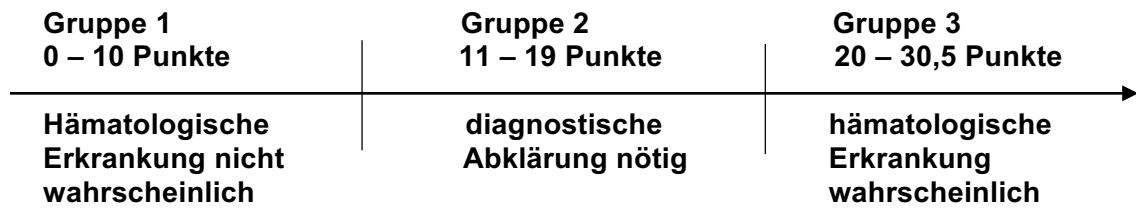


Abbildung 11: Diagnostisches Schema zum Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung je nach Diagnostik Score

Somit ist es tatsächlich möglich eine Einschätzung geben zu können, ob eine hämatologische Erkrankung vorliegt, oder nicht. Insbesondere Gruppe 3 ist hierfür aussagekräftig, da dort 0% der Patienten ohne und 44,4% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung eingestuft sind.

## 5 Diskussion

### 5.1 Demographische Daten

Unser Patientenkollektiv mit AP zeigt, dass etwas mehr Frauen als Männer erkrankt sind. Diese Verteilung ist nahezu identisch in den Arbeiten von Koch aus dem Jahre 2015 (Koch 2015, S. 16-18) und Heitkemper aus dem Jahre 2010 (Heitkemper et al. 2010, S. 798-799) wieder zu finden.

Innerhalb der Gruppe der hämatologisch erkrankten AP Patienten sind Männer und Frauen gleich stark vertreten. Ebendieses beschrieben Siegel und Tauscher (Siegel et al. 2013, S. 665-667).

Das Alter der hämatologisch erkrankten Patienten ist signifikant höher als das Alter der AP Patienten ohne hämatologische Erkrankung. Diese Daten bestätigen wiederum die Ergebnisse von Siegel et al (Siegel et al. 2013, S. 665-667) und Heitkemper (Heitkemper et al. 2010, S. 798-799). Da die PV oftmals während der sechsten Lebensdekade

diagnostiziert wird, passen die Altersangaben zum Krankheitsbild. Die demographischen Werte fügen sich aussagekräftig in die aktuelle Literatur ein.

## **5.2 Validierung von APKurz**

Als Hauptziel der Arbeit soll APKurz validiert werden. „Misst der APKurz Fragebogen das, was er messen soll?“, nämlich die Zugehörigkeit des Patienten zu einer der AP-Subgruppen (mit oder ohne hämatologischer Erkrankung), soll geklärt werden.

Um den Fragebogen zu validieren wurde die Test- Retest Reliabilität getestet. Diese zeigt durchweg gute bis sehr gute Ergebnisse. Besonders hervorzuheben sind die Werte der Fragen, die zwischen den AP Subgruppen unterscheiden können. Hier ist zum einen Frage 3 „Vermeiden Sie Wasserkontakt?“ mit einem aussagekräftigen Cohens Kappa Wert zu nennen. Auch Frage 4.3 „An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf? \_überall“ zeigt einen sehr guten Kappa Wert und besitzt damit die größtmögliche Reproduzierbarkeit zwischen den Zeitpunkten T1 (vor der Behandlung) und T2 (frühestens 60 Minuten nach T1). Auch Frage 8 „Vermeiden Sie Wasserkontakt“, was die Lebensqualität der Patienten oft stark beeinflusst und daher ein wichtiger diagnostischer Parameter ist, hat eine sehr hohe Reliabilität. Insgesamt weisen 14 Fragen eine (fast) vollständige Übereinstimmung (Cohens Kappa 0,810 – 1,000) und lediglich vier Fragen eine beachtliche Übereinstimmung (0,610 - 0,080). Die Items des APKurz zeigen folglich eine ausgezeichnete Übereinstimmung und somit eine hohe Test Retest Reliabilität. Dies zeigt eine sehr positive Übereinstimmungsvalidität.

Lediglich Frage 2.1. „Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Pruritus?“ und Frage 2.2 „Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Pruritus?“ zeigen niedrigere Wert. Die beiden Gegenfragen scheinen nicht ausreichend verstanden worden zu sein und haben dadurch eine geringere Reproduzierbarkeit. Für



den AP haben sie jedoch geringe Relevanz, sodass die Fragen gegebenenfalls gestrichen werden können.

Die dadurch entstandene finale Version von APKurz besteht folglich aus den sieben Fragen:

1) *Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Juckreiz? (ja/nein)*

*\_ Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf? (ja/nein)*

2) *Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?*

*(bis 30 Minuten/ über 30 Minuten)*

3) *An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf?*

*(überall/ am Rücken/ am Bauch/ am Hals)*

4) *Wie würden Sie die Qualität des Juckens beschreiben?*

*(kribbeln/ schmerzhaft/ tief innen)*

5) *Tritt das Jucken auch auf?*

*(bei Wärme/ nach emotionalem Stress/ nach Benutzung von Lotionen/ Cremes)*

6) *Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken? (ja/nein)*

*\_ Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von: warm nach kalt/ kalt nach warm*

7) *Vermeiden Sie Wasserkontakt? (ja/nein)*

Die konkurrente Validierung ist sehr wichtig, um erkennen zu können, ob APKurz zwischen den AP Untergruppen, insbesondere zwischen hämatologisch Erkrankten und nicht hämatologisch Erkrankten, differenzieren kann. Zwei Fragen können signifikant

zwischen den beiden Gruppen unterscheiden. Wenn Patienten die Dauer der Pruritus mit größer als 30 Minuten beschreiben, so weisen diese signifikant häufiger eine hämatologische Erkrankung auf. Ebengleich verhält es sich, wenn Patienten Pruritus am Bauch angeben. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von T. Heitkemper im Jahre 2010 beschrieben (Heitkemper et al. 2010, S. 798-799). Die übrigen Fragen zeigen zum Teil Tendenzen, ohne signifikant zu sein. Der weitere Subgruppenvergleich zeigt, dass die Subgruppen „Sorbitintoleranz“ und „Unklar/Andere“ sich ähnlich verhalten und sich nicht von der Gruppe „keine hämatologische Erkrankung“ abgrenzen lassen können. Eine Aufteilung in die Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ gegen „nicht hämatologische Erkrankung“ ist somit sinnvoller als die Aufteilung in die Gruppen „hämatologische Erkrankung“, „Sorbitintoleranz“ und „Unklar/Andere“. Die Vorarbeit und Fragenauswahl für APKurz implizierte, dass die Mehrzahl der acht Items eine Unterscheidungsfähigkeit besitzt, diese Annahme wurde deutlich geschwächt und auf zwei Items reduziert. Trotz alledem belegt die konkurrente Validierung, dass APKurz zwischen AP Patienten mit und ohne hämatologischer Erkrankung unterscheiden kann. Dies ist ein wichtiger Punkt für die positive Gesamtvalidierung von APKurz.

Durch die konvergente Validierung werden Zusammenhänge zwischen den Items von APKurz und den Validierungsparametern hergestellt. Auch hier finden sich aussagekräftige Ergebnisse wieder. Patienten, deren Pruritus länger als 30 Minuten anhält, haben eine signifikant eingeschränktere Lebensqualität, erkenntlich durch höhere Werte in DLQI und ItchyQoL, und höhere Pruritusintensitäten heute bzw. die letzten 24 Stunden auf der VAS und NRS des NeuroDerm Fragebogens. Patienten, die den Pruritus länger (>30 Minuten) spüren, haben folglich einen stärkeren Pruritus und eine stärker geminderte Lebensqualität. Patienten, die den Pruritus am Bauch verspüren, zeigen ebenfalls eine höhere Pruritusintensität (VAS heute/ letzte 24 Stunden; NeuroDerm) als Patienten, bei denen kein Pruritus am Bauch auftritt.

Des Weiteren haben Patienten, die die Pruritusqualität „schmerzhaft“ angeben, einen deutlich höheren DLQI als Patienten, die den Pruritus nicht als schmerzhaft empfinden. Patienten mit schmerzdem Pruritus haben also eine verminderte Lebensqualität. Ebendies kann bei Patienten beobachtet werden, die Wärme als Triggerfaktor angeben.

Diese Erkenntnisse bilden eine Verknüpfung mit der konkurrenten Validierung. Es gibt also eine Beziehung zwischen dem Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung, dem Auftreten von langanhaltendem Pruritus, Pruritus am Bauch und dem Triggerfaktor Wärme und damit verbundene erhöhte Pruritusintensitäten und verminderte Lebensqualität zu geben. Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse ist, dass hämatologische Patienten stärker von AP betroffen sind als nicht hämatologische Patienten.

Die Inter-Item Validierung zeigt viele interessante Zusammenhänge der Items von APKurz. Beispielsweise korreliert „spontanes Jucken“ positiv mit dem Triggerfaktor „Wärme“. Verspüren die Patienten den Pruritus „überall“, so geben sie häufiger die Qualität „Kribbeln“ an. Patienten, die den Pruritus am Rücken verspüren, geben häufiger die Qualität „schmerzhaft“ und den Triggerfaktor „emotionalen Stress“ an. Dies zeigt, dass die Lokalisation des Pruritus die emotionale Bewertung durchaus beeinflussen könnte. Da Patienten sich nicht mit den Händen am Rücken kratzen können, könnte diese andere emotionale Bewertung entstehen. Die Triggerfaktoren „Wärme“ und „Außentemperaturwechsel“ korrelieren positiv miteinander. Dass ein Außentemperaturwechsel Pruritus hervorrufen kann, ist bereits mehrfach in der Literatur beschrieben worden (Heitkemper et al. 2010, S. 800). Dies kann beispielsweise durch eine starke Temperaturschwankung der umgebenden Luft, aber auch durch das Einsteigen oder Verlassen des Bettes (Kligman 1986, S. 184) ausgelöst werden. Interessant ist, dass die Richtung des Außentemperaturwechsels anscheinend einen Einfluss auf den AP hat. Unsere Ergebnisse zeigen, dass insbesondere warme

Temperaturen oder ein Temperaturwechsel von kalt nach warm AP auslösen. Diese Aussage lässt sich zum Teil mit Literatur belegen (Steinman und Greaves 1985, S. 93), ist jedoch noch wenig untersucht. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bei direktem Wasserkontakt die Wassertemperatur, im Gegensatz zu einem Außentemperaturwechsel, keinen Unterschied bei der Auslösung von AP macht (Heitkemper et al. 2010, S. 801).

Bezüglich der mitgereichten Validierungsbögen kann insbesondere der NeuroDerm Fragebogen Unterscheidungen zwischen Untersuchungs (mit AP)- und Kontrollgruppe (ohne AP) treffen. Die AP Patienten der Untersuchungsgruppe geben im Durchschnitt eine signifikant höhere maximale Pruritusintensität der letzten vier Wochen auf der VAS an. Sehr interessant ist, dass die Untersuchungsgruppe die Qualität des Pruritus mit „Stechen“, „Nadelstiche“ und „elektrische Schocks“ sehr negativ darstellt, wohingegen die Kontrollgruppen den Pruritus mit den Qualitäten „Jucken“ und „Wärmegefühl“ eher weniger unangenehm beschreibt. Diese Ergebnisse differenzieren die Angaben von Siegel aus dem Jahr 2013 (Siegel et al. 2013, S. 665-667), nach denen AP Patienten den Pruritus als „Jucken“, „Kribbeln“, „Stechen“ und „Brennen“ beschreiben. Dort wurden allerdings keine Angaben zu nicht AP Patienten untersucht und verglichen.

Zwischen den AP Untergruppen „hämatologische Erkrankung“ und „keine hämatologische Erkrankung“ gibt es keine signifikanten Unterscheidungen. Jedoch ist der eindeutige Trend erkennbar, dass bei hämatologischen Patienten die Lebensqualität stärker eingeschränkt und die Pruritusintensität höher ist.

Die prospektiv erstellten Hypothesen werden zum Abschluss der Validierung überprüft und die Einsatzfähigkeit des APKurz Fragebogens bewertet.

Die diskriminante Validität zwischen AP Patienten mit und ohne hämatologischer Erkrankung kann bestätigt werden. Insbesondere Frage 3 „Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?“ und Frage 4.3. „An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf?“ können signifikant zwischen den Subgruppen unterscheiden. Die anderen Fragen zeigen keine signifikanten Unterschiede.

APKurz kann ebenfalls zwischen AP Patienten und anderen Pruritus Patienten differenzieren.

Zusätzlich kann APKurz zwischen den Subgruppen „hämatologische Erkrankung“, „Sorbitintoleranz“ und „Unklar/ Andere“ unterscheiden.

Die Übereinstimmungsvalidität bezüglich der Eigen- und Fremddiagnose AP ist vorhanden. APKurz zeigt eine ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität.

Die Hypothese, dass APKurz deutlich positiv mit dem Pruritusfragebogen NeuroDerm korreliert, kann nur teilweise bestätigt werden, da nur einige Parameter signifikante Zusammenhänge aufzeigen.

Die Nebenhypothese, dass die AP Untergruppe „hämatologische Erkrankung“ eine signifikant stärker eingeschränkte Lebensqualität als die Untergruppen „Sorbitintoleranz“ und „Unklar/ Andere“ hat, kann nicht mit signifikanten Ergebnissen belegt werden, obwohl ein Trend zur Bestätigung der Aussage in den Werten erkennbar ist.

Auch der ItchyQoL Wert der AP Untergruppe „hämatologische Erkrankung“ weicht nicht signifikant von denen der anderen Untergruppen ab.

Unterscheidungen bezüglich der Pruritusintensität der AP Subgruppen (ungerichtete Nullhypothese) können nicht nachgewiesen werden, somit kann die Nullhypothese nicht widerlegt werden.

Die Patienten der Untersuchungsgruppe mit AP zeigt lediglich in einem NeuroDerm Parameter eine höhere Pruritusintensität als die Kontrollgruppe ohne AP. Auch diese Nebenhypothese kann nicht bestätigt werden.

Insgesamt werden die Nebenhypothesen nicht oder nur teilweise bestätigt, die wichtigen Haupthypothesen hingegen zeigen deutlich positivere Ergebnisse; denn APKurz kann zwischen AP Patienten und nicht AP Patienten sowie zwischen den AP Subgruppen U1 (mit hämatologischer Erkrankung) und U2 (ohne hämatologische Erkrankung) unterscheiden. Dies steuert einen wichtigen Teil zur Gesamtvalidierung von APKurz bei. Deshalb ist diese als insgesamt positiv zu bewerten.

### **5.3 Arztbogen Parameter: Therapie und Blutwerte**

Der Therapievergleich zwischen Patienten mit und ohne AP zeigt wesentliche Ergebnisse. Wie auch Siegel und Tauscher beschreiben (Siegel et al. 2013, S. 665–669), erhalten erstaunlich wenig Patienten mit AP und hämatologischer Erkrankung eine prurituspezifische Therapie. Diese Aussage können wir nach der Auswertung ebenfalls bekräftigen, da die Patienten der Untersuchungsgruppe mit AP signifikant weniger Therapie erhalten als die Probanden der Kontrollgruppe. Zusätzlich ist in der aktuellen Literatur beschrieben, dass der AP ein sehr schwer zu behandelndes Phänomen ist. Unsere Daten belegen dies ebenfalls und zeigen, dass die AP Patienten der Untersuchungsgruppe weniger Verbesserung des Pruritus durch eine Therapie verspüren als die Probanden der Kontrollgruppe.

Die Medikation des Pruritus der AP Patienten umfasst hauptsächlich die Wirkstoffgruppen der Antihistaminika, Antikonvulsiva und Antidepressiva. AP Patienten bekommen verglichen mit der Kontrollgruppe prozentual weniger Antihistaminika, mehr Antikonvulsiva und mehr Antidepressiva. Dies ist ein interessanter Fakt, der die Aussagen von z.B. Diehn, Tefferi (Diehn und Tefferi 2001) und Kümler (Kümler et al.

2008) bestätigt, dass AP oftmals besser mit SSRI's statt mit Antihistaminika behandelt werden kann. Diese klinischen Aussagen könnten das noch nicht ausreichend nachgewiesene Serotonin- abhängige Pathogenese Model des AP's stützen.

Ebenfalls sehr interessant ist der Vergleich der Blutwerte zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen AP Patienten. Wie erwartet zeigen die Patienten mit hämatologischer Erkrankung hoch signifikant erhöhte Erythrozyten-, Leukozyten-, und Thrombozytenwerte. Alle drei Werte liegen zum Teil deutlich oberhalb des Referenzbereiches. Besonders interessant sind die Erythrozytenwerte, die meist als erster Parameter von der PV beeinflusst werden. Neben dem signifikant erhöhten Mittelwert fällt eine extrem große Spannweite zwischen den Werten auf, die mehr als vierfach größer ist als die Spannweite der Erythrozytenwerte der nicht hämatologisch erkrankten AP Patienten. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass einige Patienten eine Therapie gegen die hämatologische Erkrankung erhalten und einige nicht. Beispielsweise würde eine zytoreduktive Therapie die extrem niedrigen Erythrozytenwerte erklären können. Wirft man einen genaueren Blick in die Patientendaten, so bestätigt sich diese Vermutung. Erstaunlicher Weise erhalten auch einige Patienten mit sehr hohen Erythrozytenwerten neben blutverdünnenden Maßnahmen auch zytoreduktive Medikamente wie Interferon und Hydroxycarbamid, weisen aber trotzdem sehr hohe Erythrozytenwerte auf.

Laut der aktuellen Literatur, z.B. der Leitlinie der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) zur PV werden als Diagnostikkriterium erhöhte Hämoglobinwerte herangezogen (Eva Lengfelder, Gabriela M. Baerlocher, Heinz Gisslinger, Martin Grieshammer, Petro E. Petrides 2014). Trotz der hohen Erythrozytenwerte zeigen die Patienten mit hämatologischer Erkrankung Hämoglobinwerte im Referenzbereich; im Durchschnitt ist der Hämoglobinwert sogar leicht niedriger als der Hämoglobinwert der nicht hämatologisch erkrankten Patienten.

Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass durch Therapie der hämatologischen Erkrankung der Hämoglobinwert gesenkt werden konnte. Hohe Hämoglobinwerte über dem Referenzbereich bei Patienten mit PV sind ausschließlich dann vorhanden, wenn keine oder lediglich eine blutverdünnende Therapie erfolgt, was die Annahme bestätigt.

In der Literatur rar beschrieben aber sehr interessant ist, dass sowohl die Lymphozyten als auch die Monozyten bei hämatologisch Erkrankten signifikant verringert sind und unterhalb des Referenzbereichs liegen. Trotz erhöhter Leukozytenwerte sind die Zellen des Immunsystems prozentual sehr gering. Eine interessante Fragestellung ist nun, ob dieses Missverhältnis lediglich auf der stark erhöhten Leukozytenzahl beruht oder ob die Patienten tatsächlich prozentual verminderte Lymphozytenzahlen aufweisen. Somit könnten die Patienten mit hämatologischer Erkrankung ein schwächeres zelluläres Abwehrsystem haben und anfälliger für Infektionen sein. An dieser Stelle kann ein weiterer Parameter, der CRP Wert, zur Hilfe genommen werden, der einen groben Zusammenhang herstellen könnte. Dieser ist zwar nicht signifikant, aber deutlich erhöht bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung. Der CRP Wert ist ein unspezifischer Entzündungsmarker und zeigt somit, dass diese Patienten vermehrt Entzündungsprozesse aufweisen könnten.

Ebenfalls aussagekräftig ist der signifikant verminderte Quick Wert und die erhöhte pTT. Diese Werte spiegeln die blutverdünnende bzw. gerinnungshemmende Therapie bei hämatologisch Erkrankten wieder.

Bedeutungsvoll sind in diesem Kontext Zusammenhänge zwischen den Items des APKurz Fragebogens und Blutparametern. Bemerkenswerter Weise gibt es signifikante Unterschiede der Blutwerte bei einigen Items. Hier spielen wiederum die Dauer des Pruritus und die Lokalisation am Bauch eine entscheidende Rolle. Bei Patienten mit Pruritus länger als 30 Minuten sind die Erythrozyten-, Leukozyten-, und



Thrombozytenwerte signifikant höher als bei Patienten mit Pruritus unter 30 Minuten. Dabei erinnern die Erythrozytenwerte stark an die der Differenzierung zwischen hämatologisch erkrankten und nicht hämatologisch erkrankten Patienten. Auch die Werte der Neutrophilen und Basophilen Granulozyten sind erhöht und sowohl die Lymphozyten-, als auch Monozytenwerte sind vermindert.

Betrachtet man nun die Patienten mit Pruritus am Bauch, so fällt desgleichen auf, dass neben signifikant erhöhten Leukozytenwerten, auch die Neutrophilen und Basophilen Granulozyten erhöht und die Lymphozyten und Monozyten wiederum erniedrigt sind. Des Weiteren sind die GPT, GGT und LDH Werte ebenfalls erhöht. Alle diese Werte verhalten sich analog zu den Werten der hämatologischen und nicht hämatologischen Patienten. Die Blutwerte von Patienten mit langanhaltendem Pruritus und mit Pruritus am Bauch ähneln sich in ihrer Ausprägung stark.

An dieser Stelle kann also ein Bogen gespannt werden, denn es ist ein deutliches, wiederkehrendes Muster erkennbar.

Denn Patienten mit hämatologischer Erkrankung haben deutlich längeren Pruritus und weisen ein bestimmtes „Muster“ in den Blutwerte auf. Patienten die länger Pruritus verspüren zeigen ebendieses Blutbild- Muster, haben eine stärkere Pruritusintensität und eine eingeschränkere Lebensqualität.

Zusätzlich weisen Patienten mit hämatologischer Erkrankung häufiger Pruritus am Bauch auf. Das Blutbild- Muster bei Patienten mit Pruritus am Bauch wiederum ist zum Großteil identisch zu dem Blutbildmuster der Subgruppe „hämatologisch Erkrankung“. Es lässt sich zusammenfassen, dass es eine eindeutige Wechselbeziehung zwischen dem Vorliegen einer hämatologischer Erkrankung, der Dauer des Pruritus, der Lokalisation am Bauch und einem Muster innerhalb der Blutwerte gibt. Ebenfalls mit diesen Werten assoziiert sind eine höhere Pruritusintensität und eine herabgesetzte

Lebensqualität. Der Pruritus Phänotyp lässt also Rückschlüsse auf eine hämatologische Erkrankung zu und wird zusätzlich von signifikanten Blutwerten untermauert.

#### **5.4 Entwickeln eines Diagnostik Scores**

Um einen diagnostikfähigen Score zu entwickeln wurden zusätzlich zu den signifikanten Ergebnissen der konkurrenten Validierung die prozentualen Wahrscheinlichkeiten und das Risiko für eine hämatologische Erkrankung der Items hinzugezogen. Insgesamt ist bei sechs Items das Risiko einer hämatologischen Erkrankung zum Teil deutlich erhöht.

Diese sechs Fragen bilden die Grundlage des Diagnostik Scores. Die Vorarbeit von U. Koch aus dem Jahre 2015 (Koch 2015, S. 29-30) zeigte deutlich mehr Items, die eine hohe prozentuale Differenz bezüglich der Merkmalsausprägung aufwiesen, diese Unterscheidungsfähigkeit können die aktuellen Auswertungen nicht gänzlich bestätigen.

Insbesondere die Pruritusdauer „über 30 Minuten“ und der Pruritus „am Bauch“ erhöhen die Chance einer hämatologischen Erkrankung sehr stark. Die Prurituslokalisation „überall“ und die Qualität „schmerzhaft“ tragen ebenfalls zu einer mäßigen Erhöhung des Risikos bei. Der Triggerfaktor „Wärme“ und Pruritus, der „spontan“ auftritt, hingegen erhöhen das Risiko einer hämatologischen Erkrankung, wenn diese verneint werden. Werden sie bejaht, so ist die Chance nicht hämatologisch erkrankt zu sein erhöht.

Mithilfe eines Punktevergabesystems kann aus diesen Items ein Diagnostik Score errechnet werden. Dieser ist bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung signifikant höher als bei Patienten ohne hämatologische Erkrankung. Die Punktespanne wurde insgesamt in drei Gruppen unterteilt, welche zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen Patienten signifikant unterscheiden können. Somit ist es möglich aufgrund der Gruppenzugehörigkeit eine Aussage zu treffen, ob das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung wahrscheinlich ist oder nicht. Dies könnte ein Hilfsmittel zur Diagnostik bei AP Patienten werden. Als ein erstes Screening kann somit festgestellt

werden, ob ein Patient wahrscheinlich an einer hämatologischen Erkrankung erkrankt ist oder nicht bzw. ob eine weitere Diagnostik nötig ist. Eine frühere Erkennung der hämatologischen Erkrankung kann dadurch ermöglicht werden. Die Einleitung einer Therapie und eine daraus resultierende Regulierung der Blutwerte und in vielen Fällen eine damit einhergehende Verbesserung des AP's wären ein großer Benefit für die betroffenen Patienten.

## **5.5 Fazit**

Schlussendlich kann aufgezeigt werden, dass die abgeschlossene Validierung den APKurz als einsatzfähig einstuft.

Positiv sind die Test- Retest Reliabilität, konvergente Validierung und Inter- Item Validierung hervorzuheben. Etwas kritischer sollte die konkurrente Validierung betrachtet werden. Diese misst die Unterscheidungsfähigkeit des APKurz zwischen hämatologischen erkrankten AP Patienten und nicht hämatologisch erkrankten AP Patienten, also die erste und zentrale Haupthypothese. Wie bereits beschrieben können lediglich zwei der acht Fragen des APKurz signifikant zwischen den beiden Subgruppen unterscheiden. Dieser Sachverhalt ist jedoch deutlich abzumildern, da bei insgesamt sechs Fragen das Risiko einer hämatologischen Erkrankung erhöht ist, unabhängig davon, ob die konkurrente Validierung Signifikanzen ergab.

Die entscheidende Frage: „Misst der APKurz Fragebogen das, was er messen soll?“, nämlich die Zugehörigkeit des Patienten zu einer der AP- Subgruppen, kann also bejaht werden. APKurz ist als positiv zu validieren und kann folglich zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen AP Patienten unterscheiden und wird als einsatzfähig angesehen.

## 5.6 Bedeutung für die Wissenschaft

Wie Siegel und Tauscher im Jahre 2013 in der bisher größten Studie (Siegel et al. 2013, S. 665–669) zu diesem Themengebiet beschreiben, wurde trotz des bekannten Zusammenhangs zwischen dem (zum Teil prämonitorischen) Auftreten von AP bei hämatologischen Erkrankungen nur bei 15,4% der PV Patienten aufgrund des AP's eine weitere Diagnostik eingeleitet. Die Früherkennung bzw. ein Screening auf eine hämatologische Erkrankung ist bei einem fast 70% igem Auftreten von AP bei PV sinnvoll. Da bislang kein Fragebogen vorhanden ist, haben wir nun mit dem APKurz Bogen ein diagnostisches Mittel geschaffen, das genau diese „diagnostische Lücke“ schließt. Nun können AP Patienten auf diese einfache Art mit einem soliden Fragebogen ein „Screening“ durchlaufen und gegebenenfalls schon frühzeitig eine hämatologische Erkrankung erkannt und therapiert werden. Dies ist essenziell für eine frühestmögliche und effiziente Behandlung der Bluterkrankung und geht oftmals mit der Verbesserung des AP's einher.

## 5.7 Ausblick

In einer neuen Version des APKurz sollten Frage 2.1. „Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?“ und Frage 2.2 „Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?“ gestrichen werden, da diese eine nur mäßige Test- Retest Reliabilität aufweist und keine Differenzierungskraft zwischen den Untergruppen besitzt. Eine weitere Veränderung sollte sein, dass bei Frage 7.2., die nach der Art des Außentemperaturwechsels fragt, das Ankreuzen der Antwortmöglichkeit „beides“ neben „von warm nach kalt“ und „von kalt nach warm“ möglich ist bzw. die Anweisung „Mehrfachantworten möglich“ nebenstehend vermerkt ist. Ob der APKurz mit dem Diagnostik Score langfristig einsatzfähig ist muss nun im klinischen Alltag erprobt werden. Der ermittelte Score sollte anfänglich mit den

Patientendiagnosen und Blutwerten abgeglichen werden um Unstimmigkeiten aufzudecken.

Eine weitere Fragestellung, die der klinische Verlauf beantworten wird, ist, ob der Diagnostik Score misst, wie schwer der Patient von AP betroffen ist. Hierfür wäre ein zeitlicher Vergleich sinnvoll, um zu prüfen, ob sich der Diagnostik Score während des Therapieverlaufes gegebenenfalls vermindert. So könnte sich beispielsweise die Dauer des Pruritus bei geeigneter Medikation verkürzen und weniger als 30 Minuten andauern, woraufhin der Diagnostik Score sinken würde. Dies würde darauf schließen, dass die Höhe des Diagnostik Scores mit der Schwere des AP's korreliert. Es ist eine weitere Studie nötig, die diese Fragestellungen überprüft.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abdel-Naser, M. B.; Zaki, M. S.; Mousa, M. H.; Hamed, H.; Rizk, M. S.; Mohamed, H. E.; Habib, M. A. (2007): Cutaneous mononuclear cells and eosinophils are significantly increased after warm water challenge in pruritic areas of polycythemia vera. In: *Journal of Cutaneous Pathology* 34. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2007.00927.x.
- Adams S. J. (1994): Iron deficiency and other hematological causes of generalized pruritus. In: *Itch: Mechanism and Management of Pruritus*, S. 43–50.
- Adamson, J. W.; Fialkow, P. J.; Murphy, S.; Prchal, J. F.; Steinmann, L. (1976): Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. In: *The New England journal of medicine* 295 (17), S. 913–916. DOI: 10.1056/NEJM197610212951702.
- Afifi, .; Aubin, F.; Puzenat, E.; Degouy, A.; Aubrion, D.; Hassam, B.; Humbert, P. (2004): Enquête étiologique d'un prurit sine materia: étude prospective d'une série de 95 patients. In: *La Revue de médecine interne / fondée ... par la Société nationale française de médecine interne* 25 (7), S. 490–493. DOI: 10.1016/j.revmed.2003.12.015.
- Anía B. J.; Suman, Suman V. J.; Sobell, J. L.; Codd, M. B.; Silverstein, M. N.; Melton, L. J. (1994): Trends in the incidence of polycythemia vera among olmsted county, Minnesota residents, 1935–1989. In: *American Journal of Hematology* 47. DOI: 10.1002/ajh.2830470205.
- Baldo, A.; Sammarco, E.; Plaitano, R.; Martinelli, V.; Monfrecola, G. (2002): Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. In: *British Journal of Dermatology* 147 (5), S. 979–981. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04983.x.

Barbui, T.; Thiele, J.; Gisslinger, H.; Finazzi, G.; Carobbio, A.; Rumi, E. et al. (2014): Masked polycythemia Vera (mPV): Results of an international study. In: *American Journal of Hematology* 89. DOI: 10.1002/ajh.23585.

Baxter, E. J.; Scott, L. M.; Campbell, P. J.; East, C.; Fourouclas, N.; Swanton, S. et al. (2005): Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. In: *The Lancet* 365 (9464), S. 1054–1061. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.

Bernhard, J. D. (2005): Itch and pruritus: what are they, and how should itches be classified? In: *Dermatologic Therapy* 18 (4), S. 288–291. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2005.00040.x.

Bircher, A. J. (1988): Aquagenic Pruritus. Water-Induced Activation of Acetylcholinesterase. In: *Arch Dermatol* 124 (1), S. 84. DOI: 10.1001/archderm.1988.01670010048020.

Bircher, A. J. (1990): Water-Induced Itching. In: *Dermatology* 181 (2), S. 83–87. DOI: 10.1159/000247891.

Bortz, J.; Döring, N. (2006): Forschungsmethoden und Evaluation. Für Human- und Sozialwissenschaftler ; mit 87 Tabellen. 4., überarb. Aufl., [Nachdr.]. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl. (Springer-Lehrbuch Bachelor, Master).

Boughton, B. J. (1978): Chronic Myeloproliferative Disorders. Improved Platelet Aggregation following Venesection. In: *Br J Haematol* 39 (4), S. 589–598. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1978.tb03629.x.

Buchanan, J. G.; Ameratunga, R. V.; Hawkins, R. C. W. (1994): Polycythemia Vera And Water-Induced Pruritus, Evidence against mast cell involvement. In: *Pathology* 26 (1), S. 43–45. DOI: 10.1080/00313029400169091.

Campbell, P. J.; Green, A. R. (2006): The myeloproliferative disorders. In: *The New England journal of medicine* 355 (23), S. 2452–2466. DOI: 10.1056/NEJMra063728.

Cohen, J. (1988): Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. Aufl.: Lawrence Erlbaum Associates Inc.

Diehn, F.; Tefferi, A. (2001): Pruritus in polycythaemia vera. Prevalence, laboratory correlates and management. In: *Br J Haematol* 115 (3), S. 619–621. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03161.x.

Du Menage, H. P.; Norris, P. G.; Hawk, J. L. M.; Greaves, M. W. (1993): The efficacy of psoralen photochemotherapy in the treatment of aquagenic pruritus. In: *British Journal of Dermatology* 129 (2), S. 163–165. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03520.x.

Egli, F.; Wieczorek, A.; Niemöller M.; Rhyner K. (1988): [Polycythemia vera: clinical aspects and course in 86 patients]. In: *Schweiz Med Wochenschr* 118 (52), S. 1969–1975.

Eva Lengfelder, Gabriela M. Baerlocher, Heinz Gisslinger, Martin Grieshammer, Petro E. Petrides (2014): Polycythaemia Vera (PV). Leitlinie. Hg. v. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Ferguson, J. E.; August, P. J.; Guy, A. J. (1994): Aquagenic pruritus associated with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. In: *Clin Exp Dermatol* 19 (3), S. 257–258. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01181.x.

Fitzsimons, E. J.: Pruritus of polycythaemia vera: a place for pizotifen? In: *British Medical Journal* 1981 (283), S. 277.

Fjellner, B.; Hägermark, O. (1978): Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. In: *Acta Derm Venereol* 59 (6), S. 505–512.



- Flatz, G.; Howell, J. N.; Doench, J.; Flatz, S. D. (1982): Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany. In: *Hum Genet* 62 (2). DOI: 10.1007/BF00282305.
- Gilbert, H. S.; Warner, R. R. P.; Wassermann, L. R. (1966): A Study of Histamine in Myeloproliferative Disease. In: *Blood* 28 (6), S. 795–806.
- Godfrey, A. L.; Chen, E.; Pagano, F.; Silber, .; Campbell, P. J.; Green, A. R. (2013): Clonal analyses reveal associations of JAK2V617F homozygosity with hematologic features, age and gender in polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: *Haematologica* 98 (5), S. 718–721. DOI: 10.3324/haematol.2012.079129.
- Greaves, M. W.; Black, A. K.; Eady, R. A.; Coutts, A. (1981): Aquagenic pruritus. In: *BMJ* 282 (6281), S. 2008–2010. DOI: 10.1136/bmj.282.6281.2008.
- Grundmann, S. A.; Stratmann, E.; Brehler, R.; Luger, T. A.; Ständer, S. (2011): Lactase deficiency: a potential novel aetiological factor in chronic pruritus of unknown origin. In: *Acta Derm. Venereol.* 91 (6), S. 698–703. DOI: 10.2340/00015555-1150.
- Gruppo Italiano Studio (1995): Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 ears. In: *Ann Intern Med* 123 (9), S. 656–664. DOI: 10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00003.
- Hamilton, D. V.; Gould, D. J. (1985): Generalized pruritus as a presentation of idiopathic haemochromatosis. In: *British Journal of Dermatology* 112. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1985.tb15277.x.
- Handfield-Jones, S. E.; Hills, R. J.; Ive, F. A.; Greaves, M. W. (1993): Aquagenic pruritus associated with juvenile xanthogranuloma. In: *Clin Exp Dermatol* 18 (3), S. 253–255. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1993.tb02180.x.

- Heitkemper, T.; Hofmann, T.; Phan, N. Q.; Ständer, S. (2010): Aquagenic pruritus: associated diseases and clinical pruritus characteristics. In: *J Dtsch Dermatol Ges* 8 (10), S. 797–804. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07463.x.
- Hilgers, R.-D.; Bauer, P.; Scheiber, V. (2007): Einführung in die Medizinische Statistik. Zweite, verbesserte und überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Statistik und ihre Anwendungen). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-33944-1>.
- Hinshelwood, S.; Bench, A. J.; Green, A. R. (1997): Pathogenesis of polycythaemia vera. In: *Blood Reviews* 11 (4), S. 224–232. DOI: 10.1016/S0268-960X(97)90021-7.
- Jahn, S.; Kobyletzki, G. von; Behrens, S.; Röchling, A.; Altmeyer, P.; Kerscher, M. (1997): Erfolgreiche Behandlung des aquagenen Pruritus mit PUVA-Bad-Photochemotherapie. In: *H + G. Zeitschrift für Hautkrankheiten* 72 (11), S. 821–824.
- James, C.; Ugo, V.; Le Couédic, J. P.; Staerk, J.; Delhommeau, F.; Lacout, C. et al. (2005): A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. In: *Nature* 434 (7037), S. 1144. DOI: 10.1038/nature03546.
- Jeanmougin, M.; Rain, J. D.; Najean, . (1996): Efficacy of photochemotherapy on severe pruritis in polycythemia vera. In: *Annals of Hematology* 73 (2), S. 91–93. DOI: 10.1007/s002770050207.
- Jin, X.; Zhao, W.; Kirabo, A.; Park, S. O.; Ho, W. T.; Sayeski, P. P.; Zhao, Z. J. (2014): Elevated Levels of Mast Cells Are Involved in Pruritus Associated with Polycythemia Vera in JAK2V617F Transgenic Mice. In: *J Immunol* 193 (2), S. 477–484. DOI: 10.4049/jimmunol.1301946.
- Khalifa, N.; Singer, C. R. J.; Black, A. K. (2002): Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. In: *Journal of the*

*American Academy of Dermatology* 46 (1), S. 144–145. DOI:  
10.1067/mjd.2001.117391.

Kleyn, C. E.; Lai-Cheong, J. E.; Bell, H. K. (2006): Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. In: *American Journal of Clinical Dermatology* 7 (2), S. 71–84. DOI:  
10.2165/00128071-200607020-00001.

Kligman, A. M. (1986): Water-Induced Itching Without Cutaneous Signs. In: *Arch Dermatol* 122 (2), S. 183. DOI: 10.1001/archderm.1986.01660140073021.

Kluger, N.; Raison-Peyron, N.; Rigole, H.; Bessis, D.; Blanc, F.; Guillot, B. (2007): Generalized pruritus revealing hereditary haemochromatosis. In: *Acta dermatovenereologica* 87 (3), S. 277. DOI: 10.2340/00015555-0223.

Koch, U. (2015): Aquagener Fragebogen: ENTwicklung eines neuen Fragenbogens zur Erfassung von aquagenem Pruritus. Dissertation. Westfälische Wilhelms Universität, Münster. Klinik für Hautkrankheiten.

Koh, M. J. A.; Chong, W. S. (2009): Aquagenic pruritus responding to combined ultraviolet A/narrowband ultraviolet B therapy. In: *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 25 (3), S. 169–170. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00429.x.

Krajnik, M. (2001): Pruritus in advanced internal diseases Pathogenesis and treatment. In: *The Netherlands Journal of Medicine* 58 (1), S. 27–40. DOI: 10.1016/S0300-2977(00)00084-X.

Kralovics, R.; Passamonti, F.; Buser, A. S.; Teo, S. S.; Tiedt, R.; Passweg, J. R. et al. (2005): A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. In: *N. Engl. J. Med.* 352 (17), S. 1779–1790. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.

Kümler, T.; Hedlund D.; Hast R.; Hasselbalch H. C. (2008): [Aquagenic pruritus from polycythaemia vera--treatment with paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor]. In: *Ugeskr Laeger* 170 (38), S. 2981.

Kutti, J.; Ridell, B. (2001): Epidemiology of the myeloproliferative disorders. Essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. In: *Pathologie Biologie* 49 (2), S. 164–166. DOI: 10.1016/S0369-8114(00)00023-7.

Lakens, Daniël (2013): Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. In: *Frontiers in psychology* 4, S. 863. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00863.

Landolfi, R.; Marchioli, R.; Kutti, J.; Gisslinger, H.; Tognoni, G.; Patrono, C.; Barbui, T. (2004): Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. In: *The New England journal of medicine* 350 (2), S. 114–124. DOI: 10.1056/NEJMoa035572.

Lengfelder, E.; Berger, U.; Hehlmann, R. (2000): Interferon  $\alpha$  in the treatment of polycythemia vera. *Annals of Hematology*. In: *Ann Hematol* 79 (3), S. 103–109. DOI: 10.1007/s002770050563.

Logan, R. A.; Fehrer, M. D.; Steinman, H. K. (1984): The prevalence of water-induced itching. In: *Br J Dermatol* 111 (6), S. 734–736. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1984.tb14156.x.

Lotti, T.; Teofoli, P.; Tsampau, D. (1994): Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 30 (2), S. 232–235. DOI: 10.1016/S0190-9622(94)70022-2.

Matterne, U.; Apfelbacher, C. J.; Loerbroks, A.; Schwarzer, T.; Büttner, M.; Ofenloch, R. et al. (2011): Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. In: *Acta dermato-venereologica* 91 (6), S. 674–679. DOI: 10.2340/00015555-1159.

Mayer, H. O. (2013): Interview und schriftliche Befragung. Grundlagen und Methoden empirischer Sozialforschung. 6., überarb. Aufl. München: Oldenbourg

(Sozialwissenschaften 10-2012). Online verfügbar unter <http://www.oldenbourg-link.com/isbn/9783486706918>.

McGrath, J. A.; Greaves, M. W.; Warin, A. P. (1991): Aquagenic pruritus and myelodysplastic syndrome. In: *Am. J. Hematol.* 37 (1), S. 63. DOI: 10.1002/ajh.2830370119.

McMullin, M. F. (2007): A review of the therapeutic agents used in the management of polycythaemia vera. In: *Hematological Oncology* 25 (2), S. 58–65. DOI: 10.1002/hon.809.

Mesa, R. A.; Niblack, J.; Wadleigh, M.; Verstovsek, S.; Camoriano, J.; Barnes, S. et al. (2007): The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs). In: *Cancer* 109 (1), S. 68–76. DOI: 10.1002/cncr.22365.

Muller, E. W.; Wolf, J. Th. M. de; Egger, R.; Wijermans, P. W.; Huijgens, P. C.; Halie, M. R.; Vellenga, E. (1995): Long-term treatment with interferon- $\alpha$ 2b for severe pruritus in patients with polycythaemia vera. In: *British Journal of Haematology* 89 (2), S. 313–318. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb03306.x.

Nestler, J. E. (1983): Hemochromatosis and Pruritus. In: *Ann Intern Med* 98 (6), S. 1026. DOI: 10.7326/0003-4819-98-6-1026\_1.

Newton, J. A.; Singh, A. K.; Greaves, M. W.; Spry, C.J.F. (1990): Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. In: *Br J Dermatol* 122 (1), S. 103–106. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08246.x.

Passamonti, F.; Rumi, E.; Pungolino, E.; Malabarba, L.; Bertazzoni, P.; Valentini, M. et al. (2004): Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: *The American journal of medicine* 117 (10), S. 755–761. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032.

Pieri, L.; Bogani, C.; Guglielmelli, P.; Zingariello, M.; Rana, R. A.; Bartalucci, N. et al. (2009): The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. In: *Haematologica* 94 (11), S. 1537–1545. DOI: 10.3324/haematol.2009.007047.

Potasman I.; Heinrich I.; Bassan H.M. (1990): Aquagenic pruritus: prevalence and clinical characteristics. In: *Isr J Med Sci* 26 (9), S. 499–503.

Ratnavel, R. C.; Burrows, N. P.; Marcus, R. E.; Norris, P. G. (1993): Aquagenic pruritus and acute lymphoblastic leukaemia. In: *British Journal of Dermatology* 129 (3), S. 348–349. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11868.x.

Reimann, S.; Luger, T.; Metze, D. (2000): Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz. In: *Der Hautarzt* 51 (3), S. 164–172. DOI: 10.1007/s001050051014.

Salami, T. A.; Samuel, S. O.; Eze, K. C.; Irekpita, E.; Oziegbe, E.; Momoh, M. O. (2009): Prevalence and characteristics of aquagenic pruritus in a young African population. In: *BMC Dermatol.* 9, S. 4. DOI: 10.1186/1471-5945-9-4.

Salem, H. H.; Weyden, M B Van der; oung, I. F.; Wiley, J. S. (1982): Pruritus and severe iron deficiency in polycythaemia vera. In: *Br Med J (Clin Res Ed)* 285 (6335), S. 91–92. DOI: 10.1136/bmj.285.6335.91.

Samuelsson, J.; Hasselbalch, H.; Bruserud, O.; Temerinac, S.; Brandberg, .; Merup, M. et al. (2006): A phase II trial of pegylated interferon  $\alpha$ -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: *Cancer* 106 (11), S. 2397–2405. DOI: 10.1002/cncr.21900.

Sato S. (1991): Iron deficiency: structural and microchemical changes in hair, nails, and skin. In: *Semin Dermatol* 10 (4), S. 313–319.

- Savin, J. A. (1998): How should we define itching? In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 39 (2), S. 268–269. DOI: 10.1016/S0190-9622(98)70087-8.
- Scott, L. M.; Tong, W.; Levine, R. L.; Scott, M. A.; Stratton, M. R.; Futreal, P. A. et al. (2007): JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. In: *The New England journal of medicine* 356 (5), S. 459–468. DOI: 10.1056/NEJMoa065202.
- Sekar, C. S.; Srinivas, C. R.; Jacob, S. (2011): Aquagenic pruritus: beneath water "lies". In: *Indian J Dermatol* 56 (4), S. 446–447. DOI: 10.4103/0019-5154.84734.
- Shelley, W. (1970): Post-wetness (aquagenic) pruritus. In: *Journal of the American Medical Association* (212), S. 1385.
- Siegel, F. P.; Petrides, P. E. (2008): Congenital and acquired polycythemias. In: *Dtsch Arztebl Int* 105 (4), S. 62–68. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0062.
- Siegel, F. P.; Tauscher, J.; Petrides, P. E. (2013): Aquagenic pruritus in polycythemia vera: Characteristics and influence on quality of life in 441 patients. In: *American Journal of Hematology* 88. DOI: 10.1002/ajh.23474.
- Silver, R. T.; Chow, W.; Orazi, A.; Arles, S. P.; Goldsmith, S. J. (2013): Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. In: *Blood* 122 (11), S. 1881–1886. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508416.
- Simon D. (2007): Anti-interleukin-5 therapy for eosinophilic diseases. In: *Hautarzt* 58 (2), S. 122, 124-7. DOI: 10.1007/s00105-006-1273-x.
- Spivak, J. L. (2002): Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. In: *Blood* 100 (13), S. 4272–4290. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0349.

Spivak, J. L.; Barosi, G.; Tognoni, G.; Barbui, T.; Finazzi, G.; Marchioli, R.; Marchetti, M. (2003): Chronic Myeloproliferative Disorders. In: *Hematology* 2003 (1), S. 200–224. DOI: 10.1182/asheducation-2003.1.200.

Ständer, S. (2006): Rationelle symptomatische Therapie bei chronischem Pruritus. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 57 (5), S. 403–410. DOI: 10.1007/s00105-006-1123-x.

Ständer, S. (2007): Chronischer Pruritus: Prinzipien der Diagnostik und Therapie. In: *Hautarzt* 58 (7), S. 627-36; quiz 637. DOI: 10.1007/s00105-007-1362-5.

Ständer, S.; Beuers, U. (2008): Pruritus. 1. Aufl. Bremen: UNI-MED Verl.

Ständer, S.; Blome, C.; Breil, B.; Bruland, P.; Darsow, U.; Dugas, M. et al. (2012a): Erfassung von Pruritus - aktuelle Standards und Implikationen für die Praxis. Konsensuspaper der Initiative Pruritusparameter der Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung (AGP). In: *Hautarzt* 63 (7), S. 521-2, 524-31. DOI: 10.1007/s00105-011-2318-3.

Ständer, S.; Böckenholt, B.; Schürmeyer-Horst, F.; Weishaupt, C.; Heuft, G.; Luger, T. A.; Schneider, G. (2009): Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. In: *Acta dermato-venereologica* 89 (1), S. 45–51. DOI: 10.2340/00015555-0553.

Ständer, S.; Darsow, U.; Mettang, T.; Gieler, U.; Maurer, M.; Ständer, H. et al. (2012b): S2k Leitlinie - Chronischer Pruritus. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 10. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.08005.x.

Ständer, S.; Weisshaar, E.; Mettang, T.; Streit, M.; Darsow, U.; Schneider, G. et al. (2006): Klinische Klassifikation von chronischem Pruritus. Interdisziplinärer



Konsensusvorschlag für einen diagnostischen Algorithmus. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 57 (5), S. 390–394. DOI: 10.1007/s00105-006-1122-y.

Ständer, S.; Weisshaar, E.; Mettang, T.; Szepietowski, J. C.; Carstens, E.; Ikoma, A. et al. (2007): Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. In: *Acta dermato-venereologica* 87 (4), S. 291–294. DOI: 10.2340/00015555-0305.

Stäubli, M. (1981): Pruritus--ein wenig bekanntes Eisenmangelsymptom. In: *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 111 (38), S. 1394–1398.

Steinman, H. K.; Kobza-Black, A.; Greaves, W.; Lotti, T. M.; Panconesi, E.; Brunetti, L. (1987): Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus. Blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge. In: *Br J Dermatol* 116 (3), S. 329–333. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb05846.x.

Steinman, H. K.; Greaves, M. W. (1985): Aquagenic pruritus. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 13 (1), S. 91–96. DOI: 10.1016/S0190-9622(85)70149-1.

Streit, M.; Felbert, V. von; Braathen, L. R.: Pruritus sine materia. In: *Hautarzt* 53 (12), S. 830–849. DOI: 10.1007/s00105-002-0455-4.

Takahashi, K.; Patel, K. P.; Kantarjian, H.; Luthra, R.; Pierce, S.; Cortes, J.; Verstovsek, S. (2013): JAK2 p.V617F detection and allele burden measurement in peripheral blood and bone marrow aspirates in patients with myeloproliferative neoplasms. In: *Blood* 122 (23), S. 3784–3786. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515676.

Tefferi, A.; Fonseca, R. (2002): Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. In: *Blood* 99 (7), S. 2627.

Tefferi, A.; Gilliland, D. G. (2014): JAK2 in Myeloproliferative Disorders Is Not Just Another Kinase. In: *Cell Cycle* 4 (8), S. 4053–4056. DOI: 10.4161/cc.4.8.1872.

Tefferi, A.; Lasho, T. L.; Schwager, S. M.; Strand, J. S.; Elliott, M.; Mesa, R. et al. (2006): The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. In: *Cancer* 106 (3), S. 631–635. DOI: 10.1002/cncr.21645.

Tefferi, A.; Litzow, M. R.; Pardanani, A. (2011): Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. In: *The New England journal of medicine* 365 (15), S. 1455–1457. DOI: 10.1056/NEJMc1109555.

Tefferi, A.; Vardiman, J. W. (2008): Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. In: *Leukemia* 22 (1), S. 14–22. DOI: 10.1038/sj.leu.2404955.

Thiele, J.; Kvasnicka, H. M. (2009): The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. In: *Curr Hematol Malign Rep* 4 (1), S. 33–40. DOI: 10.1007/s11899-009-0005-6.

Twycross, R. (2003): Itch. Scratching more than the surface. In: *QJM* 96 (1), S. 7–26. DOI: 10.1093/qjmed/hcg002.

Vannucchi, A. M.; Antonioli, E.; Guglielmelli, P.; Rambaldi, A.; Barosi, G.; Marchioli, R. et al. (2007): Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. In: *Blood* 110 (3), S. 840–846.

Verstovsek, S.; Kantarjian, H.; Mesa, R. A.; Pardanani, A. D.; Cortes-Franco, J.; Thomas, D. A. et al. (2010): Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. In: *The New England journal of medicine* 363 (12), S. 1117–1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1002028.

Wautier, M. P.; El Nemer, W.; Gane, P.; Rain, J. D.; Cartron, J. P.; Colin, . et al. (2007): Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha5 chain and Lu/BCAM. In: *Blood* 110 (3), S. 894–901. DOI: 10.1182/blood-2006-10-048298.

Wehmeier A.; Südhoff, T.; Meierkord F. (1996): Relation of platelet abnormalities to thrombosis and hemorrhage in chronic myeloproliferative disorders. In: *Semin Thromb Hemost* 23 (4), S. 391–402.

Weiß, C. (2013): Basiswissen Medizinische Statistik. 6., überarb. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34261-5>.

Winkelmann, R. K.; Muller, S. A. (1964): Pruritus. In: *Annual review of medicine*, S. 53–64.

Wolf, R.; Krakowski, A. (1988): Variations in aquagenic pruritus and treatment alternatives. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 18 (5), S. 1081–1083. DOI: 10.1016/S0190-9622(88)70110-3.

osipovitch, G. (2010): Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. In: *Dermatologic Therapy* 23. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01366.x.

osipovitch, G.; Greaves, M. W.; Schmelz, M. (2003): Itch. In: *The Lancet* 361 (9358), S. 690–694. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12570-6.

## 7 Lebenslauf



## **8 Danksagung**

## 9 Anhang

### 9.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten mit AP (Untersuchungsgruppe).....	44
Abbildung 2: Systemische Erkrankungen der AP Patienten der Untersuchungsgruppe .....	45
Abbildung 3: Art der hämatologischen Erkrankung der Untersuchungsgruppe mit AP	46
Abbildung 4: Therapie der hämatologischen Erkrankung, Patienten der Untersuchungsgruppe .....	47
Abbildung 5: AP Subtypen- Patienten der Untersuchungsgruppe aufgeteilt nach Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung.....	48
Abbildung 6: Verteilung der Subgruppen der AP Patienten der Untersuchungsgruppe in „hämatologische Erkrankung“, „Sorbitintoleranz“ und „Unklar/Andere“.....	49
Abbildung 7: Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden ohne AP (Kontrollgruppe).....	50
Abbildung 8: Systemische Erkrankungen der Kontrollgruppe (Patienten ohne AP).....	53
Abbildung 9: Medikamentöse Therapie der Patienten mit AP: Verabreichte Substanzklassen in Anzahl der Patienten in % .....	112
Abbildung 10: Medikamentöse Therapie der Probanden ohne AP: Verabreichte Substanzklassen in Anzahl der Patienten in % .....	113
Abbildung 11: Diagnostisches Schema zum Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung je nach Diagnostik Score .....	120

Tabelle 1: Dokumente und Studienablauf .....	36
Tabelle 2: Altersverteilung von hämatologisch erkrankten (häm) und nicht hämatologisch erkrankten (nicht häm) AP Patienten der Untersuchungsgruppe .....	45
Tabelle 3: Altersverteilung in Untersuchungs- (mit AP) und Kontrollgruppe (ohne AP) .....	51
Tabelle 4: Pruritus- Diagnosen der Probanden der Kontrollgruppe (ohne AP) .....	52
Tabelle 5: Pruritus Charakteristika aus APKurz der AP Patienten der Untersuchungsgruppe .....	54
Tabelle 6: Ergebnisübersicht der Validierungsbögen der AP Patienten.....	56
Tabelle 7: Test- Retest- Reliabilität .....	58
Tabelle 8: Konkurrente Validierung: Vergleich der AP- Subgruppen U1-U4 bezüglich des Antwortverhaltens der Items aus APKurz.....	60
Tabelle 9: Konkurrente Validierung: signifikante und fast signifikante Unterschiede der Merkmalsausprägung der APKurz Items zwischen den AP Subgruppen U1-U4 .....	63
Tabelle 10: Konvergente Validierung zwischen den Items von APKurz und den Validierungsparametern aus ItchyQoL, DLQI und NeuroDerm .....	66
Tabelle 11: Signifikante Zusammenhänge der konvergenten Validierung zwischen den Items von APKurz und den Validierungsparametern aus ItchyQoL, DLQI und NeuroDerm .....	76
Tabelle 12: Inter- Item Validierung, Korrelationen zwischen den APKurz Items .....	81
Tabelle 13: Inter- Item Validierung, signifikante Ergebnisse .....	90
Tabelle 15: Validierungsbögen, Differenzierung zwischen den AP Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ und „keine hämatologische Erkrankung“ .....	93
Tabelle 14: Validierungsparameter aus ItchyQoL, DLQI und NeuroDerm, Differenzen zwischen Untersuchungs- (U; mit AP) vs. Kontrollgruppe (K; ohne AP) .....	97
Tabelle 16: Blutparameter im Vergleich zwischen AP- Subgruppen „hämatologische Erkrankung“ (U1) und „keine hämatologische Erkrankung“ (U2) .....	104



Tabelle 17: Zusammenhänge zwischen Item 3 des APKurz Bogens und Blutparametern .....	108
Tabelle 18: Zusammenhänge zwischen Item 4.3. und Blutparametern .....	110
Tabelle 19: Überblick zur medikamentösen Therapie der Patienten mit und ohne AP .....	112
Tabelle 20: Prozentuale Wahrscheinlichkeiten der APKurz Item Ausprägung.....	114
Tabelle 21: Risiko für das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung bei den Ausprägungen der Items des APKurz .....	116
Tabelle 22: Punktevergabe für den Diagnostik Score .....	118
Tabelle 23: Diagnostikscore; Unterschiede zwischen Patienten aus U1 (mit hämatologischer Erkrankung) und U2 (ohne hämatologische Erkrankung).....	119
Tabelle 24: Diagnostik Score in drei Untergruppen: Kreuztabelle, Fallzahl und prozentualer Anteil innerhalb der AP Subgruppen U1/U2 (oberer Wert) und innerhalb der Diagnostik Score Gruppen 1 – 3 (unterer Wert).....	119

## 9.2 Dokumente

Dokument Nr. 1: Erläuterung des APKurz mit Wahrscheinlichkeitszahlen der vorausgegangenen Statistik.....	V
Dokument Nr. 2: APKurz Fragebogen, Version 1.6 (02/2014).....	VI
Dokument Nr. 3: DLQI, Dermatologischer Lebensqualitäts- Index, deutsche Version, A. . Finlay, G.K. Khan (04/1992).....	VII
Dokument Nr. 4: ItchyQoL, Itchy Quality of Life Index, deutsche Version (11.11.2008).....	VIII
Dokument Nr. 5: Auszüge aus NeuroDerm, Fragen 12,13 und 16, Version 11 (04/12).....	IX- X
Dokument Nr. 6: Retest APKurz, Version 1.0 (02/2014).....	XI
Dokument Nr. 7: Arzterhebungsbogen, Version 1.7 (05/2014).....	XII- XIV
Dokument Nr. 8: Blutparameter: Unterscheidung zwischen Untersuchungsgruppe (U) und Kontrollgruppe (K) (Rohdaten).....	XV- XIX

Erläuterung des APKurz mit Wahrscheinlichkeitszahlen der vorausgegangenen Statistik von U. Koch (Koch 2015, S. 29-30)

Frage 1	Einschlusskriterium zur Absicherung der Diagnose	
Frage 2	Triggerfaktoren Pruritus: Jucken spontan ohne Wasserkontakt	bei 87,5% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung
Frage 3	Anhaltensdauer Pruritus: bis zu 30min	bei 58,6% der Patienten mit Sorbitintoleranz; bei 55,6% der Patienten mit der Diagnose Unklar/Andere
	Anhaltensdauer Pruritus: mehr als 30min	bei 48,0% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung
Frage 4	Lokalisation Pruritus: Rücken	bei 57,7% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung
	Lokalisation Pruritus: Bauch	bei 65,4% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung
	Lokalisation Pruritus: Hals	bei 42,3% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung
Frage 5	Qualität Pruritus: Kribbeln	bei 54,5% der Patienten mit Sorbitintoleranz
	Qualität Pruritus: schmerzhaft	bei 46,2% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung
	Qualität Pruritus: tief innen	bei 18,2% der Patienten mit Sorbitintoleranz; bei 18,4% der Patienten mit der Diagnose Unklar/Andere
Frage 6	Auftreten von Jucken: bei Wärme	bei 65,4% der Patienten mit Sorbitintoleranz
	Auftreten von Jucken: nach emotionalem Stress	bei 53,8% der Patienten mit Sorbitintoleranz
	Verwendung von Lotionen/Cremes	bei 59,3% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung
Frage 7	Triggerfaktoren Pruritus: bei Außentemperaturwechsel	bei 45,5% der Patienten mit Sorbitintoleranz
	Triggerfaktoren Pruritus: bei Außentemperaturwechsel von kalt nach warm	bei 39,4% der Patienten mit Sorbitintoleranz
Frage 8	Vermeidung von: Wasserkontakt	bei 92,0% der Patienten mit hämatologischer Erkrankung

# Fragebogen zur Erfassung von wasserbedingtem Juckempfinden

(aquagener Pruritus; Kurzversion 1.6 - 02/14)

Arbeitstitel:

AKP-Fragebogen, Modul aquagener Pruritus, Kurzversion

Zentrum-Nr.

lfd.Nr.

( TT . MM . J J J J )

Geburtstag

m

w

Geschlecht

( TT . MM . J J J J )

Datum

Wir möchten Sie bitten, den Fragebogen bezüglich der letzten 6 Wochen so genau wie möglich auszufüllen. Versuchen Sie zu jedem Punkt eine Angabe zu machen! **Falls Sie Frage 1 mit „nein“ beantworten, dann füllen Sie diesen Fragebogen bitte NICHT weiter aus und springen direkt zum nächsten Blatt.**

*hier „nein“ angekreuzt?  
Bitte nicht weiter  
ausfüllen.*



## 1. Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?

ja  nein

\_ Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?

ja  nein

## 2. Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?

ja  nein

\_ Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?

ja  nein

## 3. Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?

bis 30 min

über 30 min

## 4. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf?

\_ überall  ja  nein

ODER: (Mehrfachantwort möglich)

\_ am Rücken  ja  nein

\_ am Bauch  ja  nein

\_ am Hals  ja  nein

## 5. Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben?

(Mehrfachantwort möglich)

\_ kribbeln  ja  nein

\_ schmerzhaft  ja  nein

\_ tief innen  ja  nein

## 6. Tritt das Jucken auch auf?

(Mehrfachantwort möglich)

\_ bei Wärme?  ja  nein

\_ nach emotionalem Stress?  ja  nein

\_ nach Benutzung von Lotionen/Cremes?  ja  nein

## 7. Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?

ja  nein

\_ Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von:

warm nach kalt

kalt nach warm

## 8. Vermeiden Sie Wasserkontakt?

ja  nein

# DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS FRAGEBOGEN

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

- |   |  |  |
|---|--|--|
| 1. Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen <b>gejuckt</b> , war <b>wund</b> , hat <b>geschmerzt</b> oder <b>gebrannt</b> ?  | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    |  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> |  |
| 2. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen <b>verlegen</b> oder <b>befangen</b> gemacht?  | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    |  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> |  |
| 3. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei <b>Einkäufen</b> oder bei <b>Haus-</b> oder <b>Gartenarbeit</b> behindert?   | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    | Frage  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 4. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der <b>Kleidung</b> beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?  | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    | Frage  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 5. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre <b>Aktivitäten mit anderen Menschen</b> oder Ihre <b>Freizeitgestaltung</b> beeinflusst?  | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    | Frage  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 6. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, <b>sportlich</b> aktiv zu sein?  | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    | Frage  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 7. Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> nicht nachgehen oder nicht <b>studieren</b> konnten?                                      | ja <input type="checkbox"/>              | Frage  |
|   | nein <input type="checkbox"/>            | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> bzw. Ihrem <b>Studium</b> gewesen?   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    |  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> |  |
| 8. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem <b>Partner</b> , <b>Freunden</b> oder <b>Verwandten</b> verursacht?   | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    | Frage  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 9. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr <b>Liebesleben</b> beeinträchtigt?   | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    | Frage  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 10. Inwieweit war die <b>Behandlung</b> Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)? | sehr <input type="checkbox"/>            |  |
|   | ziemlich <input type="checkbox"/>        |  |
|   | ein bisschen <input type="checkbox"/>    | Frage  |
|   | überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |

**Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!**

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

\* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

VII

Die folgenden Fragen betreffen Ihre Empfindungen bezüglich Ihrer juckenden Haut. Bitte kreuzen Sie die am besten zutreffende Antwort an. Wie häufig trafen folgende Aussagen in der letzten Woche auf Sie zu?

	nie	selten	manchmal	oft	immer
Meine juckende Haut blutet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken führt dazu, dass meine Haut schmerzt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine juckende Haut brennt oder sticht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken führt zu Narben auf der Haut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich muss meine juckende Haut kratzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temperatur-/ bzw. Jahreszeitenwechsel verschlimmern mein Jucken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe für die Therapie zur Behandlung des Juckreizes viel Geld ausgegeben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken behindert mich beim Arbeiten und bei Dingen, die ich gerne tue.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken beeinflusst meinen Umgang mit anderen Menschen (z.B. Familie, Freunde, enge Beziehungen usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken hat Einfluss darauf, wie gut ich schlafe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen des Juckens fällt es mir schwer, mich zu konzentrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken schränkt mich bei der Wahl meiner Kleidung ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken zwingt mich dazu, spezielle Seifen, Waschmittel und Lotionen zu kaufen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken frustriert mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schäme mich wegen meiner juckenden Haut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Wie häufig trafen folgende Aussagen <u>in den letzten 4 Wochen</u> auf Sie zu?</b>					
Das Jucken macht mich wahnsinnig/verrückt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken macht mich wütend oder reizbar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken macht mich depressiv oder traurig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich mache mir Sorgen darüber was andere Leute über mich denken wegen meiner juckenden Haut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich mache mich Sorgen, dass das Jucken niemals aufhören wird.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken macht mich verlegen oder unsicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Jucken hat meine Persönlichkeit verändert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# NeuroDerm – Fragebogen (V11-04/12)

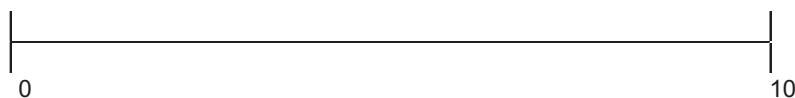
## Intensität des Juckens

Wie würden Sie die durchschnittliche Stärke ihrer Juckempfindung auf der u. g. Skala von 0 - 10 einschätzen?

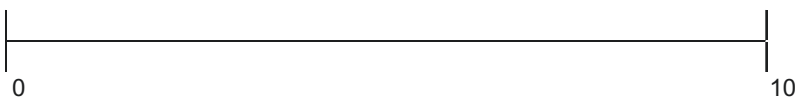
Bitte markieren Sie **mit einem Kreuz auf der untenstehenden Skala:**

(Die Skala reicht von 0 bis 10, wobei 0 kein Jucken und 10 das schlimmste Jucken darstellt, das Sie sich vorstellen können. Setzen Sie also Ihr Kreuz an eine Stelle zwischen 0 und 10, die am besten Ihre persönliche Juckempfindung widerspiegelt.)

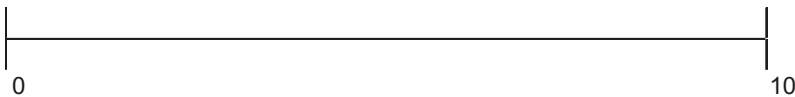
**Durchschnittlich in den letzten 4 Wochen:**



**Das schlimmste Jucken in den letzten 4 Wochen:**



**Heute (die letzten 24 Stunden):**



Wie schätzen Sie Ihren Juckreiz „heute“ (die letzten 24 Stunden) ein?

Als  0= kein  1= gering  2= mittelschwer  3= schwer?

Wie benoten Sie Ihren Juckreiz „heute“ (die letzten 24 Stunden) auf einer Skala von 0 bis 10 (0: kein Jucken; 10: schwerstes vorstellbares Jucken)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

## Qualität des Juckens

### Wie würden Sie die Qualität Ihres Juckens beschreiben?

Mehrere Antworten möglich, bitte markieren Sie die für Sie zutreffenden Empfindungen

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Jucken                 | <input type="checkbox"/> Brennen                   | <input type="checkbox"/> Wärmegefühl   |
| <input type="checkbox"/> Stechen                | <input type="checkbox"/> Scharf                    | <input type="checkbox"/> Kältegefühl   |
| <input type="checkbox"/> Kribbeln               | <input type="checkbox"/> Schmerzhaft               | <input type="checkbox"/> Beißend       |
| <input type="checkbox"/> Streichelnd            | <input type="checkbox"/> Spitz                     | <input type="checkbox"/> Bohrend       |
| <input type="checkbox"/> Tief innen lokalisiert | <input type="checkbox"/> Oberflächlich lokalisiert |  |
| <input type="checkbox"/> Elektrische Schocks    | <input type="checkbox"/> Nadelstiche               | <input type="checkbox"/> Ameisenlaufen |

## Äußere Beeinflussung des Juckens

### Wodurch wird der Juckreiz stärker ...

Mehrere Antworten möglich, bitte markieren Sie die für Sie zutreffenden Antworten

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Anspannung               | <input type="checkbox"/> |
| Ruhe                     | <input type="checkbox"/> |
| Bettwärme                | <input type="checkbox"/> |
| Körperlicher Anstrengung | <input type="checkbox"/> |
| Emotionaler Anspannung   | <input type="checkbox"/> |
| Schwitzen                | <input type="checkbox"/> |
| Berührung                | <input type="checkbox"/> |
| Druck                    | <input type="checkbox"/> |
| Kratzen                  | <input type="checkbox"/> |
| Reiben der Haut          | <input type="checkbox"/> |
| Enge Kleidung            | <input type="checkbox"/> |



# Fragebogen zur Erfassung von wasserbedingtem Juckempfinden

(aquagener Pruritus; Retest- Version 1.0 - 02/14)

Arbeitstitel:

AKP-Fragebogen, Modul aquagener Pruritus, Kurzversion

Zentrum-Nr.

lfd.Nr.

( TT . MM . J J J J )

Geburtstag

m

w

Geschlecht

( TT . MM . J J J J )

Datum

Wir möchten Sie bitten, den Fragebogen bezüglich der letzten 6 Wochen so genau wie möglich auszufüllen. Versuchen Sie zu jedem Punkt eine Angabe zu machen! **Falls Sie Frage 1 mit „nein“ beantworten, dann füllen Sie diesen Fragebogen bitte NICHT weiter aus und springen direkt zum nächsten Blatt.**

*hier „nein“ angekreuzt?  
Bitte nicht weiter ausfüllen.*



**1. Haben Sie bei Kontakt mit Wasser Jucken?**

ja  nein

\_ Falls ja, tritt das Jucken auch spontan ohne Wasserkontakt auf?

ja  nein

**2. An welchen Stellen der Haut tritt das wasserbedingte Jucken auf?**

\_ überall

ja  nein

**ODER:** (Mehrfachantwort möglich)

\_ am Rücken

ja  nein

\_ am Bauch

ja  nein

\_ am Hals

ja  nein

**3. Haben Sie bei Außentemperaturwechsel Jucken?**

ja  nein

\_ Falls ja, beim Außentemperaturwechsel von:

warm nach kalt

kalt nach warm

**4. Haben Sie hauptsächlich nach Kontakt mit Wasser den Juckreiz?**

ja  nein

\_ Haben Sie hauptsächlich unabhängig von Wasserkontakt den Juckreiz?

ja  nein

**5. Vermeiden Sie Wasserkontakt?**

ja  nein

**6. Tritt das Jucken auch auf?**

(Mehrfachantwort möglich)

\_ bei Wärme?

ja  nein

\_ nach emotionalem Stress?

ja  nein

\_ nach Benutzung von Lotionen/Cremes?

ja  nein

**7. Wie lange hält das Jucken nach Wasserkontakt an?**

bis 30 min

über 30 min

**8. Wie würden Sie die Qualität des wasserbedingten Juckreizes am ehesten beschreiben?**

(Mehrfachantwort möglich)

\_ kribbeln

ja  nein

\_ schmerzhaft

ja  nein

\_ tief innen

ja  nein

XI

# Fragebogen zur Erfassung von wasserbedingtem Juckempfinden

(Arzt Erhebungsbogen ; Version 1.7 - 05/14)

Arbeitstitel:

AKP-Fragebogen, Modul aquagener Pruritus, Kurzversion

zum Patienten:

<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ( TT. MM. J J J J )	<input type="checkbox"/> m	<input type="checkbox"/> w	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ( TT. MM. J J J J )
Zentrum-Nr.	Ifd. Nr.	Geburts-tag	Geschlecht		Datum

## Auszufüllen vom Arzt -Subgruppenklassifikation-

*Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,*

*mit diesem kurzen Diagnostikblatt möchten wir Sie bitten die folgenden Fragen zum Befund des Patienten auszufüllen. Dadurch helfen Sie uns, die Sicherheit des Fragebogens zu überprüfen und diesen als valides Messinstrument einsetz-fähig zu machen.*

*Vielen Dank für Ihr Engagement! Kompetenzzentrum Chronischer Pruritus, Hautklinik Münster*

1. Der Patient hat aquagenen Pruritus:  ja  nein
  
2. Ist bei dem Patienten eine hämatologische Erkrankung bekannt?  ja  nein  
\_ Falls ja, welche?  PV  ET  MF  
 andere \_\_\_\_\_
  
3. Erhält der Patient eine Therapie der hämatologischen Erkrankung?  ja  nein  
\_ Falls ja, welche? \_\_\_\_\_
  
4. Leidet der Patient an einer Sorbitintoleranz (H2-Atemtest) ?  ja  nein
  
5. Leidet der Patient an einer Laktoseintoleranz (H2-Atemtest) ?  ja  nein
  
6. Sind andere, für den Pruritus relevante, systemische Erkrankungen  
oder Unverträglichkeiten bekannt?  ja  nein  
\_ Falls ja, welche? \_\_\_\_\_
  
7. Befindet sich der Patient gegenwärtig in Therapie gegen den Pruritus?  ja  nein  
\_ Falls ja, welche? \_\_\_\_\_  
\_ Falls ja, hat sich der Pruritus darunter verbessert?  ja  nein

8. Angaben zur Blutbilddiagnostik:

Kleines Blutbild:

Erythrozyten:	Mio/ $\mu$ l
Retikulozyten:	/1000 Erythrozyten
Leukozyten:	/ $\mu$ l
Thrombozyten:	/ $\mu$ l
Hämoglobin:	g/dl
Hämatokrit:	%

Differentialblutbild:

Leukozyten	/ $\mu$ l
Granulozyten:	Anteil im Blut
- stabkernige Neutrophile:	%
- segmentierte Neutrophile:	%
- Eosinophile:	%
- Basophile:	%
Monozyten:	%
Lymphozyten:	%

Tryptase:  $\mu$ g/l

Gerinnungsdiagnostik:

Quick-Wert:	%
PTT:	Sekunden

Blutserumdiagnostik:

Elektrolyte:	
Natrium:	mmol/l
Kalium:	mmol/l
Bilirubin:	mg/dl
Kreatinin:	mg/dl
Harnstoff:	mg/dl
GOT:	U/l
GPT:	U/l
GGT:	U/l
LDH:	U/l
Gesamt-IgE:	U/ml
Ferritin:	$\mu$ g/l
CRP:	mg/l

optional: (Archivierung im Zentrum)

EDTA entnommen ?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Serum entnommen ?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Hautbiopsie entnommen ?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

9. Angaben zur Muatationsanalytik:

Ist bei dem Patienten eine JAK-2-V617F Mutation nachweisbar?  ja  nein

\_Falls ja, liegt diese in  homozygoter oder  heterozygoter Form vor?

Ist bei dem Patienten eine JAK-2 Exon 12 Mutation nachweisbar?  ja  nein

\_Falls ja, welche?

Del/F537-K539ins/L

Del/N542-E543

Del/H538-K539ins/L

Del/E543-D544

K539L

Del/R541-E543ins/K

Del/I540-E543ins/MK

Andere  \_\_\_\_\_

\_Falls ja, liegt diese in  homozygoter oder  heterozygoter Form vor?

Ist bei dem Patienten eine LNK-(SH2B3)-Mutation nachweisbar?  ja  nein

Dokument 8: Blutparameter: Differenzierung zwischen Untersuchungsgruppe (mit AP) und Kontrollgruppe (ohne AP)

Arztbogenparameter	<b>Untersuchungs- (U) vs. Kontrollgruppe (K)</b> p-Wert, Fallzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum
<b>Erythrozyten in Mio./<math>\mu</math>l</b>	p= 0,083 U1: n= 31; MW: 5,74 $\pm$ 1,47 M: 5,80; Min: 2,50; Max: 8,72 U2: n= 43; MW: 4,82 $\pm$ 0,34 M: 4,87; Min: 4,16; Max: 5,70 K: n= 22; MW: 4,79 $\pm$ 0,45 M: 4,74; Min: 4,17; Max: 6,14
<b>Retikulozyten in /1000 Erythrozyten</b>	- (zu geringe Fallzahl) U1: n= 2; MW: 125,3 $\pm$ 55,90 M: 125,30; Min: 85,30 ; Max: 164,80 U2: n= 4; MW: 17,43 $\pm$ 15,55 M: 10,0; Min: 9,00; Max: 40,70
<b>Leukozyten in Tsd./<math>\mu</math>l</b>	p= 0,102 U1: n= 31; MW: 13,44 $\pm$ 7,72 M: 10,13; Min: 3,50; Max: 39,79 U2: n= 42; MW: 6,39 $\pm$ 1,47 M: 6,43; Min: 3,90; Max: 10,90 K: n= 22; MW: 6,69 $\pm$ 1,71 M: 6,48; Min: 3,51; Max: 10,20
<b>Thrombozyten in Tsd./<math>\mu</math>l</b>	<b>p= 0,033*</b> <b>U1: n= 31; MW: 390,74 <math>\pm</math> 148,00</b> <b>M: 388,00; Min: 142,00; Max: 849,00</b> <b>U2: n= 43; MW: 243,44 <math>\pm</math> 53,76</b> <b>M: 123,00; Min: 142,00; Max: 365,00</b> <b>K: n= 22; MW: 237,14 <math>\pm</math> 46,08</b> <b>M: 239,50; Min: 145,00; Max: 299,00</b>
<b>Hämoglobin in g/dl</b>	p= 0,666 U1: n= 31; MW: 13,90 $\pm$ 1,84 M: 13,80; Min: 10,20; Max: 17,40 U2: n= 43; MW: 14,32 $\pm$ 1,09 M: 14,20; Min: 12,40; Max: 17,00 K: n= 22; MW: 13,95 $\pm$ 1,34 M: 14,25; Min: 11,30; Max: 16,40
<b>Hämatokrit in %</b>	p= 0,459 U1: n= 31; MW: 44,20 $\pm$ 6,23 M: 44,10; Min: 32,50; Max: 57,30 U2: n= 43; MW: 42,42 $\pm$ 2,93 M: 42,30; Min: 37,50; Max: 49,70 K: n= 22; MW: 41,97 $\pm$ 3,72 M: 42,80; Min: 35,20; Max: 47,50

<b>Granulozyten als Anteil im Blut</b>	- (zu geringe Fallzahl) U1: n= 2; MW: 74,75 ± 10,25 M: 74,75; Min: 67,50; Max: 82,00 U2: n= 2; MW: 4,05 ± 0,92 M: 4,05; Min: 3,40; Max: 4,70 K: n= 0
<b>Neutrophile in %</b>	p= 0,052 U1: n= 30; MW: 76,44 ± 10,77 M: 78,15; Min: 53,60; Max: 94,00 U2: n= 40; MW: 57,51 ± 9,29 M: 60,95; Min: 39,80; Max: 74,30 K: n= 8; MW: 54,78 ± 14,59 M: 56,10; Min: 29,30; Max: 81,00
<b>Eosinophile in %</b>	<b>p= 0,041*</b> <b>U1: n= 29; MW: 2,25 ± 1,60</b> <b>M: 1,80; Min: 0,10; Max: 5,80</b> <b>U2: n= 42; MW: 2,38 ± 2,34</b> <b>M: 1,60; Min: 0,40; Max: 14,30</b> <b>K: n= 8; MW: 4,00 ± 2,55</b> <b>M: 3,20; Min: 0,90; Max: 7,30</b>
<b>Basophile in %</b>	p= 0,344 U1: n= 29; MW: 1,15 ± 0,80 M: 1,00; Min: 0,20; Max: 3,70 U2: n= 42; MW: 0,55 ± 0,28 M: 0,50; Min: 0,10; Max: 1,20 K: n= 8; MW: 0,69 ± 0,58 M: 0,40; Min: 0,20; Max: 1,70
<b>Monozyten in %</b>	p= 0,079 U1: n= 31; MW: 5,10 ± 3,44 M: 4,60; Min: 0,60; Max: 20,00 U2: n= 41; MW: 7,2 ± 2,22 M: 7,30; Min: 0,40; Max: 12,10 K: n= 8; MW: 7,56 ± 2,25 M: 8,40; Min: 3,50; Max: 9,80
<b>Lymphozyten in %</b>	p= 0,214 U1: n= 31; MW: 14,80 ± 8,72 M: 14,10; Min: 3,00; Max: 36,30 U2: n= 42; MW: 31,15 ± 10,03 M: 29,70; Min: 1,30; Max: 45,50 K: n= 8; MW: 29,20 ± 7,40 M: 30,15; Min: 14,30; Max: 39,60
<b>Tryptase in µg/l</b>	- U1: n= 19; MW: 6,20 ± 5,76 M: 4,70; Min: 1,60; Max: 28,00 U2: n= 38; MW: 4,02 ± 1,89 M: 3,65; Min: 1,40; Max: 12,30 K: n= 0

<b>Quick- Wert in %</b>	- U1: n= 25; MW: 75,06 ± 29,84 M: 89,00; Min: 6,40; Max: 105,00 U2: n= 33; MW: 97,60 ± 8,02 M: 95,00; Min: 82,00; Max: 116,00 K: n= 0
<b>partielle Thromboplastinzeit in Sek</b>	- U1: n= 25; MW: 35,60 ± 8,62 M: 33,00; Min: 27,00; Max: 59,00 U2: n= 33; MW: 27,97 ± 5,46 M: 29,00; Min: 1,00; Max: 34,00 K: n= 0
<b>Natrium in mmol/l</b>	p= 0,164 U1: n= 30; MW: 140,47 ± 2,46 M: 141,00; Min: 136,00; Max: 145,00 U2: n= 40; MW: 142,00 ± 1,88 M: 142,00; Min: 138,00; Max: 145,00 K: n= 8; MW: 140,25 ± 2,12 M: 140,00; Min: 137,00; Max: 144,00
<b>Kalium in mmol/l</b>	p= 0,674 U1: n= 30; MW: 4,74 ± 0,42 M: 4,65; Min: 4,10; Max: 5,50 U2: n= 40; MW: 4,31 ± 0,42 M: 4,20; Min: 3,70; Max: 5,60 K: n= 8; MW: 4,39 ± 0,25 M: 4,45; Min: 3,90; Max: 4,70
<b>Bilirubin in mg/dl</b>	<b>p= 0,046*</b> <b>U1: n= 29; MW: 1,12 ± 2,76</b> <b>M: 0,60; Min: 0,20; Max: 15,40</b> <b>U2: n= 39; MW: 0,57 ± 0,22</b> <b>M: 0,500; Min: 0,30; Max: 1,50</b> <b>K: n= 17; MW: 0,73 ± 0,27</b> <b>M: 0,700; Min: 0,40; Max: 1,30</b>
<b>Kreatinin in mg/dl</b>	p= 0,687 U1: n= 28; MW: 0,88 ± 0,21 M: 0,90; Min: 0,50; Max: 1,40 U2: n= 42; MW: 0,79 ± 0,16 M: 0,750; Min: 0,60; Max: 1,20 K: n= 22; MW: 0,85 ± 0,18 M: 0,800; Min: 0,60; Max: 1,40
<b>Harnstoff in mg/dl</b>	p= 0,649 U1: n= 24; MW: 18,25 ± 4,95 M: 18,50; Min: 11,00; Max: 29,00 U2: n= 39; MW: 17,13 ± 6,69 M: 16,00; Min: 6,00; Max: 38,00 K: n= 8; MW: 17,88 ± 4,39 M: 17,00; Min: 12,00; Max: 24,00

<b>GOT in U/l</b>	<p><math>p= 0,093</math>  U1: <math>n= 28</math>; MW: <math>35,54 \pm 33,07</math>  M: <math>27,50</math>; Min: <math>18,00</math>; Max: <math>197,00</math>  U2: <math>n= 39</math>; MW: <math>26,06 \pm 6,79</math>  M: <math>24,00</math>; Min: <math>18,00</math>; Max: <math>50,00</math>  K: <math>n= 18</math>; MW: <math>32,27 \pm 12,59</math>  M: <math>29,0</math>; Min: <math>20,00</math>; Max: <math>65,00</math></p>
<b>GPT in U/l</b>	<p><math>p= 0,853</math>  U1: <math>n= 30</math>; MW: <math>34,67 \pm 31,96</math>  M: <math>25,00</math>; Min: <math>11,00</math>; Max: <math>174,00</math>  U2: <math>n= 42</math>; MW: <math>29,81 \pm 15,63</math>  M: <math>25,00</math>; Min: <math>12,00</math>; Max: <math>76,00</math>  K: <math>n= 21</math>; MW: <math>27,38 \pm 10,85</math>  M: <math>26,0</math>; Min: <math>14,00</math>; Max: <math>52,00</math></p>
<b>GGT in U/l</b>	<p><math>p= 0,745</math>  U1: <math>n= 29</math>; MW: <math>84,62 \pm 150,06</math>  M: <math>36,00</math>; Min: <math>13,00</math>; Max: <math>681,00</math>  U2: <math>n= 41</math>; MW: <math>27,61 \pm 18,07</math>  M: <math>22,00</math>; Min: <math>7,00</math>; Max: <math>79,00</math>  K: <math>n= 22</math>; MW: <math>60,86 \pm 121,48</math>  M: <math>25,0</math>; Min: <math>8,00</math>; Max: <math>557,00</math></p>
<b>LDH in U/l</b>	<p><math>p= 0,810</math>  U1: <math>n= 29</math>; MW: <math>292,53 \pm 155,61</math>  M: <math>256,00</math>; Min: <math>19,50</math>; Max: <math>849,00</math>  U2: <math>n= 40</math>; MW: <math>176,35 \pm 40,33</math>  M: <math>170,00</math>; Min: <math>99,00</math>; Max: <math>332,00</math>  K: <math>n= 18</math>; MW: <math>201,61 \pm 34,87</math>  M: <math>196,00</math>; Min: <math>158,00</math>; Max: <math>307,00</math></p>
<b>Gesamt IgE in kU/l</b>	<p><math>p= 0,488</math>  U1: <math>n= 22</math>; MW: <math>123,53 \pm 186,25</math>  M: <math>56,90</math>; Min: <math>1,90</math>; Max: <math>747,00</math>  U2: <math>n= 42</math>; MW: <math>95,89 \pm 188,84</math>  M: <math>29,30</math>; Min: <math>3,22</math>; Max: <math>907,00</math>  K: <math>n= 1</math>; MW: <math>12,20</math>  M: <math>12,20</math>; Min: <math>12,20</math>; Max: <math>12,20</math></p>
<b>Ferritin in <math>\mu\text{g/l}</math></b>	<p><math>p= 0,644</math>  U1: <math>n= 24</math>; MW: <math>59,14 \pm 93,18</math>  M: <math>14,15</math>; Min: <math>6,00</math>; Max: <math>352,00</math>  U2: <math>n= 40</math>; MW: <math>102,80 \pm 89,00</math>  M: <math>70,00</math>; Min: <math>8,00</math>; Max: <math>360,00</math>  K: <math>n= 6</math>; MW: <math>97,67 \pm 91,93</math>  M: <math>83,50</math>; Min: <math>11,00</math>; Max: <math>262,00</math></p>



<b>CRP in mg/l</b>	<b>p= 0,266</b> <b>U1: n= 28; MW: 4,14 ± 11,30</b> <b>M: 0,50; Min: 0,50; Max: 47,10</b> <b>U2: n= 37; MW: 0,87 ± 0,89</b> <b>M: 0,50; Min: 0,50; Max: 4,20</b> <b>K: n= 3; MW: 0,50 ± 0,00</b> <b>M: 0,50; Min: 0,50; Max: 0,50</b>
--------------------	--



medizinische  
fakultät  
Westfälische  
Wilhelms-Universität Münster

**ETHIK  
KOMMISSION**  
der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Gartenstraße 210 – 214  
48147 Münster, Germany  
Tel.: +49 (0)251 929 2460  
Fax: +49 (0)251 929 2478  
E-Mail: ethik-kommission@aeawl.de  
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

Frau  
Prof. Dr. med. Sonja Ständer  
Universitätsklinikum-Münster  
Klinik für Hautkrankheiten  
Von-Esmarch-Straße 58  
48149 Münster

27. Mai 2014

—  
**Unser Aktenzeichen:** 2014-162-f-S (bitte immer angeben!)  
Studiencode: SST-Pr-10-2007 Amendment 10  
Titel des Forschungsvorhabens:  
„Durchführung und Validierung des Kurz-Fragebogens für aquagenen Pruritus (AP), Version 1.6  
(02/2014)“

Sehr geehrte Frau Professor Ständer,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie die Beratung durch die **Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster** („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 25.04.2014 über Ihren Antrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

**Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.**

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Für Ihren Antrag gewährt die Ethik-Kommission eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 20 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

#### Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL. Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des

Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictrp/en/>

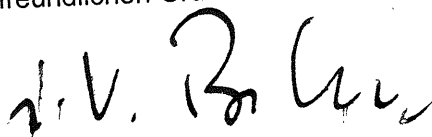
Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

[http://www.icmje.org/clin\\_trialup.htm](http://www.icmje.org/clin_trialup.htm)

Die **Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster** ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Frank Müller  
Stellvertretender Vorsitzender der Ethik-Kommission

## Anhang 1

### Folgende Unterlagen haben bei der Beschlussfassung vorgelegen:

Eingang	Datierung	Anlage
25.03.2014	20.03.2014	Nachtrag_Fallzahlermittlung_Amendment10(Ethik-Nummer 2007-413-f-S; Ethikvotum 2007-413-f-S vom 15.10.2007)
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_Anschreiben Ethikkommission Amendment10 - Kopie_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_Arztbogen_APkurz_V1.6(02_14)_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_DLQI-Germany-German(formatted) - Kopie_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_Einverständniserklärung_Patienten mit AP_V1, 22.02.2014 - Kopie_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_Einverständniserklärung_Patienten ohne AP_V1, 22.02.2014 - Kopie_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_Fragebogen_APkurz_Retest_V1.0(02-14)_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_Fragebogen_APkurz_V1.6(02-14)_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_IcthyQol, Version 11.11.2008_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_NeuroDerm_Auszug_(V.11-0412)_2007-413-f-S
25.03.2014	20.03.2014	Ständer_Projektskizze_APkurz_V1(02_14)docx_2007-413-f-S
15.04.2014	14.04.2014	Antrag_Studienkode SST-Pr-21-2014
27.05.2014	19.05.2014	Einverständniserklärung_Patienten mit AP_V1, 22.02.2014 -Änderungsmodus
27.05.2014	19.05.2014	Einverständniserklärung_Patienten mit AP_V1, 22.02.2014 -Neu
27.05.2014	19.05.2014	Einverständniserklärung_Patienten ohne AP_V1, 22.02.2014 Änderungsmodus
27.05.2014	19.05.2014	Einverständniserklärung_Patienten ohne AP_V1, 22.02.2014 - neu

## Anhang 2

### Folgende Mitglieder der federführenden Ethik-Kommission haben an der Beratung und Beschlussfassung in der Sitzung vom 25.04.2014 teilgenommen:

Univ.-Prof. Dr. med. Frank U. **Müller**  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Universitätsklinikum Münster  
*Vorsitz*

Univ.-Prof. em. Dr. med. Jörg **Ritter**  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie -  
Universitätsklinikum Münster

Frau Dr. rer. nat. Dorothea **Voß**  
Apotheke des UKM  
Universitätsklinikum Münster

Univ.-Prof. Dr. jur.  
Heinz-Dietrich **Steinmeyer**  
Institut für Arbeits-, Sozial- und Wirtschaftsrecht  
(AW3)  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Univ.-Prof. Dr. med. Michael J. **Raschke**  
Klinik für Unfall-, Hand- und  
Wiederherstellungschirurgie  
Universitätsklinikum Münster

Univ.-Prof. Dr. med. Gereon **Heuft**  
Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie  
Universitätsklinikum Münster

Prof. em. Dr. rer. nat. Ulrich **Hoyer**  
Philosophisches Seminar  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Frau Univ.-Prof. Dr. med. dent.  
Petra **Scheutzel**  
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und  
Werkstoffkunde  
Universitätsklinikum Münster