



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen
Universität München

(Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend)

Prostatakarzinom-spezifische Ängste bei Langzeitüberlebenden nach radikaler Prostatektomie

Valentin Henri Meissner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer

2. Priv.-Doz. Dr. Andreas Dinkel

Die Dissertation wurde am 23.08.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch Fakultät für Medizin am 19.02.2019 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	2
TABELLENVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	7
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.3 Diagnose und Therapie	9
1.4 Psychoonkologische Aspekte während der Nachsorge	11
1.5 Fragestellung	15
2. MATERIAL UND METHODIK	16
2.1 Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“	16
2.2 Studienkollektiv	16
2.3 Datenerhebung	17
2.3.1 Ersterhebungsbogen	17
2.3.2 Familienfragebogen	18
2.3.3 Klinische Daten-Fragebogen	18
2.4 Follow-Up	19
2.5 Parameter und Instrumente	20
2.5.1 Soziodemographische Parameter	20
2.5.2 Prostatakarzinom-Familienanamnese	21
2.5.3 Psychoonkologische Parameter	21
2.5.4 Klinische Parameter	25
2.5.5 Klinisch-Pathologische Parameter	26
2.6 Statistik	27

2.7 Datenschutzerklärung	28
3. ERGEBNISSE	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.1.1 Soziodemographische Daten	29
3.1.2 Prostatakarzinom-Familienanamnese	30
3.1.3 Psychoonkologische Daten	30
3.1.4 Klinische Daten	31
3.1.5 Klinisch-Pathologische Daten	31
3.2 Häufigkeitsverteilung der Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC) Items	32
3.2.1 PSA-Test-spezifische Angst	33
3.2.1 Prostatakarzinom-Angst	33
3.3 Hierarchische multiple Regressionsanalyse	34
3.3.1 PSA-Test-spezifische Angst	35
3.3.2 Prostatakarzinom-Angst	37
3.3.3 Gesamt-MAX-PC-Angst	39
4. DISKUSSION	41
5. ZUSAMMENFASSUNG	55
6. LITERATURVERZEICHNIS	57
7. PUBLIKATIONEN	65
8. DANKSAGUNG	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten

Tabelle 2: Prostatakarzinom-Familienanamnese

Tabelle 3: Psychoonkologische Daten

Tabelle 4 : Klinische Daten

Tabelle 5: Klinisch-Pathologische Daten

Tabelle 6: Hierarchische multiple Regressionsanalyse für die PSA-Test-spezifische Angst

Tabelle 7: Hierarchische multiple Regressionsanalyse für die Prostatakarzinom-Angst

Tabelle 8: Hierarchische multiple Regressionsanalyse für die Gesamt-MAX-PC-Angst

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PSA-Test-spezifische Angst Subskala

Abbildung 2: Modifizierte PC-Angst Subskala (vier der ursprünglichen elf Items)

Abbildung 3: Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala (QLQ-C30)

Abbildung 4: Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)

Abbildung 5: Generalized Anxiety Disorder-2 (GAD-2)

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Items der PSA-Test-spezifischen Angst

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Items der Prostatakarzinom-Angst

Abkürzungsverzeichnis

C

CT Computertomographie

D

DKG Deutsche Krebsgesellschaft

DND Not Dead of Disease

DOD Dead of Disease

DOT Dead of Tumor

E

EAU European Association of Urology

EORTC QLQ C-30 European Organization for Research and Treatment of Cancer
Quality of Life Questionnaire

G

GAD Generalized Anxiety Disorder

H

HADS Hospital Anxiety and Depression Scale

I

IGeL Individuelle Gesundheitsleistung

M

MRT Magnetresonanztomographie

MAX-PC Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer

N

NED No Evidence of Disease

P

PHQ Patient Health Questionnaire

PSA Prostataspezifisches Antigen

R

RP Radikale Prostatektomie

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Mit 25,3% aller Krebsneuerkrankungen liegt es weit vor dem Lungenkrebs (13,7%) und dem Darmkrebs (13,4%). Jeder achte Mann erkrankt im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom. Die Zahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms ist bis 2010 stetig gestiegen (67.300) und nimmt seitdem leicht ab. Für das Jahr 2016 gibt das Robert Koch Institut als Prognose 66.900 Neuerkrankungen an. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist bis zum Jahr 2003 ebenfalls gestiegen, bis 2008 annähernd konstant geblieben und seitdem ist ein leichter Rückgang zu verzeichnen. Die Hauptursache für diese Entwicklung ist die zunächst stetig steigende, jedoch mittlerweile stagnierende Nutzung des prostataspezifischen Antigen (PSA) -Tests in der Diagnostik. Die altersstandardisierte Sterberate dagegen ist bis 2007 gesunken und verläuft seitdem auf konstantem Niveau. Damit ist das Prostatakarzinom mit 10,8% die dritthäufigste Krebstodesursache nach Lungen- und Darmkrebs (24,8% und 11,5%) bei Männern in Deutschland. Demgegenüber weist das Prostatakarzinom mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 93% sehr hohe Werte auf im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, so dass die Zahl der Prostatakarzinom-Überlebenden steigt. Dies ist auch dadurch bedingt, dass die Tumore immer früher diagnostiziert werden und somit kurativ behandelt werden können. (1) Doch auch in der Therapie aggressiver Tumore sind die Behandlungsergebnisse sehr gut. In einer Studie von Dell'Oglio et al. war das Karzinomspezifische Überleben bei einem Hochrisiko-Prostatakarzinom in einem jungen Patientenkollektiv (Diagnose vor dem 59. Lebensjahr) über 80% (81,6%) für die folgenden 20 Jahre (2).

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose liegt in Deutschland bei 66 Jahren, dabei sind mehr als 90% der Erkrankten über 60 Jahre alt (3). In diesem Alter beträgt die angenommene Lebenserwartung heutzutage noch ungefähr 20 Jahre (4). Im internationalen Vergleich belegt Deutschland den elften Platz bezüglich der altersstandardisierten Neuerkrankungsraten mit 106,7 Fällen pro 100.000 Männern. Auf Platz eins liegt die Schweiz, gefolgt von Frankreich, Schweden und den

Vereinigten Staaten von Amerika. (1) Wesentlich niedrigere Inzidenzen finden sich in Ländern Zentralasiens. Hier liegen die Inzidenzraten bei circa 4,5 Fällen pro 100.000 Männern (5).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist, trotz intensiver Forschung, im Wesentlichen unbekannt. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die sich aus exogenen und endogenen Faktoren zusammensetzt. Dennoch gelten gewisse Risikofaktoren als belegt, das Auftreten eines Prostatakarzinoms zu begünstigen. Darunter fallen ein hohes Alter (1), die Ethnizität (6) und eine genetische Prädisposition bzw. eine positive Familienanamnese (7).

Mit steigendem Alter ist die Gefahr an einem PC zu erkranken höher. Ein 45-jähriger Mann hat ein Risiko von 0,4% in den kommenden zehn Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken, während das Risiko eines 75-jährigen mit knapp 6% etwa zwölfmal so hoch ist (1).

Bezüglich der Ethnizität, als weiterer Risikofaktor, ließ sich in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko für Menschen schwarzafrikanischen Ursprungs im Vergleich zu Europäern oder weißen Nordamerikanern feststellen, obwohl die untersuchten Männer jeweils in den gleichen Ländern lebten und somit ähnlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt waren (8-10). Bei Männern aus China oder Bangladesch verhielt es sich genau umgekehrt. Hier war das Erkrankungsrisiko vermindert (9).

Ein Hinweis auf eine zugrundeliegende Genveränderung ist die familiäre Häufung des Prostatakarzinoms innerhalb bestimmter Familien. Bereits im Jahre 1956 wurde erstmals von einem familiär gehäuften Auftreten von Morganti et al. berichtet (11). 1990 zeigte eine Studie von Steinberg et al., dass ein direkter Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und der Höhe des Erkrankungsrisikos existiert (7). Für die Höhe des Erkrankungsrisikos ist nicht nur die Anzahl der betroffenen Angehörigen entscheidend, sondern auch welchen Verwandtschaftsgrad sie aufweisen. So hat ein gesunder Mann, mit einem an Prostatakarzinom erkrankten Verwandten ersten Grades (Vater oder Bruder), ein 2,2-fach erhöhtes Risiko an einem

Prostatakarzinom zu erkranken im Vergleich zu einem Mann mit negativer Familienanamnese. Bei drei erstgradigen erkrankten Verwandten ist das Risiko um fast das fünffache gestiegen (10,9-faches Risiko). Bei erkrankten Verwandten zweiten Grades (Onkel oder Großvater) sinkt das relative Risiko. So ist das Risiko nur noch um das 1,4-fache erhöht verglichen mit einem gesunden Mann und negativer Familienanamnese (7). Der Anteil des Prostatakarzinoms mit positiver Familienanamnese, d.h. mit mindestens einem weiteren erkrankten Angehörigen, liegt in Deutschland bei 22,6% (12). Prostatakarzinom-Patienten mit negativer Familienanamnese werden als „sporadische“ Fälle bezeichnet. Auch in diesen Fällen wird von einer genetischen Veranlagung ausgegangen, jedoch handelt es sich höchstwahrscheinlich um Genmutationen mit zu niedriger Penetranz, um für ein familiäres Auftreten zu sorgen (12).

1.3 Diagnose und Therapie

Ab 45 Jahren haben Männer in Deutschland die Möglichkeit am gesetzlichen Früherkennungsprogramm für das Prostatakarzinom jährlich teilzunehmen. Darin enthalten sind die Abtastung der Genitalien mit den dazugehörigen Lymphknoten der Leiste und die digital-rektale Tastuntersuchung der Prostata. Nicht eingeschlossen ist dagegen der PSA-Test, der als sogenannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) gilt und vom Patienten selbst bezahlt werden muss, da der Nutzen eines PSA-Screenings noch nicht zweifelsfrei gesichert ist.

Ohne den Einsatz des PSA-Tests ist jedoch die Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht möglich, da ein lokal begrenztes und somit kuratives PC keinerlei klinische Symptome zeigt. Daher empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) im Rahmen der Vorsorge ab dem 45. Lebensjahr zusätzlich den Einsatz des PSA-Tests. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie afrikanischen Ursprungs oder familiärer Vorbelastung fünf Jahre früher (13). Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) empfiehlt als Beginn für die Vorsorge das 50. Lebensjahr bzw. wenn Risikofaktoren vorliegen das 45. Lebensjahr (14). Als ergänzende bildgebende Diagnostik kann der transrektale Ultraschall zusätzlich eingesetzt werden (15). Zur Sicherung der Diagnose wird eine Stanzbiopsie

unter transrektal-sonographischer Kontrolle der Prostata durchgeführt. Dabei werden in der Regel zehn bis zwölf Stenzen entnommen. Bei einem positiven histologischen Befund können im Rahmen des Stagings, abhängig von der Tumorphistologie, PSA-Wert bei Diagnose und eines möglichen extraprostatatischen Wachstums, weitere bildgebende Verfahren wie eine Magnetresonanztomographie (MRT), eine Computertomographie (CT) oder eine Skelettszintigraphie folgen. Dies ist entscheidend um festzustellen, ob das PC bereits in Lymphknoten oder andere Organe gestreut hat und dementsprechend kann individuell für den Patienten die für ihn beste Therapie gewählt werden.

Die Mehrzahl der erkrankten Prostatakarzinom-Patienten in Deutschland lassen sich mittels radikaler Prostatektomie (RP) operativ behandeln und mehr als zwei Drittel (> 70%) haben einen organ-begrenzten Befund (16). Dabei wird die gesamte Prostata mit Kapsel, Samenblasen und Teilen der Samenleiter entfernt. Zusätzlich wird durch die regionäre Lymphadenektomie sichergestellt, ob eine Lymphknotenmetastasierung bereits erfolgt ist oder nicht. Alternative primär lokale Therapiemethoden des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms stellen eine perkutane Strahlentherapie oder die Brachytherapie dar. Das Therapiekonzept der Active Surveillance (aktive Überwachung) empfiehlt sich nur bei lokalen, nicht aggressiven Befunden, die im Falle einer Progression rechtzeitig kurativ behandelt werden können. Ein Hormonentzug soll erst bei symptomatischen Patienten zum Einsatz kommen (13). Hier haben sich neben der Orchiektomie (operative Entfernung der Hoden) vor allem GnRH-Agonisten und Antiandrogene durchgesetzt. Da das Prostatakarzinom ein „hormonsensitives“ Karzinom ist, führt das Absinken des Testosteronspiegels im Blut zu einer Wachstumshemmung des Prostatakarzinoms. Längerfristig kann aber das Prostatakarzinom hormonrefraktär werden. Dann kommen weitere palliative Therapiekonzepte wie eine Chemotherapie zum Einsatz. Hierbei wird zusätzlich viel Wert auf die symptomatische Behandlung tumorassoziierter Komplikationen gelegt. So kann beispielsweise im Falle einer schmerzhaften Knochenmetastasierung die Wirbelsäule lokal bestrahlt werden. Das Konzept des Watchful Waiting (beobachtendes Abwarten) wird bei Patienten mit hohem Alter oder schweren Komorbiditäten mit entsprechend geringer Lebenserwartung angewendet.

Nach erfolgter RP mit R0-Resektion, das heißt einer Entfernung des Tumors im Gesunden mit karzinomfreien Resektionsrändern, sinkt der PSA-Wert unter die Nachweisgrenze. Kommt es im Verlauf der Nachsorge zu einem erneuten Anstieg des PSA-Werts (Progress) auf über 0,2 ng/ml, spricht man von einem biochemischen Rezidiv, das mittels Strahlentherapie gegebenenfalls in Kombination mit einer Hormontherapie bei entsprechender Lebenserwartung behandelt werden sollte.

Obwohl die Langzeitprognose eines Prostatakarzinoms ausgesprochen gut ist, hat der Patient dennoch oftmals unter den vielen Nebenwirkungen der Therapien zu leiden. Diese können sowohl somatisch, als auch psychosozial bedingt sein. Oftmals können auch die somatischen Befunde psychosoziale Folgestörungen auslösen oder verstärken.

Zu den bedeutendsten Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie gehören die Inkontinenz (17) und die sexuelle Dysfunktion (18, 19), die je nach Erfahrung und Expertise des Operateurs mehr oder minder ausgeprägt sein können. Laut der aktuellen S3-Leitlinie liegt die Gefahr des Auftretens einer leichten Stressinkontinenz nach RP bei 4 – 50% und einer schweren bei 0 - 15,4%. Die Inzidenz einer erektilen Dysfunktion liegt postoperativ bei 29 – 100%. Die perioperative Sterblichkeit ist dagegen sehr gering mit 0 – 2,1% (13). Aber auch Prostatakarzinom-Patienten, die ein gutes funktionelles Outcome nach RP aufweisen, können bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs und entsprechender Lebenserwartung mit einer Hormonentzugstherapie behandelt werden. Beim Einsatz dieser Therapieform, die äußerst wirksam ist, sind jedoch mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen zu rechnen. Diese reichen von Müdigkeit und Hitzewallungen (20) bis zu Verdauungsproblemen (21) und Langzeitschäden wie Osteoporose (22).

1.4 Psychoonkologische Aspekte während der Nachsorge

Die Diagnose Krebs und die oftmals lange und aggressive Therapie können die Bewältigungskapazitäten von Krebspatienten übersteigen, so dass vermehrt psychische Erkrankungen bei den Betroffenen auftreten. Etwa 32% aller Krebspatienten leiden unter psychischen Erkrankungen im Sinne des DSM-IV wie zum

Beispiel Depression und die Mehrheit von ihnen wünscht sich psychosoziale Unterstützung (23, 24). Ein erhöhtes Risiko zu erkranken, haben unter anderem junge Patienten, weibliche Patienten, Geringverdiener und Patienten unter Chemotherapie (23).

Jedoch gestaltet es sich häufig als sehr schwierig, die Patienten zu identifizieren, die psychologische Hilfe benötigen, da die betroffenen Patienten ihre Probleme als zum Teil beschämend empfinden und sie folglich vor dem Arzt nicht ansprechen (25). Erschwerend kommt hinzu, dass das tatsächliche Ausmaß der Erkrankung oftmals nicht mit dem subjektiven Erleben des Patienten übereinstimmt (26-28). Daher ist es auch nicht weiter erstaunlich, dass nur ein kleiner Teil der Krebspatienten mit psychischen Erkrankungen frühzeitig identifiziert und psychoonkologisch behandelt werden kann (28, 29). Um diesem Problem zu begegnen, wurde eine Reihe an Screeninginstrumenten entwickelt, deren Ziel es ist, psychisch belastete Patienten zu identifizieren und die zugrundeliegende Erkrankung möglichst genau zu diagnostizieren.

Eines dieser Screeninginstrumente ist die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), ein in internationalen Studien häufig verwendeter Selbstbeurteilungsfragebogen, der der Erfassung von Angst und Depression bei Patienten mit somatischen Erkrankungen dient (30). Auf zwei Subskalen mit je sieben Items werden die Fragen auf einer vierstufigen Likert-Skala beantwortet. Jedoch ist die HADS keine krebsspezifische Skala, sondern generell für den Einsatz bei somatischen Erkrankungen gedacht.

Eine andere Möglichkeit, ein Kollektiv möglichst ökonomisch und zeitsparend nach generalisierter Ängstlichkeit und Depression, den beiden häufigsten psychischen Erkrankungen, zu untersuchen, ist der Einsatz des Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4). Er wurde von Kroenke et al. 2009 entwickelt und besteht aus zwei Items zur Depression (Patient Health Questionnaire-2) und zwei Items zur generalisierten Ängstlichkeit (Generalized Anxiety Disorder-2). (31)

Neben dem Erfragen von psychischen Erkrankungen wie Depression und generalisierter Ängstlichkeit, ist auch das Erfassen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wichtig, um das psychische Outcome von Krebspatienten besser

beurteilen zu können. Der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ist ebenfalls ein Selbsteinschätzungsfragebogen, der sich auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebspatienten bezieht. Der Fragebogen umfasst 30 Items, die in eine Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala, fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und sechs Einzelsymptome unterteilt sind. (32)

Da es sich bei vielen der genutzten Screeninginstrumente nicht um krebsspezifische Fragebögen handelt, sind nur allgemeine psychosoziale Angaben möglich, die sich aber nicht auf die Tumorerkrankung beziehen. Dabei haben zum Beispiel Prostatakarzinom-Patienten sehr spezifische Ängste, die beispielsweise von Patienten anderer Tumorentitäten nicht im selben Umfang wahrgenommen werden.

Eine sehr häufige und charakteristische psychische Belastung bei Prostatakarzinom-Patienten ist die Angst vor einem Rezidiv, mit der jedoch Krebspatienten im Allgemeinen leben müssen (33). Darüber hinaus empfehlen sowohl die DKG als auch die EAU in ihren Leitlinien regelmäßige PSA-Wert Kontrollen im Rahmen der Tumornachsorge (13, 14, 34), da erhöhte PSA-Werte (PSA-Wert $\geq 0,2$ ng/ml) ein Hinweis für ein biochemisches Rezidiv sind (35). Steigende PSA-Werte sind mit einem erhöhten Angstlevel assoziiert (36), daher ist es nicht verwunderlich, dass manche PC-Patienten einen Zustand physischen oder emotionalen Stresses kurz vor oder nach dem PSA-Test erleben. Dieser Zustand wird in der Literatur als „PSAdynia“ beschrieben (37, 38).

Es lässt sich festhalten, dass die Zeit nach überstandener Erstlinientherapie eines PC oft geprägt ist von somatischen und psychosozialen Belastungen, die zu einer anhaltenden Minderung der Lebensqualität führen (39). Somit ist es umso erstaunlicher, dass es, obwohl Prostatakarzinom-Patienten oftmals noch eine hohe Lebenserwartung haben, so wenig Forschung über psychosoziale Belastungen bei Prostatakarzinom-Langzeitüberlebenden gibt, die über die ersten fünf Jahre nach der Behandlung hinausgeht.

Die Prävalenz generalisierter Ängstlichkeit ist in Prostatakarzinom-Langzeitüberlebenden (> 2 Jahre) höher als in gesunden Kontrollgruppen (40). In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse von Prostatakarzinom-Patienten (41) hatten 18%

klinische Level depressiver Symptome und Angst. Dennoch gibt es keine Studien, die sich mit Prostatakarzinom-Patienten mit längerem Follow-Up auseinandersetzen (> 10 Jahre). Von den 15 eingeschlossenen Studien der Meta-Analyse, die über Depression und Angst während der Nachsorge des Prostatakarzinom berichteten, hatte lediglich eine Studie ein fünf Jahres Follow-up, drei Studien berichteten im Durchschnitt vier Jahre nach Diagnose und sechs Studien berichteten drei Jahre nach Diagnose (41).

Um auch Aussagen über längere Zeiträume machen zu können, wurde von Sharp et al. eine große Register-Studie angelegt, die einen bedeutenden Anteil (> 20%) PC-Langzeitüberlebender mit zehn oder mehr Jahren nach Diagnose einschloss. Die Prävalenz von Depression und generalisierter Ängstlichkeit reichte von 11 bis 17%, war aber unabhängig von der Zeit seit Diagnose. (42) Zusätzlich zeigte eine Studie von Dinkel et al. (43) aus dem Jahr 2014, die das gleiche Kollektiv wie in dieser Studie untersuchte, eine Prävalenz des krebsspezifischen Distress von 16%. Als Distress wird in der Psychoonkologie ein aversiver, negativer Status bezeichnet, in dem Coping-Strategien fehlschlagen, um den Organismus zu seiner physiologischen/psychologischen Homöostase zurückzubringen (44). Auch hier zeigte sich erneut keine Assoziation bezüglich der Zeit seit Diagnose, was verdeutlicht, dass psychologische Langzeit-Morbidität in Prostatakarzinom-Patienten existiert.

Wie bereits erwähnt, ist eine der großen psychischen Herausforderungen für Prostatakarzinom-Patienten der regelmäßige PSA-Test im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen, der oftmals zu starker Angst und Unsicherheit führt (21, 45). Außerdem entwickeln viele Prostatakarzinom-Patienten starke Ängste vor einem Wiederkehren des Krebses (Rezidivangst) (33). Vor diesem Hintergrund wurde 2003 von Roth et al. die Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC) entwickelt und im weiteren Verlauf validiert, um ein spezifischeres Erkennen und Behandeln Prostatakarzinom spezifischer Ängste zu ermöglichen (46, 47). Der MAX-PC ist ein Fragebogen, der aus 18 Items besteht, die sich drei Subskalen zuordnen lassen: Skala 1 „Angst bezogen auf den PSA-Test“, Skala 2 „Angst bezogen auf Prostatakrebs“ und Skala 3 „Angst vor einem Rezidiv“. Dieses Selbstbeschreibungsinstrument wurde bereits in Studien bei Prostatakarzinom-Patienten, die unter Active Surveillance

standen, eingesetzt (48, 49) oder in Prostatakarzinom-Patienten nach RP mit einem kurzen Follow-up (50, 51).

1.5 Fragestellung

Obwohl es zahlreiche, empirische Hinweise gibt, dass Prostatakarzinom spezifische Ängste in Prostatakarzinom-Langzeitüberlebenden eine große Rolle spielen, ist es umso erstaunlicher, dass diese speziellen Ängste bisher so wenig erforscht worden sind. Dies ist jedoch umso wichtiger, da durch die frühere Diagnostik und die Fortschritte der Therapien des Prostatakarzinoms, die relativen 5- und 10-Jahresüberlebensraten stetig steigen, was zu einem Anstieg an Prostatakarzinom-Überlebenden führt.

Von großem Interesse sind dabei mögliche prädiktive Faktoren, die das Auftreten von Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten begünstigen. Diese zu identifizieren kann dem behandelnden Arzt helfen, die Patienten zu erkennen, die möglicherweise psychologische Hilfe benötigen und seine Sensibilität für psychische Erkrankungen im Rahmen der Prostatakarzinom Nachsorge zu erhöhen.

In vorliegender Querschnittsstudie wird erstmalig über prädiktive Faktoren für Prostatakarzinom-spezifische Ängste in einem Langzeitkollektiv (20% > 15 Jahre nach Diagnose) berichtet. Mithilfe des MAX-PC wurden die PSA-Test-spezifische Angst und die Prostatakarzinom-Angst auf ihre Assoziationen mit soziodemographischen Daten (Alter bei Befragung, Beziehungsstatus, Sohn/Söhne), der Familienanamnese (Familiäres PC, Verwandte mit letalem Prostatakarzinom), psychoonkologischen (Gesundheitsstatus/Lebensqualität, Depression, generalisierte Ängstlichkeit) und klinischen Daten (Nachsorge PSA-Wert, Zeit seit RP, aktuelle Therapie) untersucht. Mittels hierarchischer multipler Regressionsanalyse sollten die Parameter identifiziert werden, die die PSA-Test-spezifische Angst und die Prostatakarzinom-Angst signifikant voraussagen können.

2. Material und Methodik

Alle in unserer Studie verwendeten Patientendaten entstammen der prospektiven, multizentrischen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“. Im Januar 2016, zum Zeitpunkt der Auswertung, waren bereits 39.115 Prostatakarzinompatienten erfasst.

2.1 Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Seit 1993 werden Prostatakarzinompatienten, unabhängig ihrer Familienanamnese, für das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ rekrutiert. Die Datenerfassung begann am Universitätsklinikum Ulm und wurde ab 2006 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, weiterhin unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Kathleen Herkommer, fortgeführt. Die ursprüngliche Intention des Projektes war es, Blutproben für molekulargenetische Analysen zu gewinnen, um genetische Ursachen des Prostatakarzinoms zu erforschen. Mittlerweile wurde die Fragestellung auf die Bereiche Psychoonkologie, Epidemiologie, Vorsorge und Umweltfaktoren erweitert.

2.2 Studienkollektiv

5.785 Prostatakarzinom-Patienten aus dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ nach radikaler Prostatektomie (RP) als Erstlinientherapie zwischen 1988 und 2014 und einem bestätigten histopathologischen Befund wurden mit dem jährlichen Nachsorgebogen (siehe Seite 5) im Oktober und November 2015 angeschrieben.

- 549 antworteten nicht bis Januar 2016
- 37 Nachsorgebögen waren unzustellbar
- 48 Prostatakarzinompatienten waren in der Zwischenzeit verstorben
- 432 füllten kein Item des MAX-PC aus

So konnten letztendlich 4.719 Prostatakarzinompatienten (81,6%) in die vorliegende Studie eingeschlossen werden.

2.3 Datenerhebung

Die Rekrutierung erfolgt deutschlandweit durch Kooperationen mit urologischen Kliniken, Rehabilitationszentren und zahlreichen niedergelassenen Urologen. Dort werden die Patienten auf das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ aufmerksam gemacht und ihnen ein sogenannter Ersterhebungsbogen mit Einwilligungserklärung und eine Patienteninformation ausgehändigt.

2.3.1 Ersterhebungsbogen

Mit Ausfüllen des Ersterhebungsbogens werden die Patienten in die Datenbank aufgenommen und fortan als Indexpatienten bezeichnet.

Folgende Daten werden erfasst:

- Persönliche Angaben, wie Name, Geburtsdatum und Anschrift
- Rekrutierende Klinik bzw. rekrutierender Urologe
- Datum (Monat/Jahr) der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms
- Therapie des Prostatakarzinoms
 - Prostataentfernung, nerverhaltend/nicht nerverhaltend
 - Hobelung
 - Hormonentzug
 - Strahlentherapie
 - Sonstige Therapie
- Familienanamnese bezüglich Prostatakarzinom und anderer Tumorentitäten
- Angaben zu erstgradigen Angehörigen, wie Geburts- und Sterbejahr
- Anzahl Töchter/Söhne
- Einverständniserklärung
- Datenschutzerklärung

Anhand der Angaben zur Prostatakarzinom-Familienanamnese wird der Indexpatient entweder als sporadisch, d.h. insgesamt ein Prostatakarzinom-Fall in der Familie (in diesem Falle der Indexpatient), oder als „familiär“, mit insgesamt zwei oder mehr Prostatakarzinom-Fällen in der Familie, bezeichnet.

2.3.2 Familienfragebogen

Gibt ein Indexpatient mindestens einen weiteren an Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen an, erhält er zusätzlich einen Familienfragebogen, in dem detailliert nach den Angehörigen ersten und zweiten Grades und deren Tumorerkrankungen gefragt wird. Basierend auf diesen Angaben wird ein Familienstammbaum erstellt und entschieden von welchen Angehörigen eine Blutprobe für molekulargenetische Analysen angefordert werden soll.

2.3.3 Klinische Daten-Fragebogen

Um eine Stratifizierung der Patienten bezüglich klinischer Aspekte durchführen zu können, wird dem Patienten ein „Klinische Daten-Fragebogen“ zugesandt. Dieser enthält Fragen an den Patienten, sowie an den behandelnden Urologen und soll im Rahmen der nächsten urologischen Nachuntersuchung ausgefüllt werden.

Angaben durch den Patienten:

- Datum und Höhe des PSA-Wertes der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Therapie/n des Prostatakarzinoms (Bestrahlung/Hormontherapie/sonstige)
- Name und Anschrift des Urologen

Angaben durch den behandelnden Urologen:

- Name und Anschrift des Urologen
- Datum und Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose
- Diagnose des Prostatakarzinoms
 - Biopsie mit Stanzzylinder (links und rechts), Grading und Gleason-Score
 - Transrektale Resektion der Prostata
- Digital-rektaler- und transrektaler Sonographie-Befund bei Diagnose
- Therapie/n des Prostatakarzinoms (Bestrahlung/Hormontherapie/sonstige)
- Pathohistologischer Befund der Prostata
 - TNM-Klassifikation
 - WHO-Grading

- Gleason Score
- Resektionsrand
- PSA-Werte seit Therapiebeginn
- Datum und Höhe des PSA-Wertes der letzten Nachsorgeuntersuchung

2.4 Follow-Up

Um eine umfassende Verlaufskontrolle und ständige Aktualisierung der erhobenen Daten zu gewährleisten wird jedes Jahr ein Nachsorgefragebogen an die Patienten verschickt. Dieser besteht aus einer Vorder- und Rückseite.

Nachsorgefragebogen

Die Vorderseite des jährlichen Nachsorgefragebogens enthält jedes Jahr die gleichen Angaben:

- Anschrift des Patienten mit Geburtsdatum
- Familienanamnese bezüglich neu aufgetretener Prostatakarzinome der letzten beiden Jahre
- Datum und PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung
- Aktuelle Therapie/n (Bestrahlung/Hormontherapie/sonstige)

Todesfälle von Patienten werden normalerweise per Nachsorgefragebogen, per E-Mail oder telefonisch mitgeteilt. Dabei werden sie wie folgt eingeteilt:

- DOD (Dead of Disease), PC war die Todesursache
- DOT (Dead of Tumor) andere maligne Tumorerkrankung als PC war die Todesursache
- DND (Not Dead of Disease), keine maligne Tumorerkrankung war die Todesursache
- Unbekannt

Fehlen Angaben zur Todesursache, so wird versucht, den Patienten anhand seines PSA-Verlaufs und seiner Therapiegeschichte einer der Gruppen zuzuordnen.

Die Rückseite des Nachsorgefragebogens kann je nach Fragestellung jedes Jahr neugestaltet werden. Im Jahr 2015 wurden, bedingt durch die psychoonkologische Fragestellung dieser Studie, Fragen der „Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer“ (MAX-PC), des „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire“ (EORTC QLQ-C30), sowie der „Patient Health Questionnaire-4“ (PHQ-4) ausgewählt. (siehe Seite 2.5.3 Psychoonkologische Parameter)

Die Daten aller Fragebögen werden in eine relationale 4.0 Acces-Datenbank eingegeben.

2.5 Parameter und Instrumente

Die vorliegende Studie untersucht verschiedene Parameter auf deren Auswirkungen auf die Prostatakarzinom-spezifischen Ängste bei Langzeitüberlebenden nach RP. Die Daten entstammen der oben beschriebenen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“.

2.5.1 Soziodemographische Parameter

Das Alter bei Befragung wurde in drei Gruppen eingeteilt:

- ≤ 65 Jahre
- > 65 bis ≤ 75 Jahre
- > 75 Jahre

Angaben zum Familienstand wurden folgendermaßen zugeordnet:

- Ledig („Nein, ich habe keine Partnerschaft.“)
- In Partnerschaft („Ja, ich lebe mit meinem/r Partner/in zusammen“/„Ja, ich habe eine/n Partner/in, aber wir leben nicht zusammen.“)

Zudem wurden Fragen zu den Kindern gestellt:

- Sohn/Söhne ja/nein

2.5.2 Prostatakarzinom-Familienanamnese

Um Aussagen bezüglich der Prostatakarzinom-Familienanamnese und ihrem Einfluss auf Prostatakarzinom-spezifische Ängste treffen zu können, wurden die Patienten in eine sporadische und eine familiäre Gruppe eingeteilt. Von einem familiären Prostatakarzinom wurde ausgegangen, wenn mindestens ein Verwandter ebenfalls an einem Prostatakarzinom erkrankt war.

War mindestens ein Verwandter bereits an einem Prostatakarzinom verstorben, wurde dies erfasst als Verwandter mit letalem Prostatakarzinom.

2.5.3 Psychoonkologische Parameter

Die psychoonkologischen Parameter dieser Studie wurden mittels dreier Fragebögen auf der Rückseite des Nachsorgefragebogens 2015 erhoben. Es handelte sich dabei um den MAX-PC, den EORTC QLQ-C30 und den PHQ-4. Aufgrund von Platzbeschränkungen, war es nötig teilweise abgekürzte Fragebögen zu benutzen.

Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC)

Der MAX-PC ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen und Screeninginstrument zur Erfassung krebs- und behandlungsspezifischer Ängste von PC Patienten im Rahmen der Nachsorge. Die englischsprachige Originalversion von Roth et al. wurde 2003 publiziert und besteht aus 18 Items, die in drei Subskalen unterteilt sind: Skala 1 umfasst die „PSA-Test-spezifische Angst“ (3 Items), Skala 2 die „Prostatakarzinom-Angst“ (11 Items) und Skala 3 die „Angst vor dem Wiederauftreten der Krebserkrankung“ (4 Items). (46) Eine übersetzte deutschsprachige Version liegt seit 2006 vor und wurde bereits zur Analyse deutscher Kollektive angewendet (51, 52).

Für unseren Nachsorgefragebogen wählten wir alle 3 Items der PSA-Test-spezifischen Angst und eine modifizierte Prostatakarzinom-Angst Subskala mit vier der elf ursprünglichen Items. (siehe Abb. 1 und 2) Die Items wurden auf einer vier-stufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (oft) beantwortet. Die internen Konsistenzen

der einzelnen Skalen zeigten eine zufriedenstellende Reliabilität und lagen bei einem Cronbachs $\alpha = 0,75$ für die PSA-Test-spezifische Angst Subskala, $\alpha = 0,89$ für die PC-Angst Subskala und $\alpha = 0,85$ für die Kombination der beiden Subskalen.

Geben Sie bitte für die nächsten drei Aussagen an, ob bzw. wie häufig diese Situationen jemals für Sie zugetroffen haben				
	überhaupt nicht	selten	manchmal	oft
Ich war so ängstlich wegen meines PSA-Tests, dass ich darüber nachgedacht habe, ihn zu verschieben.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Ich habe mir solche Sorgen über das Ergebnis meines PSA-Tests gemacht, dass ich daran dachte, meinen Arzt zu fragen, ihn zu wiederholen.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Ich war so beunruhigt über das Ergebnis meines PSA-Tests, dass ich darüber nachdachte, den Test bei einem anderen Labor wiederholen zu lassen, um sicherzugehen, dass keine Fehler gemacht wurden.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

Abbildung 1: PSA-Test-spezifische Angst Subskala

Nachfolgend sind Äußerungen von Männern über Prostatakrebs aufgeführt. Bitte kreuzen Sie für jede Aussage die Zahl an, die angibt, wie häufig diese Aussage für Sie während der letzten Woche zutraf:				
	überhaupt nicht	selten	manchmal	oft
Jeder Hinweis auf Prostatakrebs hat starke Gefühle in mir hervorgerufen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Obwohl es eine gute Sache ist, habe ich gemerkt, dass mir der PSA-Test Angst machte.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Immer wenn ich von einem Freund oder einer Person des öffentlichen Lebens mit Prostatakrebs hörte, stieg meine Angst bezüglich meiner eigenen Prostatakrebskrankung an.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Wenn ich darüber nachdachte, einen PSA-Test zu machen, stieg meine Angst bezüglich meiner eigenen Prostatakrebskrankung an.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Abbildung 2: Modifizierte PC-Angst Subskala (vier der ursprünglichen elf Items)

EORTC Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ-C30)

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Nach mehr als zehn Jahren Entwicklung wird er seit 1993 eingesetzt und ist in über 90 verschiedenen Sprachen erhältlich. Die aktuelle Standardversion ist 3.0. Der originale 30 Items umfassende Fragebogen ist unterteilt in eine Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala, fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und sechs Einzelsymptomen. (32)

Für unsere Studie war lediglich die Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala von Relevanz. Diese wird auf einer siebenstufigen linearen Analogskala mit einem Skalenbereich von 0 bis 100 abgefragt. (siehe Abb. 3) Ein hohes Ergebnis repräsentiert dementsprechend einen hohen selbstwahrgenommenen Gesundheitszustand bzw. eine hohe selbstwahrgenommene Lebensqualität.

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft!						
Wie würden Sie Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
Sehr schlecht					Ausgezeichnet	
Wie würden Sie Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
Sehr schlecht					Ausgezeichnet	

Abbildung 3: Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala (QLQ-C30)

Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4)

Der PHQ-4 ist die Ultrakurzform des PHQ-D, einem Gesundheitsfragebogen für Patienten und dient der Erfassung von generalisierter Ängstlichkeit und Depressivität. Er besteht aus einer Depressionsskala (PHQ-2) und einer Angstska (Generalized Anxiety Disorder (GAD-2)) (siehe Abb. 4 und 5) und ist als deutschsprachige Version erhältlich. Die insgesamt vier Items werden auf einer vier-stufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (beinahe jeden Tag) beantwortet. (31, 53) In unserer Studie wurde in beiden Fällen der Cut-off Wert bei ≥ 3 Punkten pro Skala für eine mögliche Angststörung bzw. Depression gewählt.

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?				
	Überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

Abbildung 4: Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?				
	Überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

Abbildung 5: Generalized Anxiety Disorder-2 (GAD-2)

2.5.4 Klinische Parameter

Nachsorge PSA-Wert

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease und ein spezifischer Gewebemarker der Prostata, der in den Epithelzellen des Prostatadrüsengewebes gebildet wird und der Verflüssigung des Ejakulats dient. Er wird im Blutserum bestimmt und kann sowohl physiologischer (mit steigendem Lebensalter), als auch pathologischer Weise (benigne Prostatahyperplasie oder Prostatakarzinom) ansteigen. Während der Einsatz des PSA-Tests im Screening und der Vorsorge noch umstritten ist, so ist er fester Bestandteil der Nachsorge und wird von den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) empfohlen.

Nach erfolgreicher R0-Resektion des PC wird in der Regel ein PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze gemessen. Deshalb dient die Angabe des PSA-Wertes in der Nachsorge der Verlaufskontrolle von therapierten Prostatakarzinom-Patienten. Ein PSA-Wert von $\geq 0,2$ ng/ml ist ein Hinweis auf das Vorliegen eines biochemischen Rezidivs bei Zustand nach Prostatektomie. Dementsprechend wurden die Patienten aufgeteilt:

- NED (No Evidence of Disease), kein Hinweis auf biochemischen Progress (Nachsorge PSA-Wert $< 0,2$ ng/ml)
- PSA-Progress, Hinweis auf biochemischen Progress (Nachsorge PSA-Wert $\geq 0,2$ ng/ml)

Die **Zeit seit radikaler Prostatektomie** wurde in drei Gruppen eingeteilt:

- ≤ 10 Jahre
- > 10 bis ≤ 15 Jahre
- > 15 Jahre

Aktuelle Therapie zum Zeitpunkt bei Befragung

Beim Auftreten eines biochemischen Progresses wird dieser in Regel mit einer Strahlentherapie behandelt. Palliative Konzepte beinhalten häufig eine Hormon- oder Chemotherapie. Um zu evaluieren, ob diese Auswirkungen auf Prostatakarzinom-spezifische Ängste haben, wurden die Patienten bezüglich einer aktuellen Therapie (Hormontherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie) aufgeteilt (ja/nein).

2.5.5 Klinisch-Pathologische Parameter

Die klinisch-pathologischen Parameter der Prostatektomiepräparate waren nicht Bestandteil der statistischen Auswertung (siehe 2.6 Statistik). Sie wurden trotzdem erhoben, um Aussagen und Vergleiche bezüglich des Kollektivs machen zu können.

- PSA-Wert bei Diagnose
 - ≤ 4 ng/ml
 - $4 - 10$ ng/ml
 - > 10 ng/ml
- TNM-Klassifikation (T-Stadium)
 - \leq pT2c
 - pT3a
 - pT3b
 - pT4
- TNM-Klassifikation (N-Stadium)
 - pN0
 - pN1
 - Nx

- Gleason-Grading
 - ≤ 6
 - 7a
 - 7
 - 7b
 - 8 - 10
- Resektionsrand
 - R0
 - R1

2.6 Statistik

Die deskriptiv kategoriale Auswertung der Daten erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeiten. Qualitative Merkmale wurden mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Mittels hierarchischer multipler Regressionsanalyse untersuchten wir den prädiktiven Wert soziodemographischer Daten (Schritt 1), Prostatakarzinom-Familienanamnese (Schritt 2), Gesundheitszustand/Lebensqualität, Depression und generalisierter Ängstlichkeit (Schritt 3) und klinischer Daten (Schritt 4) für die Voraussage der PSA-Test-spezifische Angst, der Prostatakarzinom-Angst und die Gesamt-MAX-PC-Angst (Kombination beider Skalen).

In jedem Schritt wurde die Varianzaufklärung untersucht. Sie ist ein Maß dafür, inwieweit jeder einzelne Schritt die Streuung (Varianz) des Datensatzes erklären kann (adjustiertes R^2) und wird nach Cohen et al. (54) wie folgt klassifiziert:

- Geringe Varianzaufklärung bei 2%
- Mittlere Varianzaufklärung bei 15%
- Hohe Varianzaufklärung bei 35%

Alle statistischen Tests waren zweiseitig und ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Alle Analysen wurden mit SPSS (Version 23.0) durchgeführt.

2.7 Datenschutzerklärung

Alle Teilnehmer der Studie wurden über die ärztliche Schweigepflicht und die EDV-technische Erfassung ihrer Daten aufgeklärt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 4.719 Prostatakarzinom-Patienten, die im Zeitraum von 1988 bis 2014 operiert wurden. Im Hinblick auf das Studienziel, dem Identifizieren von Risikomeerkmalen für das Auftreten Prostatakarzinom-spezifischer Ängste, wurde das Patientenkollektiv entsprechend seiner Familienanamnese, soziodemographischer-, psychoonkologischer-, klinischer- und klinisch-pathologischer Merkmale stratifiziert. Die Tabellen 1 bis 5 fassen die Verteilung ausführlich zusammen. (55)

3.1.1 Soziodemographische Daten

Das durchschnittliche Alter bei Befragung der Patienten lag bei 75,2 Jahren (Standartabweichung: 6,5; Range: 40,4 – 39,5 Jahre). Die Mehrzahl der Patienten lebte in einer Partnerschaft (91,6%) und hatte einen oder mehrere Söhne (64,7%) (siehe Tabelle 1). (55)

Tabelle 1: Soziodemographische Daten (55)

	N	%
Alter bei Befragung^a		
≤ 65 Jahre	347	7,3
> 65 ≤ 75 Jahre	1.694	35,9
> 75 Jahre	2.678	56,8
Partnerschaft		
Ja	4.117	91,6
Nein	378	8,4
Sohn/Söhne		
Ja	2.957	64,7
Nein	1.615	35,3

^aDurchschnittliches Alter = 75,2 Jahre; Medianes Alter = 75,8 Jahre

3.1.2 Prostatakarzinom-Familienanamnese

Tabelle 2 zeigt die Daten bezüglich der Prostatakarzinom-Familienanamnese. 37,0% der Patienten hatten ein familiäres Prostatakarzinom und 9,2% einen Verwandten mit letalem Prostatakarzinom. (55)

Tabelle 2: Prostatakarzinom-Familienanamnese (55)

	N	%
Familiäres Prostatakarzinom		
Ja	1.747	37,0
Nein	2.972	63,0
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom		
Ja	436	9,2
Nein	4.283	90,8

3.1.3 Psychoonkologische Daten

Die durchschnittliche Punktzahl der Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Skala lag bei 72,5 von 100 möglichen Punkten (Standartabweichung: 18,6; Range: 0 – 100 Punkte). Die Minderheit der Patienten zeigte Hinweise auf eine mögliche Depression (9,4%) oder generalisierte Ängstlichkeit (7,9%). (55)

Tabelle 3: Psychoonkologische Daten (55)

Gesundheitszustand/Lebensqualität (Punkte)		
Durchschnitt	72,5	
Median	75,0	
	N	%
PHQ-2 (Depression)		
< 3	4.193	90,6
≥ 3	434	9,4
GAD-2 (Generalisierte Ängstlichkeit)		
< 3	4.255	92,1
≥ 3	364	7,9

PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2
GAD-2 Generalized Anxiety Disorder-2

3.1.4 Klinische Daten

18,7% der Patienten gaben im Rahmen der letzten Nachsorgeuntersuchung einen PSA-Wert $\geq 0,2$ ng/ml und somit einen Hinweis auf ein biochemisches Rezidiv an. Die mediane Zeit seit radikaler Prostatektomie (RP) war 11,5 Jahre (Standartabweichung: 3,9; Range: 0,9 – 31,5 Jahre). Dabei lag die RP bei 19,5% der Patienten bereits 15 oder mehr Jahre zurück. Unter einer aktuellen Therapie wie z.B. Strahlentherapie, Hormonentzug oder Chemotherapie standen 12,5% der Patienten. (55)

Tabelle 4 : Klinische Daten (55)

	N	%
Nachsorge PSA-Wert (ng/ml)		
< 0,2	3.832	81,3
$\geq 0,2$	884	18,7
Zeit seit radikaler Prostatektomie ^a		
≤ 10 Jahre	1.562	33,1
$> 10 \leq 15$ Jahre	2.239	47,4
> 15 Jahre	918	19,5
Aktuelle Therapie		
Ja	591	12,5
Nein	4.128	87,5

^aDurchschnittliche Zeit = 11,9 Jahre; Mediane Zeit = 11,5 Jahre
PSA Prostataspezifisches Antigen

3.1.5 Klinisch-Pathologische Daten

Tabelle 5 zeigt die klinisch-pathologischen Daten der Prostatakarzinom-Patienten. Im Durchschnitt lag der PSA-Wert bei Diagnose bei 10,8 ng/ml (Standartabweichung: 11,8; Range: 0,2 – 155 ng/ml). Die Mehrzahl der Patienten (69,9%) hatten ein pathologisches Tumorstadium von pT2c oder niedriger, keine tumorinfiltrierten Lymphknoten (81,1%) und einen karzinomfreien Resektionsrand (78,5%). Bei knapp der Hälfte der Prostatektomiepräparate (49%) lag ein Gleason-Score von 6 oder niedriger vor. (55)

Tabelle 5: Klinisch-Pathologische Daten (55)

PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)		
Durchschnitt	10,8	
Median	7,4	
	N	%
≤ 4	410	9,4
4 – 10	2.569	58,9
> 10	1.383	31,7
TNM-Klassifikation (T-Stadium)		
≤ pT2c	3.246	69,9
pT3a	852	18,3
pT3b	477	10,3
pT4	69	1,5
TNM-Klassifikation (N-Stadium)		
pN0	3.821	81,1
Nx	663	14,1
pN1	226	4,8
Gleason-Score		
≤ 6	1.870	49,0
7a	339	8,9
7	871	22,8
7b	318	8,4
8 – 10	416	10,9
Resektionsrand		
R0	2.074	78,5
R1	569	21,5

PSA Prostataspezifisches Antigen

TNM Tumor, Nodes, Metastasis

3.2 Häufigkeitsverteilung der Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC) Items

Für die Auswertung der Häufigkeitsverteilung der MAX-PC Items wurden, zur besseren Darstellung, die Antwortmöglichkeiten „manchmal“ und „oft“ zu einer Kategorie zusammengefügt. Während die Häufigkeitsverteilung innerhalb einer Skala ähnliche Tendenzen zeigte, gab es zwischen den Skalen deutliche Unterschiede. Die Prostatakarzinom-Angst war wesentlich stärker ausgeprägt als die PSA-Test-spezifische Angst.

3.2.1 PSA-Test-spezifische Angst

Die Häufigkeitsverteilung der Items zur PSA-Test-spezifischen Angst zeigt Werte auf geringem Niveau an (Abbildung 6). Der Aussage „Ich war so ängstlich wegen meines PSA-Tests, dass ich darüber nachgedacht habe, ihn zu verschieben“ stimmten 91% mit „überhaupt nicht“, 5,5% mit „selten“ und 3,5% mit „manchmal/oft“ zu. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei den Aussagen „Ich habe mir solche Sorgen über das Ergebnis meines PSA-Tests gemacht, dass ich daran dachte, meinen Arzt zu fragen, ihn zu wiederholen“ und „Ich war so beunruhigt über das Ergebnis meines PSA-Tests, dass ich darüber nachdachte, den Test bei einem anderen Labor wiederholen zu lassen, um sicherzugehen, dass keine Fehler gemacht wurden“. (55)

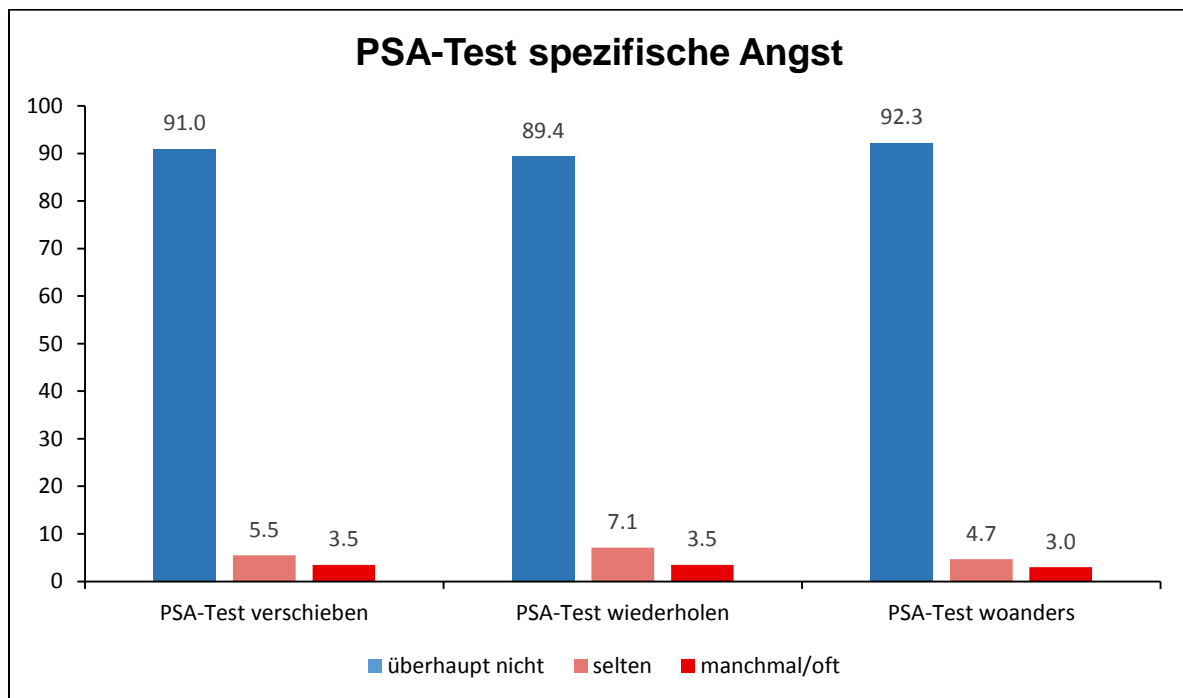


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Items der PSA-Test-spezifischen Angst (55)

3.2.1 Prostatakarzinom-Angst

Im Vergleich dazu war die Prostatakarzinom-Angst deutlicher ausgeprägt (Abbildung 7). So gaben bei der Aussage „Jeder Hinweis auf Prostatakrebs hat starke Gefühle in mir hervorgerufen“ mehr als 20% der Befragten „manchmal/oft“ an und weniger als die

Hälfte „überhaupt nicht“. Bei der Aussage „Obwohl es eine gute Sache ist, habe ich gemerkt, dass mir der PSA-Test Angst machte“ stimmten knapp 17% mit „manchmal/oft“ zu, während 63% „überhaupt nicht“ angaben. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei den letzten zwei Items zur Prostatakarzinom-Angst: „Immer wenn ich von einem Freund oder einer Person des öffentlichen Lebens mit Prostatakrebs hörte, stieg meine Angst bezüglich meiner eigenen Prostatakrebserkrankung an“ und „Wenn ich darüber nachdachte, einen PSA-Test zu machen, stieg meine Angst bezüglich meiner eigenen Prostatakrebserkrankung an“. (55)

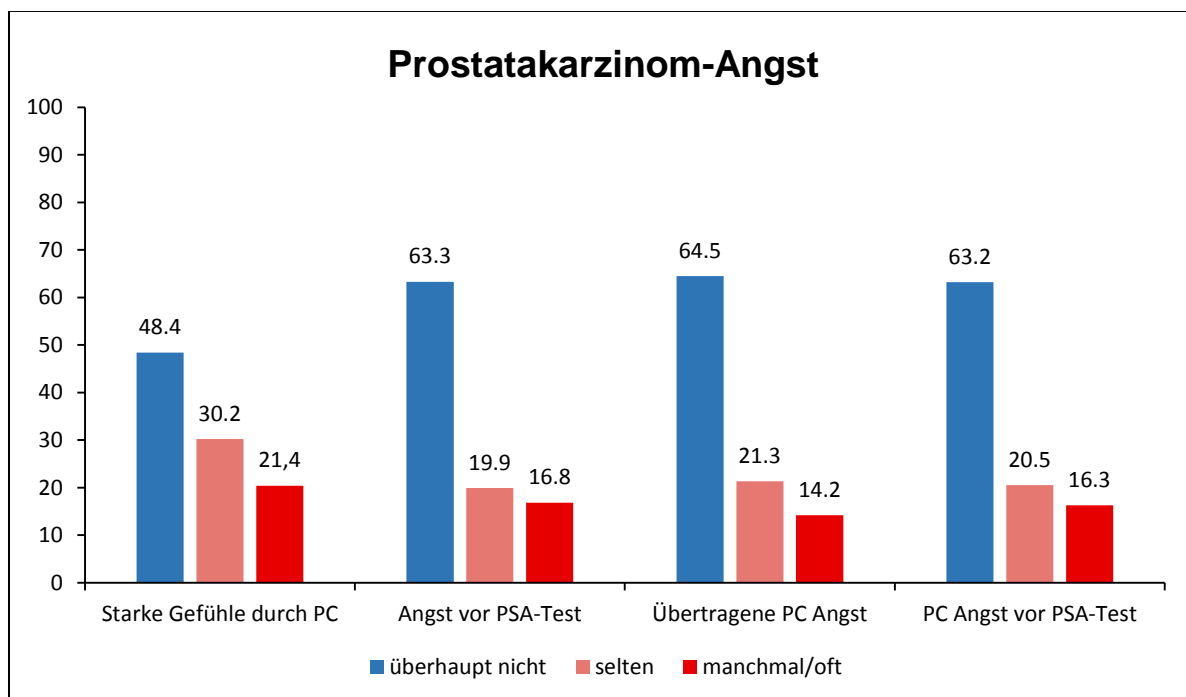


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Items der Prostatakarzinom-Angst (55)

3.3 Hierarchische multiple Regressionsanalyse

Um die Variablen zu identifizieren, die statistisch signifikant für die Vorhersage der PSA-Test-spezifischen Angst, der Prostatakarzinom-Angst und der Gesamt-MAX-PC-Angst sind, wurden drei hierarchische multiple Regressionsanalysen durchgeführt (Tabellen 2-4).

Dabei werden bei jedem Schritt neue Variablen hinzugefügt und diese auf ihre prädiktive Kraft bezüglich der Prostatakarzinom-spezifischen Ängste untersucht. Der

standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt die Stärke der Voraussagekraft an. R^2 ist die erklärte Varianz und ein Maß dafür, inwieweit jeder einzelne Schritt die Streuung (Varianz) des Datensatzes erklären kann. Nach Cohen et al. (54) liegt eine geringe Varianzaufklärung bei 2%, eine mittlere Varianzaufklärung bei 15% und eine hohe Varianzaufklärung bei 35% vor (siehe 2.6 Statistik). (55)

3.3.1 PSA-Test-spezifische Angst

Im ersten Schritt der hierarchischen multiplen Regressionsanalyse der PSA-Test-spezifischen Angst zeigte von den demographischen Variablen ein jüngeres Alter bei Befragung einen signifikanten Effekt ($p < 0,001$). Der signifikante Voraussagewert des Alters bei Befragung zeigte sich durchgehend konsistent bis zum letzten Schritt der Analyse. Von den Variablen der Prostatakarzinom -Familienanamnese, die im Schritt zwei hinzugefügt wurden, hatte das familiäre Prostatakarzinom einen signifikanten prädiktiven Wert ($p < 0,05$). Im dritten Schritt der Regressionsanalyse wurden die psychoonkologischen Variablen (Gesundheitszustand/Lebensqualität, Depression und generalisierte Ängstlichkeit) hinzugefügt. Alle drei wiesen signifikante Werte auf ($p < 0,01$ und $p < 0,001$). Im letzten Schritt kamen die klinischen Variablen (Nachsorge PSA-Wert, Zeit seit RP und aktuelle Therapie) hinzu. Sowohl der Nachsorge PSA-Wert als auch eine kürzere Zeit seit RP zeigten signifikante Effekte ($p < 0,001$ und $p < 0,05$). (55)

Die signifikanten Werte von ΔR^2 zeigen, dass jedem Schritt der Regressionsanalyse ein signifikanter Zugewinn an erklärter Varianz folgt ($p < 0,001$ und $p < 0,05$). Der größte Zugewinn erfolgt durch die Hinzunahme der psychoonkologischen Variablen (Schritt drei). Das finale Modell zeigt eine erklärte Gesamtvarianz von 12% an und die stärkste prädiktive Variable ist die generalisierte Ängstlichkeit ($\beta = 0,213$). (55)

Tabelle 6: Hierarchische multiple Regressionsanalyse für die PSA-Test-spezifische Angst (55)

	B	SE	β	R ²	ΔR^2
Schritt 1				0,004	0,005***
Alter bei Befragung	-0,004	0,001	-0,072***		
Partnerschaft	-0,004	0,021	-0,003		
Sohn/Söhne	-0,010	0,012	0,013		
Schritt 2				0,005	0,001*
Alter bei Befragung	-0,004	0,001	-0,069***		
Partnerschaft	-0,002	0,021	-0,001		
Sohn/Söhne	-0,009	0,012	0,012		
Familiäres Prostatakarzinom	0,033	0,013	0,042*		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,024	0,022	-0,018		
Schritt 3				0,102	0,097***
Alter bei Befragung	-0,003	0,001	-0,060***		
Partnerschaft	0,022	0,020	0,016		
Sohn/Söhne	-0,006	0,011	0,008		
Familiäres Prostatakarzinom	0,040	0,012	0,052**		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,020	0,021	-0,015		
Gesundheitsstatus/Lebensqualität	-0,108	0,036	-0,053**		
PHQ-2 (Depression)	0,026	0,007	0,084***		
GAD-2 (Generalisierte Ängstlichkeit)	0,072	0,007	0,216***		
Schritt 4				0,118	0,016***
Alter bei Befragung	-0,003	0,001	-0,060***		
Partnerschaft	0,022	0,020	0,016		
Sohn/Söhne	-0,004	0,011	0,005		
Familiäres Prostatakarzinom	0,041	0,012	0,054**		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,016	0,021	-0,013		
Gesundheitsstatus/Lebensqualität	-0,090	0,036	-0,044*		
PHQ-2 (Depression)	0,024	0,007	0,078***		
GAD-2 (Generalisierte Ängstlichkeit)	0,071	0,007	0,213***		
Nachsorge PSA-Wert	0,116	0,015	0,122***		
Zeit seit radikaler Prostatektomie	-0,017	0,008	-0,032*		
Aktuelle Therapie	0,018	0,018	0,016		

PSA Prostataspezifische Antigen
 PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2
 GAD-2 Generalized Anxiety Disorder-2
 B = Nicht standardisierter Koeffizient
 SE = Standardfehler
 β = Standardisierter Koeffizient
 R² = erklärte Varianz
 ΔR^2 = Veränderung in der erklärten Varianz
 * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

3.3.2 Prostatakarzinom-Angst

Der erste Schritt der hierarchischen multiplen Regressionsanalyse der Prostatakarzinom-Angst zeigte ähnliche Ergebnisse wie die der PSA-Test-spezifischen Angst. Von den demographischen Variablen war ein jüngeres Alter bei Befragung signifikant für die Voraussage der Prostatakarzinom-Angst ($p < 0,001$) und zeigte sich ebenfalls konsistent bis zum letzten Schritt der Analyse. Während die Variablen der Familienanamnese (familiäres Prostatakarzinom und Verwandte mit letalem Prostatakarzinom) keine signifikanten Ergebnisse ergaben, zeigten, die in Schritt drei hinzugefügten psychoonkologischen Variablen alle einen signifikanten prädiktiven Wert ($p < 0,001$). Von den klinischen Variablen zeigten ein erhöhter Nachsorge PSA-Wert und eine kürzere Zeit seit RP signifikante Effekte ($p < 0,001$ und $p < 0,01$). (55)

In dieser Analyse ist ΔR^2 nicht bei jedem Schritt signifikant, da sich durch die Hinzunahme der Variablen der Familienanamnese die erklärte Varianz nicht ändert. Bei den übrigen Schritten ändert sie sich jeweils signifikant. Die größte Veränderung der erklärten Varianz findet erneut bei Schritt drei (Hinzunahme der psychoonkologischen Variablen) statt. Die Gesamtvarianz für die Prostatakarzinom-Angst ist 24% und die stärkste prädiktive Kraft weist die generalisierte Ängstlichkeit auf ($\beta = 0,281$). (55)

Tabelle 7: Hierarchische multiple Regressionsanalyse für die Prostatakarzinom-Angst (55)

	B	SE	β	R ²	ΔR^2
Schritt 1				0,026	0,026***
Alter bei Befragung	-0,018	0,002	-0,162***		
Partnerschaft	-0,047	0,041	-0,017		
Sohn/Söhne	-0,021	0,024	0,013		
Schritt 2				0,026	0,000
Alter bei Befragung	-0,018	0,002	-0,161***		
Partnerschaft	-0,046	0,041	-0,017		
Sohn/Söhne	-0,021	0,024	-0,014		
Familiäres Prostatakarzinom	0,017	0,026	0,011		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,034	0,043	-0,013		
Schritt 3				0,205	0,180***
Alter bei Befragung	-0,017	0,002	-0,150***		
Partnerschaft	0,023	0,037	0,009		
Sohn/Söhne	-0,027	0,021	-0,017		
Familiäres Prostatakarzinom	0,037	0,023	0,024		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,025	0,038	-0,010		
Gesundheitsstatus/Lebensqualität	-0,280	0,068	-0,069***		
PHQ-2 (Depression)	0,080	0,012	0,129***		
GAD-2 (Generalisierte Ängstlichkeit)	0,187	0,013	0,284***		
Schritt 4				0,236	0,031***
Alter bei Befragung	-0,017	0,002	-0,149***		
Partnerschaft	0,023	0,037	0,008		
Sohn/Söhne	-0,032	0,021	-0,021		
Familiäres Prostatakarzinom	0,042	0,023	0,027		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,017	0,038	-0,007		
Gesundheitsstatus/Lebensqualität	-0,229	0,076	-0,057**		
PHQ-2 (Depression)	0,074	0,012	0,119***		
GAD-2 (Generalisierte Ängstlichkeit)	0,184	0,012	0,281***		
Nachsorge PSA-Wert	0,316	0,027	0,167***		
Zeit seit radikaler Prostatektomie	-0,047	0,015	-0,045**		
Aktuelle Therapie	0,055	0,032	0,025		

PSA Prostataspezifisches Antigen

PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2

GAD-2 Generalized Anxiety Disorder-2

B = Nicht standardisierter Koeffizient

SE = Standardfehler

β = Standardisierter Koeffizient

R² = erklärte Varianz

ΔR^2 = Veränderung in der erklärten Varianz

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

3.3.3 Gesamt-MAX-PC-Angst

Die hierarchische multiple Regressionsanalyse der Gesamt-MAX-PC-Angst wies einige kleine Unterschiede zu den vorherigen Analysen auf. Das familiäre Prostatakarzinom zeigte erst in Schritt drei, durch die Hinzunahme der psychoonkologischen Variablen, einen signifikanten Effekt ($p < 0,05$). Im finalen Modell waren ein jüngeres Alter bei Befragung, ein familiäres Prostatakarzinom, die psychoonkologischen Variablen (Gesundheitsstatus/Lebensqualität, Depression und generalisierte Ängstlichkeit), ein erhöhter Nachsorge PSA-Wert und eine kürzere Zeit seit RP signifikante Prädiktoren für die Vorhersage der Gesamt-MAX-PC-Angst ($p < 0,001$ und $0,01$).

Die Schritte eins, drei und vier führen zu einem signifikanten Zugewinn an erklärter Varianz und den größten Effekt hat die Hinzunahme der psychoonkologischen Variablen. Die Gesamtvarianz beträgt 26% und die stärkste prädiktive Kraft ist erneut die generalisierte Ängstlichkeit ($\beta = 0,297$).

Tabelle 8: Hierarchische multiple Regressionsanalyse für die Gesamt-MAX-PC-Angst

	B	SE	β	R ²	ΔR^2
Schritt 1				0,024	0,024***
Alter bei Befragung	-0,012	0,001	-0,154***		
Partnerschaft	-0,029	0,029	-0,015		
Sohn/Söhne	-0,006	0,017	-0,006		
Schritt 2				0,024	0,000
Alter bei Befragung	-0,012	0,001	-0,152***		
Partnerschaft	-0,027	0,029	-0,015		
Sohn/Söhne	-0,007	0,017	-0,006		
Familiäres Prostatakarzinom	0,024	0,018	0,023		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,030	0,030	-0,017		
Schritt 3				0,221	0,197***
Alter bei Befragung	-0,011	0,001	-0,140***		
Partnerschaft	0,020	0,026	0,010		
Sohn/Söhne	-0,012	0,015	-0,011		
Familiäres Prostatakarzinom	0,038	0,016	0,036*		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,022	0,027	-0,012		
Gesundheitsstatus/Lebensqualität	-0,208	0,047	-0,074***		
PHQ-2 (Depression)	0,057	0,009	0,131***		
GAD-2 (Generalisierte Ängstlichkeit)	0,138	0,009	0,301***		
Schritt 4				0,255	0,034***
Alter bei Befragung	-0,011	0,001	-0,139***		
Partnerschaft	0,020	0,025	0,010		
Sohn/Söhne	-0,016	0,015	-0,015		
Familiäres Prostatakarzinom	0,041	0,016	0,039**		
Verwandte mit letalem Prostatakarzinom	-0,016	0,026	-0,009		
Gesundheitsstatus/Lebensqualität	-0,172	0,046	-0,061***		
PHQ-2 (Depression)	0,053	0,008	0,121***		
GAD-2 (Generalisierte Ängstlichkeit)	0,137	0,009	0,297***		
Nachsorge PSA-Wert	0,228	0,019	0,173***		
Zeit seit radikaler Prostatektomie	-0,034	0,010	-0,046**		
Aktuelle Therapie	0,040	0,022	0,025		

PSA Prostataspezifisches Antigen

PHQ-2 Patient Health Questionnaire-2

GAD-2 Generalized Anxiety Disorder-2

B = Nicht standardisierter Koeffizient

SE = Standardfehler

β = Standardisierter Koeffizient

R² = erklärte Varianz

ΔR^2 = Veränderung in der erklärten Varianz

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

4. Diskussion

Der Einfluss der Psychoonkologie als wichtiger Teil der Nachsorge bei Krebspatienten hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Durch zahlreiche Studien zur Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Krebspatienten weiß man, dass diese bei einem bedeutenden Teil vorhanden sind und oftmals einen enormen Stellenwert im Leben der Betroffenen einnehmen (56-58).

Noch immer leiden diese Menschen unter dem Stigma psychischer Erkrankungen und haben große Schwierigkeiten einem Arzt oder Angehörigen von ihren Problemen zu berichten und somit professionelle Hilfe zu erhalten (25).

Aktuell liegt der Fokus der psychoonkologischen Forschung auf der Identifizierung möglicher Risikofaktoren, die psychische Erkrankungen im Rahmen der Krebs-Nachsorge begünstigen können. Ein erhöhtes Risiko zu erkranken, haben demnach unter anderem junge Patienten, weibliche Patienten, Geringverdiener und Patienten unter Chemotherapie (23). Dennoch gestalten sich die Erhebung und der Vergleich der Daten oftmals schwierig, da die Psyche des Menschen als multidimensionales Konstrukt noch lange nicht umfassend erforscht ist und vieles nicht rational erklärt werden kann.

Studien, die sich im Speziellen mit psychischen Erkrankungen von Prostatakarzinom-Patienten auseinandersetzen sind deutlich seltener, aber deuten darauf hin, dass einige Prostatakarzinom-Patienten einen großen Leidensdruck empfinden (51, 59). Hierbei wurden in der Vergangenheit vorrangig Fragebögen, wie die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder der State-Trait Anxiety Inventory, eingesetzt, die allgemeine psychische Erkrankungen wie Depression oder generalisierte Ängstlichkeit bei den Betroffenen erheben (37). Seit der Entwicklung und im weiteren Verlauf validierten Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC) von Roth et al., ist die Erhebung Prostatakarzinom-spezifischer Ängste möglich (46, 47). So ist ein detaillierteres Beschreiben der Angstzustände, die von manchen Prostatakarzinom-Patienten erlebt werden, möglich.

In der vorliegenden Studie lag der Fokus auf der Untersuchung eines Kollektivs mit vielen Langzeitüberlebenden und ob bei einer solch langen Zeit nach Diagnose und

Therapie noch Prostatakarzinom-spezifische Ängste vorhanden sind. Des Weiteren sollten Risikofaktoren, die die Entstehung dieser Ängste begünstigen, identifiziert werden. Somit wurden den Prostatakarzinom-Patienten im Rahmen der jährlichen Nachsorge durch das Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“, zusätzlich drei Fragebögen (MAX-PC, EORTC Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ-C30) und Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4)) zur Erfassung Prostatakarzinom-spezifischen Ängste, Lebensqualität, Angst und Depression geschickt.

Nach unserem Kenntnisstand ist es das erste Mal, dass ein zahlenmäßig so großes Kollektiv von operierten Prostatakarzinom-Patienten (N=4.719) mit einem so langen Follow-Up (Mediane Zeit seit OP 11,5 Jahre) auf Prostatakarzinom-spezifische Ängste untersucht wurde. Entweder handelt es sich bei vergleichbaren Studien um ein kleines Kollektiv mit kurzem Follow-Up (45, 50, 51) oder es werden Prostatakarzinom-Patienten mit anderen Therapien untersucht (49) oder es werden allgemeine psychische und nicht Prostatakarzinom-spezifische Erkrankungen evaluiert (42).

Um sicherzustellen, dass unser Kollektiv hinsichtlich klinisch-pathologischer Merkmale repräsentativ für Patienten nach radikaler Prostatektomie (RP) ist, wurde es mit einem anderen großen, europäischen Kollektiv (N=8.916) verglichen (16). Während die Prostatakarzinom-Patienten der Studie von Budäus et al. in den Jahren von 2000 bis 2009 an der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf radikal prostatektomiert wurden, hatte unser Kollektiv eine größere Zeitspanne (1988 bis 2014), also sowohl vor 2000, als auch nach 2009, aufzuweisen. Insgesamt zeigten die Kollektive dennoch größtenteils Übereinstimmung, lediglich kleine Unterschiede konnten festgestellt werden. Das Alter der Prostatakarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Operation war annähernd gleich. Unser Kollektiv wurde im Durchschnitt mit 63,3 Jahren operiert, während das durchschnittliche Alter des Kollektivs der Martini-Klinik 62,8 Jahre alt war. Anhand der zum Teil verschiedenen Zeitpunkte der Operation, lässt sich der leicht erhöhte durchschnittliche PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose in unserem Kollektiv erklären (10,8 vs. 8,5 ng/ml). Bis zum Jahr 2003 stieg die altersstandardisierte Erkrankungsrate des Prostatakarzinoms und blieb bis 2008 auf dem gleichen Niveau. Ähnliche Tendenzen zeigten auch der Einsatz des PSA-Werts und die Detektionsraten (1). Daraus lässt sich schließen, dass in den Jahren vor 2003 die Prostatakarzinome später diagnostiziert wurden und somit der PSA-Wert

durchschnittlich bei Diagnose höher war. Zusätzlich lässt sich in den letzten Jahren die Tendenz beobachten, dass durch die Fortschritte in den Behandlungskonzepten auch immer mehr fortgeschrittene Tumore noch operiert werden. Dies bestätigen auch die kleinen Unterschiede bezüglich der TNM-Klassifikation. So zeigten sich mehr Prostatakarzinome mit pT3b-Stadium (10,3 vs. 9,1%) und pT4-Stadium (1,5 vs. 0,3%) in unserem Kollektiv. Auch die Anzahl der Prostatakarzinom-Patienten mit infiltrierten Lymphknoten (pN1) war in unserem Kollektiv minimal höher (4,8 vs. 4,3%). Bei der histologischen Beurteilung der Prostatektomiepräparate zeigten sich vor allem Unterschiede bei den aggressiven Tumoren (Gleason Score ≥ 8). Hier waren in unserem Kollektiv mit 10,9% annähernd dreimal so viele Tumore vorhanden wie im Hamburger Kollektiv (3,7%). (16) Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass aufgrund der großen Übereinstimmung und der nur marginalen Unterschiede der Kollektive unsere Prostatakarzinom-Patienten als repräsentativ für radikal prostatektomierte Männer in Deutschland gelten.

Obwohl der Nutzen des PSA-Tests in der Diagnostik des Prostatakarzinoms noch nicht zweifelsfrei geklärt ist, wird er von der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und von der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) zur Früherkennung empfohlen (13, 14). Im Gegensatz dazu ist die Rolle des PSA-Tests als fester Bestandteil der Nachsorge zweifelsfrei geklärt, da er ein zuverlässiger Indikator für das Vorliegen eines biochemischen Rezidivs ist (13, 35). So empfiehlt die S3-Leitlinie der DKG bei asymptomatischen Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im dritten und vierten Jahr halbjährlich und ab dem fünften Jahr postoperativ jährliche Nachsorge-Untersuchungen mit Bestimmung des PSA-Werts (13).

Diese regelmäßige Bestimmung des PSA-Werts, dessen Ergebnis einen biochemischen Progress vorausagt und in diesem Falle ein neues Therapiekonzept bedingt, ist ein starker Belastungsfaktor im Leben der Prostatakarzinom-Patienten und ist mit einem hohen Angstniveau assoziiert (37). Zu diesem Schluss kommt auch die Studie von Roth et al., die von Prostatakarzinom-Patienten berichtet, die bereits Wochen vor dem PSA-Test sehr ängstlich sind, verspätet zu ihren Testterminen erscheinen oder sogar eine Wiederholung des PSA-Test fordern, um sicherzugehen, dass keine Fehler gemacht wurden (60).

Dennoch war das Angstlevel bezüglich des PSA-Tests in unserem Kollektiv niedrig. Bei allen drei Items der PSA-Test-spezifischen Angst stimmten nur 3,0 bis 3,5% der Prostatakarzinom-Patienten mit „manchmal/oft“ zu. Ein Grund für die niedrige Item-Zustimmung könnte die fortgeschrittene Zeit, die seit Diagnose und Behandlung des Prostatakarzinoms vergangen ist, sein. Bei einem medianen Follow-Up von 11,5 Jahren in unserem Kollektiv scheint ein hoher Grad an Adaption an die jährlich stattfindenden PSA-Tests wahrscheinlich. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die PSA-Test-spezifische Angst keinen stabilen Wert über die Zeit aufweist, sondern vor allem in den Wochen vor dem PSA-Test und bis zur Mitteilung des Ergebnisses auf das höchste Level steigt und kurz danach relativ schnell wieder sinkt (61). Da unser jährlicher Fragebogen jedoch unabhängig vom Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchungen der Prostatakarzinom-Patienten verschickt wurde, könnte das hohe Angstlevel, das von manchen Prostatakarzinom-Patienten erlebt wurde, möglicherweise nicht festgestellt worden sein. Zwar wurden die Prostatakarzinom-Patienten darauf hingewiesen den Nachsorgebogen erst nach erfolgter Nachsorgeuntersuchung beim Urologen auszufüllen und zurückzuschicken. Mit welcher Genauigkeit dies jedoch erfolgte, konnte nicht überprüft werden. Zusätzlich war ihnen bei Ausfüllen des Nachsorgebogens das endgültige Testresultat bereits bekannt und die Angst diesbezüglich möglicherweise bereits gesunken.

Ein weiterer Grund für die niedrige Item-Zustimmung könnte sein, dass Prostatakarzinom-Patienten oftmals über die Jahre sehr genaue Kenntnisse über ihre Erkrankung und das Behandlungskonzept entwickeln und dementsprechend wissen wie wichtig die Überwachung des PSA-Tests für eine erfolgreiche Behandlung ist. Wie wichtig der PSA-Test von Prostatakarzinompatienten wahrgenommen wird, zeigt eine Studie von Lofters et al. (61). Der Aussage „I would feel anxious if PSA tests stopped“ stimmten 83% des untersuchten Kollektivs zu. Obwohl diese Patienten unter einem metastasierten Prostatakarzinom litten, kann trotzdem davon ausgegangen werden, dass die Mehrzahl der Prostatakarzinom-Patienten vom Nutzen des PSA-Tests überzeugt ist. Zusätzlich kann auch ein hoher Grad an Vertrauen gegenüber Ärzten und medizinischen Einrichtungen die PSA-Test-spezifische Angst verringern, da die Subskala auch Befürchtungen wie ein falsches Testergebnis und den Wunsch nach wiederholten Messungen abfragt. Ein Grund, der diese These untermauert, ist das in mehreren Studien festgestellte Misstrauen von Afro-Amerikanischen Männern

gegenüber Ärzten und medizinischen Einrichtungen (62-64). So zeigte eine Validierungsstudie des MAX-PC in Afro-Amerikanischen Männern eine höhere Item-Zustimmung der PSA-Test-spezifischen Angst, als die originale Validierungsstudie, die einen Anteil an Kaukasiern von 88,8% hatte (47, 65).

Statistisch gesehen erstaunt die niedrige Item-Zustimmung auch nicht weiter. So zeigte sich bei der Analyse der Reliabilität der Subskalen ein niedrigerer Cronbachs α für die PSA-Test-spezifische Angst im Vergleich zur Prostatakarzinom-Angst ($\alpha = 0,75$ vs. $\alpha = 0,89$). Die Reliabilität ist ein Maß für die innere Konsistenz einer Skala und gibt das Ausmaß an, in dem die Items dieser Skala in Bezug zueinander stehen (66). So führt ein niedriger Cronbachs α zu einer niedrigeren Item-Zustimmung.

Letztendlich zeigen die meisten Studien inklusive der originalen Validierungsstudie von Roth et al. eine niedrigere Item-Zustimmung der PSA-Test-spezifischen Angst als beispielsweise der Prostatakarzinom-Angst (46, 47, 51). Vergleiche mit den Zahlen unserer Studie sind schwer durchzuführen, da in den anderen Studien Mittelwerte der Scores angegeben sind. Dennoch lassen die Mittelwerte die Tendenz erkennen, dass die Item-Zustimmung für die PSA-Test-spezifische Angst insgesamt niedriger ausfällt, als für die anderen Ängste. So berichtet die Arbeit von Mehnert et al. von niedrigeren durchschnittlichen Scores auf der PSA-Test-spezifischen Subskala im Vergleich zur Prostatakarzinom-Angst Subskala ($M = 0,35$ vs. $M = 1,18$) (51).

Ein Ziel unserer Studie war herauszufinden, ob und in welchem Umfang Prostatakarzinom-spezifische Ängste in Langzeitüberlebenden eine Rolle spielen. Interessanterweise war die PSA-Test-spezifische Angst in unserem Kollektiv sehr niedrig, wohingegen die Prostatakarzinom-Angst selbst viele Jahre nach Diagnose und Therapie noch stark ausgeprägt war. So zeigten sich mäßige bis hohe Angstlevel bezogen auf die Prostatakarzinom-Angst bei 14 bis 20% der Prostatakarzinom-Patienten, die den vier Items der Prostatakarzinom-Angst mit „manchmal/oft“ zugestimmt hatten.

Die höhere Prävalenz der Prostatakarzinom-Angst lässt darauf schließen, dass sie relativ stabil über viele Jahre der Nachsorge wahrgenommen wird, im Gegensatz dazu die PSA-Test-spezifische Angst, die je nach Zeitpunkt des PSA-Tests stark fluktuieren kann.

Trotz der sehr guten relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 93% bzw. 91% darf nicht vergessen werden, dass das Prostatakarzinom eine bösartige Tumorerkrankung ist, die zum Tode führen kann (1). Infolgedessen ist es wenig erstaunlich, dass das Prostatakarzinom Angstlevel in einigen Prostatakarzinom-Patienten tief verwurzelt zu sein scheint und selbst viele Jahre nach Diagnose und Therapie noch vorhanden ist.

In einer Studie von Ficarra et al. wird über die Prävalenz der Angst in einem Kollektiv von 64-jährigen Männern nach RP berichtet. Das mediane Follow-Up des Kollektivs lag bei 22 Monaten und war somit deutlich kürzer als das unseres Kollektivs. In der Studie lag ein erhöhtes Angstlevel bei 16,5% der Prostatakarzinom-Patienten vor (67). Dies stimmt mit den Ergebnissen unserer Prävalenz der Prostatakarzinom-Angst überein, obwohl unser Follow-Up deutlich länger ist (11,5 Jahre). Dies unterstreicht die These, dass die Prostatakarzinom-Angst ein sehr stabiles Konstrukt ist, das viele Jahre auf gleich hohem Niveau bleiben kann. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde jedoch nicht die Prostatakarzinom-spezifische Angst untersucht, sondern das allgemeine Angstlevel mittels HADS Fragebogen. Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die HADS in zahlreichen Validierungsstudien des MAX-PC hohe Korrelationen, sowohl mit der Prostatakarzinom-Angst Subskala, als auch mit dem kompletten MAX-PC, zeigte (46, 47, 65).

Bedeutend höhere Angstprävalenzen mittels HADS berichtete Roth et al. (68). In einem 121 Prostatakarzinom-Patienten umfassenden Kollektiv mit einem medianen Alter von 71 Jahren und einer Zeit seit RP von vier Jahren, berichteten 32,6% über ein erhöhtes Angstlevel. Jedoch war der Cut-off in dieser Studie mit sieben Punkten einen Punkt niedriger als in der Studie von Ficarra et al. Zusätzlich handelte es sich bei dem Kollektiv um größtenteils Prostatakarzinom-Patienten mit metastasiertem Tumor (80,6%). Daher scheint es nachvollziehbar, dass sie höheren Angstlevel ausgesetzt sind. (68)

Von den soziodemographischen Variablen zeigte ein jüngeres Alter der Prostatakarzinom-Patienten zum Zeitpunkt der Befragung signifikante Werte für die Voraussage der PSA-Test-spezifischen Angst, der Prostatakarzinom-Angst und der Gesamt-MAX-PC-Angst. In der Literatur wird ebenfalls in der Mehrzahl der Studien eine Assoziation zwischen Alter und MAX-PC angegeben (45-47).

Tavlarides et al. berichtete von 365 Prostatakarzinom-Patienten mit erfolgter RP ein Jahr postoperativ, die auf Krebs-spezifische Ängste und deren Assoziationen mittels MAX-PC und Expanded Prostate Cancer Index Composite untersucht wurden. In der Analyse der Prostatakarzinom-spezifischen Ängste zeigte sich unter anderem, dass ein junges Alter mit einem erhöhten Gesamt-MAX-PC-Angst Score signifikant korreliert ($p < 0,01$). (45)

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Roth et al. in der originalen Entwicklungsstudie aus dem Jahr 2003 und der im weiteren Verlauf durchgeführten Validierungsstudie (2006). Es wurden jeweils 385 bzw. 367 Prostatakarzinom-Patienten rekrutiert. In der Entwicklungsstudie waren die Prostatakarzinom-Patienten durchschnittlich 71 Jahre alt und hatten ein sehr kurzes durchschnittliches Follow-Up von 13,7 Tagen. Die Validierungsstudie hatte ein längeres Follow-Up von im Durchschnitt 63 Monaten und die Prostatakarzinom-Patienten waren durchschnittlich 66 Jahre alt. Trotz des insgesamt kürzeren Follow-Up im Vergleich zu unserer Studie zeigten sich dennoch zwischen erhöhten Gesamt-MAX-PC-Angst Scores und einem jüngeren Alter signifikante Assoziationen ($p > 0,01$ und $p < 0,0001$). (46, 47)

Obwohl die Studienlage unsere Beobachtung bezüglich einer Assoziation zwischen Alter und Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten unterstützt, kommt die Studie von Mehnert et al. zu anderen Ergebnissen. In die Studie wurden 197 Prostatakarzinom-Patienten aufgenommen, die sich zu Beginn der onkologischen Rehabilitation in der Klinik Bad Oexen, Bad Oeynhausen befanden. Das durchschnittliche Alter lag bei 66 Jahren und zur Erfassung der Daten wurden der MAX-PC, der EORTC QLQ-C30 und das NCCN Distress Thermometer abgefragt. Interessanterweise zeigten sich weder für die einzelnen Subskalen des MAX-PC, noch für die Lebensqualität signifikante Assoziationen mit einem jüngeren Alter. Allerdings wurden bei den Limitationen der Studie nicht näher bezeichnete organisatorische Gründe für „eine geringe Anzahl von medizinischen und sozioökonomischen Patientendaten“ berichtet. Zusätzlich handelte es sich bei den untersuchten Prostatakarzinom-Patienten um ein Rehabilitationskollektiv, das oftmals an niedrigerer körperlicher Funktionsfähigkeit leidet und somit nicht repräsentativ für Prostatakarzinom-Patienten im Allgemeinen ist. (51)

In einer kürzlich publizierten Studie von van de Wal et al. zeigte sich eine Assoziation zwischen Angst vor einem Rezidiv und jüngerem Alter. Das mediane Follow-Up des untersuchten Prostatakarzinom-Kollektivs war mit 7,1 Jahren postoperativ deutlich länger als in den bisher diskutierten Studien. Dies unterstreicht die Stabilität des Faktors Alter in der Voraussage von Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten. (33)

Ein Grund für die Assoziation jungen Alters mit höheren Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten könnte die steigende Anzahl an Komorbiditäten im Alter sein. Da viele Erkrankungen wie z.B. Herz-Lungenerkrankungen oder rheumatische und orthopädische Erkrankungen im Alter zunehmen und diese oftmals symptomatischer als das Prostatakarzinom sind, ist es möglich, dass komorbide Prostatakarzinom-Patienten sich eher auf diese Erkrankungen fokussieren und Prostatakarzinom-spezifische Ängste seltener auftreten. Darüber hinaus scheint es verständlich, dass ein junger Prostatakarzinom-Patient, der mitten im Leben steht größere Angst vor einer potentiell tödlichen Tumorerkrankung hat, als jemand mit einer kürzeren Lebenserwartung und weniger Plänen für die Zukunft. Zusätzlich ist die Chance am Prostatakarzinom zu versterben für einen älteren Mann naturgemäß deutlich geringer als für einen jungen Mann.

Bezüglich der weiteren soziodemographischen Variablen zeigten sich in unserem Kollektiv, weder für das Leben in einer Partnerschaft noch für das Vorhandensein von einem Sohn oder mehreren Söhnen, keine signifikanten Ergebnisse.

In der oben beschriebenen Studie von Tavlarides et al. zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse. So hatte es keinen Einfluss auf die Gesamt-MAX-PC-Angst, ob die Prostatakarzinom-Patienten verheiratet waren oder nicht. (45) Offensichtlich bewahrt eine Ehe bzw. Partnerschaft die Prostatakarzinom-Patienten nicht vor erhöhten Angstlevel.

Ob und wie sehr das Vorhandensein von einem Sohn oder mehreren Söhnen Prostatakarzinom-spezifische Ängste erhöhen kann, ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese ist einer der bekannten Risikofaktoren für das Erkranken an einem Prostatakarzinom (7). Inwieweit eine positive Familienanamnese Prostatakarzinom-spezifische Ängste beeinflusst ist nicht

abschließend geklärt. Die Rate an einem familiären Prostatakarzinom in unserem Kollektiv, d.h. mit mindestens einem weiteren erkrankten Angehörigen, war sehr hoch (37%). Im Vergleich dazu liegt der Anteil des Prostatakarzinoms mit positiver Familienanamnese in Deutschland bei 22,6% (12). Dieser Unterschied ist der Tatsache geschuldet, dass unsere Patientendaten aus der Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“ stammen. Zwar werden die Prostatakarzinom-Patienten unabhängig von ihrer Familienanamnese rekrutiert, aber wenn ein Prostatakarzinom-Patient weitere erkrankte Angehörige angibt, werden diese, vorausgesetzt sie sind einverstanden, ebenfalls in die Datenbank aufgenommen.

Bezüglich unserer Ergebnisse war ein familiäres Prostatakarzinom ein signifikanter Prädiktor für die PSA-Test-spezifische Angst und für die Gesamt-MAX-PC-Angst, jedoch nicht für die Prostatakarzinom-Angst.

Tavlarides et al. konnten in der bereits beschriebenen Studie keine Assoziation zwischen einer positiven Prostatakarzinom-Familienanamnese und einem höheren MAX-PC Score finden (45). Während in dieser Studie Männer nach RP untersucht wurden, berichtete Tan et al. über die Assoziation zwischen familiärem Prostatakarzinom und Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten bei Active Surveillance Patienten (49). In die Studie wurden 119 Männer mit einem Niedrig-Risiko Prostatakarzinom eingeschlossen. Dabei zeigten sich einerseits keine Assoziationen zwischen einem familiären Prostatakarzinom und dem MAX-PC, andererseits gab es signifikante Ergebnisse zwischen einem familiären Prostatakarzinom und genereller Angst, die mittels HADS detektiert wurde (49). Die Rolle eines familiären Prostatakarzinoms in Bezug auf Prostatakarzinom-spezifische Ängste bleibt somit unklar und es werden weitere Studien benötigt, die diese Fragestellung untersuchen.

Einen möglichen Grund für ein geringeres Prostatakarzinom Angstniveau bei Vorliegen eines familiären Prostatakarzinoms sehen Matthew et al. darin, dass aufgrund der guten Langzeitprognose des Prostatakarzinoms eine erfolgreiche Behandlung und Nachsorge des erkrankten Angehörigen zu einer geringeren Wahrnehmung Prostatakarzinom-spezifischer Ängste bei den Patienten selbst führt (69).

Ungeachtet dessen zeigte sich ein familiäres Prostatakarzinom als ein signifikanter Prädiktor für die Gesamt-MAX-PC-Angst und die PSA-Test-spezifischen Angst. Bisher gibt es nur Studien, die die Assoziation zwischen einem familiären Prostatakarzinom und dem gesamten MAX-PC untersuchen, jedoch nicht bezüglich der einzelnen Subskalen unterscheiden. In einer Studie von Dinkel et al., der einige Jahre zuvor ebenfalls Prostatakarzinom-Patienten der Datenbank des „Familiären Prostatakarzinoms“ untersuchte, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. So war ein familiäres Prostatakarzinom zwar nicht mit einem erhöhten Distress-, Depressions- oder Angstlevel assoziiert, aber es zeigte sich, dass ein familiäres Prostatakarzinom in Kombination mit Krebs-spezifischem Distress ein signifikanter Prädiktor für vom Patienten wahrgenommenen Bedarf an psychologischer Behandlung ist (43). Die Autoren vermuteten, dass das Vorliegen eines familiären Prostatakarzinoms die vermehrte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen beeinflusst. Ähnliche Tendenzen zeigten sich in PSA-Screening Kollektiven. So hatten Männer mit positiver Familienanamnese häufiger einen PSA-Test durchführen lassen als Männer mit negativer Familienanamnese (70, 71).

Überraschenderweise zeigte sich bei Betrachtung der Prostatakarzinom-Patienten, die Angehörige mit letalem Prostatakarzinom hatten, keine Assoziationen mit erhöhten Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten. Dabei kann ein metastasiertes Prostatakarzinom sehr viel Leid und Schmerzen bedeuten und für Patienten und Angehörige gleichermaßen zu belastenden Erinnerungen führen. In der Literatur wurden bisher noch keine Studien beschrieben, die den Einfluss von Angehörigen mit letalem Prostatakarzinom auf Prostatakarzinom-spezifische Ängste beschreiben. Zwar gibt es Hinweise, dass ein letales Prostatakarzinom das Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom bei Angehörigen erhöht (72). Offensichtlich dürfte diese Tatsache jedoch den wenigsten Angehörigen bekannt sein und somit nicht zu erhöhten Angstwerten führen.

Von den psychoonkologischen Variablen (Gesundheitsstatus/Lebensqualität, Depression und generalisierte Ängstlichkeit) zeigten alle drei signifikante Voraussagewerte für die Prostatakarzinom-spezifischen Ängste (PSA-Test-spezifische Angst, Prostatakarzinom-Angst und Gesamt-MAX-PC-Angst).

Die durchschnittlich selbstwahrgenommene Lebensqualität war in dem von uns untersuchten Kollektiv ein wenig niedriger (72,5 vs. 77,8 Punkte) im Vergleich zu einem anderen großen niederländischen Kollektiv mit 999 Prostatakarzinom-Patienten (73). Ein möglicher Grund, der diesen kleinen Unterschied erklären könnte ist das erhöhte Alter unserer Prostatakarzinom-Patienten (75,2 vs. 71,3 Jahre). Denn mit steigendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit an Komorbiditäten zu erkranken, die folglich die selbstwahrgenommene Lebensqualität senken (74). Zusätzlich wird in der Literatur erst ein Unterschied ≥ 10 Punkte als klinisch relevant angesehen (75), womit unser Kollektiv als repräsentativ gilt. Zahlreiche Studien bestätigen, die in unserem Kollektiv festgestellte Assoziation zwischen niedrigerer Lebensqualität und Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten (46, 47, 65, 76).

Während die Prävalenz von Depression und generalisierter Ängstlichkeit vergleichbar war mit der der Allgemeinbevölkerung (9,4 vs. 8,6% und 7,9 vs. 7,6%) (53), zeigten sich große Unterschiede zu Studien, die Depression und generalisierte Ängstlichkeit in Prostatakrebs-Patienten untersuchten (37, 68, 77). So reicht die Prävalenz für Depression in Prostatakarzinom-Patienten von 15 bis 21% (68, 77) und für generalisierte Ängstlichkeit von 10 bis 36% (37, 68). Da keine der untersuchenden Studien jedoch ein Follow-Up aufweisen kann, das länger als fünf Jahre ist, liegt der Schluss nahe, dass Depression und generalisierte Ängstlichkeit, nur in den ersten Jahren der Nachsorge bei Prostatakarzinom-Patienten gehäuft auftritt und im Laufe eines langen Follow-Up mit den Jahren nachlässt. Dessen ungeachtet waren beide signifikante Prädiktoren, generalisierte Ängstlichkeit sogar der stärkste Prädiktor, für die PSA-Test-spezifische Angst, die Prostatakarzinom-Angst und die Gesamt-MAX-PC-Angst.

Für Prostatakarzinom-Patienten ist der PSA-Wert der wichtigste Verlaufsparemeter der Nachsorge. So zeigt er bei erstmaligem überschreiten in je zwei Messungen von 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv an. In diesem Stadium sind die Prostatakarzinom-Patienten noch asymptomatisch, trotzdem kann zu diesem Zeitpunkt bereits eine perkutane Salvagestrahlentherapie nötig sein (13). Dieser Vorteil, den die Prostatakarzinom-Behandlung durch den Einsatz des PSA-Tests bietet, ist den Prostatakarzinom-Patienten bewusst und sie nehmen den PSA-Wert als entscheidenden Indikator für ihr Erkrankungsstadium war (61). Somit ist es nicht

überraschend, dass ein erhöhter PSA-Wert ($\geq 0,2$ ng/ml) im Rahmen der Nachsorge, nach generalisierter Ängstlichkeit, der zweitstärkste Prädiktor für die PSA-Test-spezifische Angst, die Prostatakarzinom-Angst und die Gesamt-MAX-PC-Angst war.

Die Studie von Tavlarides et al. bestätigte erneut unsere Ergebnisse (45). Dort zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen einem erhöhten Nachsorge PSA-Wert und höheren MAX-PC Scores. Darüber hinaus berichtete Cohen et al., dass auch in Screening Kollektiven erhöhte PSA-Werte zu höheren Krebs-spezifischen Ängsten führen (78). Im Gegensatz zum Nachsorge PSA-Wert, waren die klinisch-pathologischen Daten nicht Teil unserer Regressionsanalyse. In der Literatur zeigt sich, dass mit längerer Zeit seit Diagnose und Behandlung klinisch-pathologische Daten für die Prostatakarzinom-Patienten an Bedeutung verlieren und in Bezug auf das psychologische Outcome (Depression, generalisierte Ängstlichkeit, psychologischer Distress) keine entscheidende Rolle spielen (46). Dies zeigte sich erneut in einer kürzlich publizierten Studie von Sharp et al., die Prostatakarzinom-Patienten auf ihr psychologisches Wohlbefinden im Rahmen der Nachsorge untersuchten. Bei dem 3348 Prostatakarzinom-Patienten umfassenden Kollektiv war ein großer Teil Langzeitüberlebender vorhanden (19% mit ≥ 10 Jahre seit Diagnose). Weder Gleason Score noch T-Stadium des Prostatakarzinoms zeigten Assoziationen mit dem erhöhten Auftreten von Depression, generalisierter Ängstlichkeit oder psychologischem Distress (42).

Darüber hinaus berichteten Tavlarides et al., dass manche Prostatakarzinom-Patienten Prognose und Angstlevel inkongruent wahrnehmen. So gibt es Prostatakarzinom-Patienten mit einem niedrigen Gleason-Score und T-Stadium, die extreme Ängste durchleben (45). Es bleibt festzuhalten, dass Prostatakarzinom-spezifische Ängste als Teil der menschlichen Psyche häufig ein äußerst komplexes Konstrukt darstellen, das schwer zu fassen ist und sich nicht immer rational erklären lässt.

Bezüglich der aktuellen Therapie (Strahlentherapie, Hormontherapie oder Chemotherapie) zeigten sich in der Regressionsanalyse keine signifikanten Voraussagewerte für die Prostatakarzinom-spezifischen Ängste. Dabei ist bei allen Therapieformen mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen zu rechnen (14). Ein genauerer Blick auf die Häufigkeitsverteilung der Therapieformen lässt jedoch erkennen, dass die

Mehrzahl der Prostatakarzinom-Patienten mit einer Hormontherapie behandelt wurde (90,7%). Diese Therapieform kann den PSA-Wert sehr schnell und effektiv senken und so nehmen die Patienten diese Behandlungsform offensichtlich als nicht bedrohlich war, trotz zahlreicher Nebenwirkungen.

Das finale Modell der hierarchisch multiplen Regressionsanalyse der PSA-Test-spezifischen Angst leistete 12% an Varianzaufklärung. Nach der Klassifizierung von Cohen et al. liegt unser Ergebnis weit über einer geringen Varianzaufklärung (2%), jedoch knapp unter dem Wert für eine mittlere Varianzaufklärung (15%) (54). Dies verdeutlicht, dass es weitere bedeutende Einflussfaktoren gibt, die die PSA-Test-spezifische Angst voraussagen können. Bei der Erhebung des PSA-Werts wurde der Cut-off bei $\geq 0,2$ ng/ml gesetzt. Dabei wurde nicht unterschieden, ob ein Prostatakarzinom-Patient das erste Mal den Wert überschritt und somit die Diagnose eines Biochemischen Rezidivs erhielt oder bereits mehrmals einen hohen PSA-Wert hatte. Es ist anzunehmen, dass mit gesondertem Untersuchen der Patienten mit erstmaligem Überschreiten des Cut-off-Wertes, der Nachsorge PSA-Wert ein stärkerer Prädiktor gewesen wäre und somit die Varianzaufklärung erhöht hätte.

Die Varianzaufklärung der Prostatakarzinom-Angst und der Gesamt-MAX-PC-Angst war mit 24% bzw. 26% doppelt so hoch wie die der PSA-Test-spezifischen Angst. Jedoch wurde keine hohe Varianzaufklärung erreicht, die nach Cohen et al. bei 35% vorliegt (54). So zeigt sich auch hier das Vorliegen weiterer bedeutender Einflüsse, die von uns nicht erfasst wurden. Beispielsweise können somatische Befunde wie Inkontinenz oder Erektile Dysfunktion, die durch die Behandlung des Prostatakarzinoms aufgetreten sind Ängste verstärken oder sogar auslösen.

Die Stärke unserer Studie liegt in dem großen deutschlandweiten Kollektiv mit einem langen medianen Follow-Up. Aufgrund der Querschnittsstudie bleibt die Aussagekraft unserer Ergebnisse eingeschränkt, denn es können keine Aussagen bezüglich des Verlaufs der Prostatakarzinom-spezifischen Ängste gemacht werden. Eine weitere Limitation ist, dass unsere klinisch-pathologischen Daten nicht aus offiziellen Krebsregistern stammen, was jedoch in Deutschland nicht üblich ist. Dennoch war das Vorliegen eines histopathologischen Befunds obligatorisch um in die Studie aufgenommen zu werden. Darüber hinaus können wir keine Aussagen über die Prostatakarzinom-Patienten treffen, die nicht auf den jährlichen Nachsorgefragebogen

geantwortet haben. Zwar war unser Kollektiv repräsentativ für radikal prostatektomierte Patienten, jedoch stellen unsere Einschlusskriterien (radikale Prostatektomie als Erstlinientherapie, vollständiger histopathologischer Befund und ausgefüllter MAX-PC Fragebögen) eine Selektion dar, die eine Verallgemeinerung unserer Ergebnisse nicht zulässt. Es benötigt weiterer Studien zu Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten um ein umfassenderes Bild zu erhalten. Dabei sollten vor allem ungeklärte Variablen wie eine positive Familienanamnese genauer untersucht werden. Interessant wäre die Entwicklung Prostatakarzinom-spezifischer Ängste über einen längeren Zeitraum mittels Längsstudie zu untersuchen. Dabei könnten auch, von uns nicht beachtete Variablen wie somatische Befunde oder ein genaueres Unterscheiden eines erhöhten Nachsorge PSA-Werts integriert werden.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist weiterhin der häufigste nicht-kutane Tumor des Mannes. In den meisten Fällen wird er heutzutage im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Hierbei ist entweder der PSA-Wert auffällig und/oder die digital-rektale Untersuchung, was zur Biopsie der Prostata führt. Die häufigste Therapiemethode des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms ist die operative Entfernung der Prostata. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung werden, gemäß der deutschen S3 Leitlinie, PSA-Bestimmungen in regelmäßigen Abständen empfohlen. Diese PSA-Bestimmungen erfolgen im 1. und 2. Jahr vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und bei unauffälligem PSA-Wert im weiteren Verlauf jährlich.

Der PSA-Wert sollte nach der Operation in den Nullbereich abfallen, falls dies nicht der Fall ist, bzw. im weiteren Verlauf wieder ansteigt, ist dies ein Zeichen für ein biochemisches Rezidiv, was einem Lokalrezidiv, bzw. einer Metastasierung vorausgeht. Die Patienten sind sehr genau über die Wertigkeit des PSA-Werts informiert und deshalb auch in den Wochen vor und bis zur Mitteilung des Ergebnisses psychisch belastet. Im Rahmen vorliegender Querschnittsstudie sollten genau diese Belastung und die Belastung durch das Prostatakarzinom im Allgemeinen evaluiert werden. Dies geschah anhand eines standardisierten und validierten Fragebogens zu Prostatakarzinom-spezifischen Ängsten. Die Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC) besteht aus insgesamt 18 Fragen, die in drei Subskalen unterteilt sind. Diese beleuchten im Speziellen die PSA-Test-spezifische Angst, die Prostatakarzinom-Angst und die Angst vor einem Rezidiv.

Es sollten im Rahmen der jährlichen Nachsorgeuntersuchung des nationalen Forschungsprojektes „Familiäres Prostatakarzinom“ Patienten aus ganz Deutschland diese Fragen beantworten. Zusätzlich wurden Fragen zur Lebensqualität gestellt (Items 29 und 30 des Quality of Life Questionnaire-C30 der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), sowie ein Screening-Fragebogen zur Angst und Depressivität, der PHQ-4 (Patient Health Questionnaire-4), bestehend aus dem PHQ-2 und dem GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder-2). Zusätzlich gaben die Patienten ihren aktuellen Nachsorge PSA-Wert an, die Zeit seit der radikalen Prostatektomie sowie eine derzeit eventuell durchgeführte Therapie. Die

Auswertung sollte auch in Abhängigkeit der Familienanamnese erfolgen, um zu evaluieren, ob diese die Prostatakarzinom-spezifischen Ängste erhöht.

In die Studie wurden 4.719 Männer nach radikaler Prostatektomie mit bestätigtem histopathologischem Befund und ausgefülltem MAX-PC Fragebogen eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter lag bei 75,2 Jahren und das mediane Follow-Up bei 11,5 Jahren. Die Prävalenz einer moderaten bis hohen PSA-Test-spezifischen Angst war in unserem Kollektiv, mit 3,0% bis 3,5%, niedrig ausgeprägt, während die Prostatakarzinom-Angst deutlich stärker vorhanden war. So zeigten bis zu einem Fünftel (14,2 – 20,4%) der befragten Männer moderate bis hohe Angstlevel in Bezug auf die Prostatakarzinom-Angst.

Mithilfe der hierarchischen multiplen Regressionsanalyse wurden ein jüngeres Alter, niedrige Lebensqualität, ein erhöhtes Angst- und Depressionsniveau, ein erhöhter Nachsorge PSA-Wert ($\geq 0,2$ ng/ml) und eine kürzere Zeit seit radikaler Prostatektomie als signifikante Prädiktoren für die PSA-Test-spezifische Angst, die Prostatakarzinom-Angst und die Gesamt MAX-PC Angst identifiziert. Ein familiäres Prostatakarzinom zeigte nur mit der PSA-Test-spezifischen Angst und der Gesamt-MAX-PC-Angst Assoziationen. Die stärkste prädiktive Variable war in allen Regressionsmodellen die generalisierte Ängstlichkeit ($\beta = 0,213 - 0,297$). Die finalen Modelle der Regressionsanalysen leisteten mit 12% für die PSA-Test-spezifische Angst, 24% für die Prostatakarzinom-Angst und 26% für die Gesamt-MAX-PC-Angst mittlere Werte für die Varianzaufklärung. Dies verdeutlicht, dass es weitere Einflussfaktoren gibt, die die Prostatakarzinom-spezifischen Ängste voraussagen können.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass Prostatakarzinom-spezifische Ängste auch noch viele Jahre nach der Behandlung eine Rolle spielen. Dementsprechend ist die Kenntnis der Risikomerkmale für das Entwickeln dieser Ängste für den behandelnden Arzt wichtig, damit Patienten in Zukunft adäquater aufgeklärt, bzw. begleitet werden können.

6. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017 DOI: 10.17886/rkipubl-2017-007.
2. Dell'Oglio P, Karnes RJ, Joniau S, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al. Very long-term survival patterns of young patients treated with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Urologic oncology*. 2016;34(5):234.e13-9.
3. Rohde V, Katalinic A., Wasern, J. e. a. Prostataerkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Institut (2007) 7 - 27.
4. World Health Organization. 2015 [Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688>].
5. GLOBACAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
6. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Annals of internal medicine*. 1993;118(10):793-803.
7. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *The prostate*. 1990;17(4):337-47.
8. Powell IJ, Meyskens FL. African American men and hereditary/familial prostate cancer: intermediate-risk populations for chemoprevention trials. *Urology*. 2001;57(4):178-81.
9. Jack R, Davies E, Møller H. Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *International journal of andrology*. 2007;30(4):215-21.
10. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(24):2009-17.
11. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate]. *Acta genetica et statistica medica*. 1956;6(2):304-5.
12. Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE. [Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. *Der Urologe Ausg A*. 2011;50(7):813-20.

13. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF, Düsseldorf. 2011.
14. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *European urology*. 2014;65(1):124-37.
15. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2008;52(1):24-8.
16. Budäus L, Spethmann J, Isbarn H, Schmitges J, Beesch L, Haese A, et al. Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. *BJU international*. 2011;108(8):1256-61.
17. Kopp RP, Marshall LM, Wang PY, Bauer DC, Barrett-Connor E, Parsons JK, et al. The burden of urinary incontinence and urinary bother among elderly prostate cancer survivors. *European urology*. 2013;64(4):672-9.
18. Hyde MK, Zajdlewicz L, Wootten AC, Nelson CJ, Lowe A, Dunn J, et al. Medical help-seeking for sexual concerns in prostate cancer survivors. *Sexual medicine*. 2016;4(1):e7-e17.
19. Olsson C, Alsadius D, Pettersson N, Tucker S, Wilderäng U, Johansson K, et al. Patient-reported sexual toxicity after radiation therapy in long-term prostate cancer survivors. *British journal of cancer*. 2015.
20. Gavin AT, Drummond FJ, Donnelly C, O'Leary E, Sharp L, Kinnear HR. Patient-reported 'ever had' and 'current' long-term physical symptoms after prostate cancer treatments. *BJU international*. 2015;116(3):397-406.
21. Darwish-Yassine M, Berenji M, Wing D, Copeland G, Demers RY, Garlinghouse C, et al. Evaluating long-term patient-centered outcomes following prostate cancer treatment: findings from the Michigan Prostate Cancer Survivor study. *Journal of Cancer Survivorship*. 2014;8(1):121-30.
22. Lassemlante A-CM, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: A meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(3):370-81.

23. Singer S, Bringmann H, Hauss J, Kortmann R-D, Köhler U, Krauß O, et al. Häufigkeit psychischer Begleiterkrankungen und der Wunsch nach psychosozialer Unterstützung bei Tumorpatienten im Akutkrankenhaus. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(40):2071-6.
24. Herschbach P, Marten-Mittag B, Henrich G. Revision und psychometrische Prüfung des Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK-R23). *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*. 2003;12(2):69-76.
25. Cape J, McCulloch Y. Patients' reasons for not presenting emotional problems in general practice consultations. *Br J Gen Pract*. 1999;49(448):875-9.
26. Siedentopf F, Marten-Mittag B, Utz-Billing I, Schoenegg W, Kentenich H, Dinkel A. Experiences with a specific screening instrument to identify psychosocial support needs in breast cancer patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;148(2):166-71.
27. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Löwe B, et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Annals of Oncology*. 2004;15(8):1243-9.
28. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *British journal of cancer*. 2001;84(8):1011.
29. Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening: needs, models, and methods. *Journal of psychosomatic research*. 2003;55(5):403-9.
30. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
31. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics*. 2009;50(6):613-21.
32. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology 1993 [365-76].
33. van de Wal M, van Oort I, Schouten J, Thewes B, Gielissen M, Prins J. Fear of cancer recurrence in prostate cancer survivors. *Acta Oncologica*. 2016:1-7.

34. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(2):467-79.
35. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(4):268-78.
36. Shen MJ, Nelson CJ, Peters E, Slovin SF, Hall SJ, Hall M, et al. Decision-making Processes among Prostate Cancer Survivors with Rising PSA Levels Results from a Qualitative Analysis. *Medical Decision Making*. 2015;35(4):477-86.
37. Dale W, Bilir P, Han M, Meltzer D. The role of anxiety in prostate carcinoma. *Cancer*. 2005;104(3):467-78.
38. Klotz LH. PSAdynia and other PSA-related syndromes: a new epidemic—a case history and taxonomy. *Urology*. 1997;50(6):831-2.
39. Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *European urology*. 2015;68(4):600-8.
40. Mehnert A, Lehmann C, Graefen M, Huland H, Koch U. Psychische Belastung und Lebensqualität bei Prostatakrebspatienten im Behandlungsverlauf. *Psychoonkologie Eine Disziplin in der Entwicklung Göttingen: Hogrefe*. 2008:15-27.
41. Watts S, Leydon G, Birch B, Prescott P, Lai L, Eardley S, et al. Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*. 2014;4(3):e003901.
42. Sharp L, O'Leary E, Kinnear H, Gavin A, Drummond FJ. Cancer-related symptoms predict psychological wellbeing among prostate cancer survivors: results from the PiCTure study. *Psycho-Oncology*. 2016;25(3):282-91.
43. Dinkel A, Kornmayer M, Gschwend JE, Marten-Mittag B, Herschbach P, Herkommer K. Influence of family history on psychosocial distress and perceived need for treatment in prostate cancer survivors. *Fam Cancer*. 2014;13(3):481-8.
44. National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals. *Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2008. 2, Stress and Distress: Definitions. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4027/>.
45. Tavlarides AM, Ames SC, Diehl NN, Joseph RW, Castle EP, Thiel DD, et al. Evaluation of the association of prostate cancer-specific anxiety with sexual function,

depression and cancer aggressiveness in men 1 year following surgical treatment for localized prostate cancer. *Psycho-Oncology*. 2013;22(6):1328-35.

46. Roth AJ, Rosenfeld B, Kornblith AB, Gibson C, Scher HI, Curley-Smart T, et al. The memorial anxiety scale for prostate cancer. *Cancer*. 2003;97(11):2910-8.

47. Roth A, Nelson CJ, Rosenfeld B, Warshowski A, O'shea N, Scher H, et al. Assessing anxiety in men with prostate cancer: further data on the reliability and validity of the Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC). *Psychosomatics*. 2006;47(4):340-7.

48. Venderbos LD, Bergh RC, Roobol MJ, Schröder FH, Essink-Bot ML, Bangma CH, et al. A longitudinal study on the impact of active surveillance for prostate cancer on anxiety and distress levels. *Psycho-Oncology*. 2015;24(3):348-54.

49. Tan H-J, Marks LS, Hoyt MA, Kwan L, Filson CP, Macairan M, et al. The Relationship between Intolerance of Uncertainty and Anxiety in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2016;195(6):1724-30.

50. Tavlarides AM, Ames SC, Thiel DD, Diehl NN, Parker AS. Baseline and follow-up association of the MAX-PC in Men with newly diagnosed prostate cancer. *Psycho-Oncology*. 2015;24(4):451-7.

51. Mehnert A, Lehmann C, Schulte T, Koch U. Presence of symptom distress and prostate cancer-related anxiety in patients at the beginning of cancer rehabilitation. *Oncology Research and Treatment*. 2007;30(11):551-6.

52. Lehmann C, Mehnert A, Schulte T, Koch U. Erfassung krebs-und behandlungsspezifischer Ängste bei Prostatakrebpatienten in der Rehabilitation: Der Memorial Angst-Fragebogen für Prostatakrebs (MAX-PC). *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation*. 2006;74:345-52.

53. Löwe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *Journal of affective disorders*. 2010;122(1):86-95.

54. Cohen J, Cohen P, West SG, Aiken LS. *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*: Routledge; 2013.

55. Meissner VH, Herkommer K, Marten-Mittag B, Gschwend JE, Dinkel A. Prostate cancer-related anxiety in long-term survivors after radical prostatectomy. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2017;11(6):800-7.

56. Mehnert A, Lehmann C, Graefen M, Huland H, Koch U. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. *European journal of cancer care*. 2010;19(6):736-45.
57. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-Oncology*. 2001;10(1):19-28.
58. Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*. 2009;50(4):383-91.
59. Korfage I, Essink-Bot M-L, Janssens A, Schröder F, De Koning H. Anxiety and depression after prostate cancer diagnosis and treatment: 5-year follow-up. *British journal of cancer*. 2006;94(8):1093-8.
60. Roth A, Passik S. Anxiety in men with prostate cancer may interfere with effective management of the disease. *Primary Care Cancer*. 1996;16:30.
61. Lofters A, Juffs HG, Pond GR, Tannock IF. "PSA-itis": knowledge of serum prostate specific antigen and other causes of anxiety in men with metastatic prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2516-20.
62. Underwood W, Jackson J, Wei JT, Dunn R, Baker E, DeMonner S, et al. Racial treatment trends in localized/regional prostate carcinoma: 1992–1999. *Cancer*. 2005;103(3):538-45.
63. Kao AC, Green DC, Zaslavsky AM, Koplan JP, Cleary PD. The relationship between method of physician payment and patient trust. *Jama*. 1998;280(19):1708-14.
64. Krieger N, Smith K, Naishadham D, Hartman C, Barbeau EM. Experiences of discrimination: validity and reliability of a self-report measure for population health research on racism and health. *Social science & medicine*. 2005;61(7):1576-96.
65. Nelson CJ, Starr TD, Macchia RJ, Hyacinthe L, Friedman S, Roth AJ. Assessing anxiety in Black men with prostate cancer: further data on the reliability and validity of the Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC). *Supportive Care in Cancer*. 2016:1-7.

66. Himme A. Gütekriterien der Messung: Reliabilität, Validität und Generalisierbarkeit. *Methodik der empirischen Forschung*: Springer; 2007. p. 375-90.
67. Ficarra V, Righetti R, D'amico A, Piloni S, Balzarro M, Schiavone D, et al. General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms. *Urologia internationalis*. 2000;65(3):130-4.
68. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, Holland JC. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;82(10):1904-8.
69. Matthew AG, Paradiso C, Currie KL, Finelli A, Hartman M-E, Trachtenberg L, et al. Examining risk perception among men with a family history of prostate cancer. *Patient education and counseling*. 2011;85(2):251-7.
70. Meiser B, Cowan R, Costello A, Giles GG, Lindeman GJ, Gaff CL. Prostate cancer screening in men with a family history of prostate cancer: the role of partners in influencing men's screening uptake. *Urology*. 2007;70(4):738-42.
71. Spencer BA, Babey SH, Etzioni DA, Ponce NA, Brown ER, Yu H, et al. A population-based survey of prostate-specific antigen testing among California men at higher risk for prostate carcinoma. *Cancer*. 2006;106(4):765-74.
72. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
73. Lamers RE, Cuypers M, Husson O, Vries M, Kil PJ, Ruud Bosch J, et al. Patients are dissatisfied with information provision: perceived information provision and quality of life in prostate cancer patients. *Psycho-Oncology*. 2015.
74. Vissers P, Thong M, Pouwer F, Zanders M, Coebergh J, Van De Poll-Franse L. The impact of comorbidity on Health-Related Quality of Life among cancer survivors: analyses of data from the PROFILES registry. *Journal of Cancer Survivorship*. 2013;7(4):602-13.
75. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139-44.
76. Victorson DE, Schuette S, Schalet BD, Kundu SD, Helfand BT, Novakovic K, et al. Factors Affecting Quality of Life at Different Intervals After Treatment of

Localized Prostate Cancer: Unique Influence of Treatment Decision Making Satisfaction, Personality and Sexual Functioning. J Urol. 2016.

77. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, Scher HI, Holland JC. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. Cancer. 1994;73(11):2791-802.

78. Cohen L, Fouladi RT, Babaian RJ, Bhadkamkar VA, Parker PA, Taylor CC, et al. Cancer worry is associated with abnormal prostate-specific antigen levels in men participating in a community screening program. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2003;12(7):610-7.

7. Publikationen

Die Ergebnisse unserer Studie wurden vielfach publiziert:

Die erstmalige Publikation erfolgte als Vortrag im Rahmen der „42. Gemeinsamen Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie“ in Augsburg am 02. Juni 2016.

PSA-Test spezifische Angst bei Langzeitüberlebenden nach radikaler Prostatektomie

Valentin H. Meissner, A. Dinkel, H. Schulwitz, J.E. Gschwend, K. Herkommer

Erneute Präsentation der Ergebnisse als Vortrag während des „68. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie“ in Leipzig am 30. September 2016.

PSA-Test spezifische Angst bei Langzeitüberlebenden nach radikaler Prostatektomie

Valentin H. Meissner, A. Dinkel, B. Marten-Mittag, J.E. Gschwend, K. Herkommer

Internationale Präsentation als „Extended Poster“ auf dem „32. Kongress der European Association of Urology“ in London am 27. März 2017. Auszeichnung zum „Best Poster in Poster Session 71: Survivorship in prostate cancer: It's all about patients.“

Prostate cancer-specific anxiety of long-term survivors after radical prostatectomy

Valentin H. Meissner, A. Dinkel, B. Marten-Mittag, J.E. Gschwend, K. Herkommer

Internationale Publikation am 21. Mai 2017 im „Journal of Cancer Survivorship“.

Prostate cancer-related anxiety in long-term survivors after radical prostatectomy

Valentin H. Meissner, K. Herkommer, B. Marten-Mittag, J.E. Gschwend, A. Dinkel

Internationale Präsentation als Vortrag auf dem jährlichen Kongress der „American Association of Urology“ in Boston am 13. Mai 2017.

Prostate cancer-related anxiety of long-term survivors after radical prostatectomy

Kathleen Herkommer, V.H. Meissner, A. Dinkel, B. Marten-Mittag, J.E. Gschwend

8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Jürgen E. Gschwend, dem ärztlichen Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Möglichkeit bedanken, die Dissertation in seiner Abteilung erstellen zu dürfen.

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter Frau Professor Kathleen Herkommer, die mir nicht nur ein sehr spannendes Thema zur Verfügung gestellt hat, sondern mich großartig betreut hat und von der ich in wissenschaftlicher Hinsicht sehr viel lernen konnte. Durch ihre zuverlässige Art und konstruktive Kritik ermöglichte sie mir auf mehreren Kongressen und in einem internationalen Wissenschaftsjournal zu publizieren. Dies ist nicht selbstverständlich und dafür möchte ich mich nochmals recht herzlich bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinem Mentor Herrn PD Dr. Andreas Dinkel, der mir im Rahmen der psychosomatischen Fragestellung stets zur Seite stand und einen entscheidenden Teil zum Gelingen der Publikation des Artikels beitrug.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Birgitt Marten-Mittag für die statistische Unterstützung bei den Analysen unserer Daten.

Ein herzlicher Dank gilt auch den Patienten, die uns im Rahmen des nationalen Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ mithilfe ihrer Daten die Durchführung dieser Studie erst ermöglicht haben.

Schließlich möchte ich mich auch von ganzem Herzen bei meiner Mutter Christa Baßler-Meissner und meinem Vater Manfred Meissner bedanken. Nur dank ihrer Unterstützung war mir die Fertigstellung meiner Dissertation erst möglich.