



Progredienzangst bei Prostatakrebs-Langzeitüberlebenden nach radikaler Prostatektomie: Prävalenz und Prädiktoren im Längsschnitt

Lisa Madeleine Olze

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz:	apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger
Prüfer*innen der Dissertation:	1.) apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
	2.) Priv.- Doz. Dr. Andreas Dinkel

Die Dissertation wurde am 03.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Progredienzangst in der Theorie	5
1.2 Erhebung der Progredienzangst.....	8
1.3 Prostatakarzinom.....	9
1.4 Progredienzangst bei Krebspatienten	11
1.5 Fragestellung.....	14
2 Material und Methodik	15
2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“	15
2.2 Rekrutierung	16
2.3 Kollektiv dieser Analyse.....	17
2.4 Faktoren	18
2.4.1 Zielvariable Progredienzangst.....	18
2.4.2 Soziodemographische Faktoren.....	20
2.4.3 Klinische Faktoren.....	21
2.4.4 Psychologische Faktoren	23
2.5 Statistische Analyse	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Verteilung der Faktoren im Gesamtkollektiv.....	26
3.2 Progredienzangst	28
3.3 Vergleich der Subgruppen.....	30
3.4 Hierarchische logistische Regressionsanalyse	33
4 Diskussion	35
5 Zusammenfassung.....	45
6 Literaturverzeichnis	47
7 Publikationen	52
8 Danksagung	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Self Regulation Model of Illness adaptiert an Leventhal et al. (1992)

Abbildung 2: Progredivenzangstfragebogen-Kurzform (PA-F-KF)

Abbildung 3: PHQ-4 (Patient Health Questionnaire – 4)

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1** Soziodemographische und psychologische Faktoren des Kollektivs (n = 2417)
- Tabelle 2** Klinische Faktoren des Kollektivs (n = 2417)
- Tabelle 3** Antwortverteilung der Items des Progredienzangst-Fragebogens (Range 1-5) zum Zeitpunkt T1 (2010) und T2 (2019)
- Tabelle 4** Entwicklung der Progredienzangst (PA-F-KF) von T1 (2010) zu T2 (2019)
- Tabelle 5** Verteilung der Faktoren in den Subgruppen (Progredienzangst ja/nein bei T1 und T2)
- Tabelle 6** Hierarchische logistische Regressionsanalyse für die Progredienzangst bei T2 in 2 Schritten (Schritt 1 nur Faktoren bei T1; Schritt 2 Faktoren bei T1 und T2)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FA	Familienanamnese
GAD	Generalized Anxiety Disorder
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PA	Progredienzangst
PA-F-KF	Progredienzangst-Fragebogen-Kurzform
PCa	Prostatakarzinom
PCa-FA	Prostatakarzinom-Familienanamnese
PHQ	Patient Health Questionnaire
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QLQ-C	Core Quality of Life Questionnaire
RP	Radikale Prostatektomie
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Progredienzangst in der Theorie

Progredienzangst (PA) ist die Angst vor dem Fortschreiten und/oder Wiederauftreten einer Erkrankung. Bisher fehlt eine einheitliche Definition der PA, eine in der Literatur jedoch häufig verwendete Definition wurde von Simard et al. veröffentlicht und beruht auf den Annahmen von Vickberg et al.: "Fear that cancer could return in the same place or in another part of the body" (Simard et al., 2010; Vickberg et al., 2003). Eine internationale Expertengruppe legte 2016 folgende Definition fest: "Fear, worry or concern relating to the possibility that cancer will come back or progress" (Lebel et al., 2016). Eine deutsche Definition, die neben einer Krebserkrankung auch andere chronische Erkrankungen einschließt, wurde von Herschbach et al. formuliert: "Eine reaktive, bewusst wahrgenommene Furcht, die aus der realen Erfahrung einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht" (2001).

In der englischsprachigen Literatur lauten die zwei am häufigsten verwendeten Begriffe "fear of progression" und "fear of recurrence" die auch synonym verwendet werden (Herschbach & Dinkel, 2014). Bei der PA handelt es sich um eine emotionale Reaktion als Ergebnis der Interpretation und Wahrnehmung einer echten Bedrohung durch die Krankheit. Dies unterscheidet PA von irrationalen Ängsten, wie psychiatrischen Angststörungen, die in das ICD-10 und DSM-5 aufgenommen wurden (z.B. die Soziale Phobie oder Panikstörung). Die Bedrohung, die hierbei von der Erkrankung ausgeht, kann potenziell lebensbedrohlich sein. Da es sich bei der PA um ein komplexes Modell handelt und nicht um eine akute Reaktion, tritt sie vor allem bei chronischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Rheuma) und Krebserkrankungen auf. Die Angst kann sich bei den Patienten auf kognitiver, emotionaler oder physiologischer Ebene zeigen. (Dankert et al., 2003)

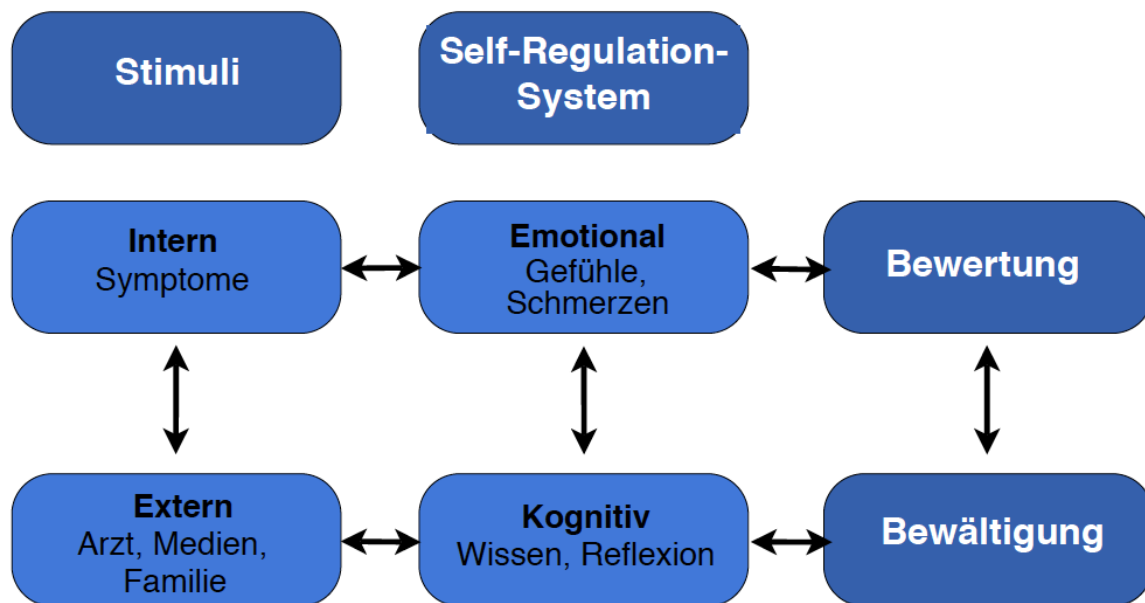


Abbildung 1: Self Regulation Model of Illness adaptiert an Leventhal et al. (1992, Fig. 1, Seite 147)

Leventhals *Self Regulation Model of Illness* (Abb. 1) wurde ursprünglich genutzt, um die Therapiecompliance von Patienten zu veranschaulichen.

Wie das Modell zeigt, stehen am Anfang die internen und externen Stimuli. Die internen Stimuli können als physiologische Symptome interpretiert werden (z.B. Schmerzen, Miktionsstörungen), als externe Stimuli werden zum Beispiel der Besuch beim Arzt im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen, der Einfluss von Medien (Zeitung, Fernseher, Radio) oder der Austausch mit der Familie über die Erkrankung bezeichnet. Das emotionale Verarbeitungssystem ist subjektiv und beruht auf Gefühlen und Schmerzen, die durch vorherige Erfahrungen gemacht wurden (z.B. ähnliche Schmerzen wie vor der Erstdiagnose). Das kognitive Verarbeitungssystem wird als objektiv beschrieben und stellt eine wissensbasierte Reflektion der Erkrankung dar (z.B. die Internetsuche nach vorhandene Symptome ergibt den Verdacht auf eine Krebserkrankung). Beide Systeme beeinflussen sich gegenseitig, agieren aber einzeln und formen zusammen das *Self Regulation System*. Als Ergebnis resultieren Bewältigungsstrategien (z.B. zum Arzt gehen) und Bewertungen (z.B. Vermutung eines Rezidives) der anfangs erlebten Stimuli. Das Modell erklärt außerdem, warum Patienten unterschiedlich auf die mögliche Bedrohung eines Progresses reagieren. Eine Form der Bewertung dieser Bedrohung stellt die Angst

vor einem Progress dar, diese wird PA genannt. (Lee-Jones et al., 1997; Leventhal et al., 1992)

Bewertungen, wie die PA, die durch das *Self Regulation System* entstehen, können dann als angemessene Reaktion auf eine chronische Erkrankung oder eine Krebserkrankung gesehen werden und sogar positive Auswirkungen auf das Gesundheitsverhalten haben (physische Achtsamkeit, Innanspruchnahme von Nachsorgeuntersuchungen). Es kann jedoch auch zu erhöhten Leveln dieser PA kommen, die dann potenziell negative Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche haben können und zu Einschränkungen in der Lebensqualität und Alltagsbewältigung führen. 5 Charakteristika wurden für erhöhte Level der PA definiert: (Lebel et al., 2016)

- 1) Hohe Level an Beschäftigung, Sorgen, Grübeln oder Zwangsgedanken
- 2) Schlecht angepasste Bewältigung (z.B. Vermeidung von Nachsorgeuntersuchungen, übermäßige physische Achtsamkeit)
- 3) Funktionale Beeinträchtigung (z.B. Beeinträchtigungen bei der Arbeit oder im Umgang mit sozialen Kontakten)
- 4) Übermäßiger Distress
- 5) Schwierigkeiten Pläne für die Zukunft zu machen

1.2 Erhebung der Progredienzangst

Da die PA verschiedene Aspekte des Lebens betreffen kann, ist eine Erhebung durch eine genaue Abfrage dieser Aspekte notwendig. Aspekte, die von der PA betroffen sein können, sind zum Beispiel körperliche Symptome, der Verlauf der Erkrankung, Einschränkungen in Beruf und Freizeit und Auswirkungen auf die Familie. Zur Erhebung sind eigenständige Methoden notwendig, da die Kriterien zur Diagnose einer Angststörung von den Patienten oft nicht erfüllt werden, sie aber dennoch Zeichen einer PA zeigen können.

Es existiert keine einheitliche Erhebungsmethode für die PA. Simard et al. identifizierten in ihrem Review 32 verschiedene Instrumente zur Erhebung der PA, hierunter befanden sich Fragebögen, die zwischen einem und 43 Items enthielten. Die Fragen waren entweder Teil eines größeren Fragebogens oder auch als eigenständiges Instrument zur Erhebung der PA konzipiert worden. (Simard et al., 2013)

Der Progredienzangst-Fragebogen (PA-F) und seine Kurzform (PA-F-KF) zeigen eine gute Abbildung der Aspekte der PA. Thewes et al. untersuchten die Qualität von 20 verschiedenen Instrumenten zur Erhebung der PA von diesen erhielt der PA-F und seine Kurzform das höchste "total quality rating" (2012). In einer Validierungsstudie von Hinz et al. zeigte sich zwischen dem PA-F und dem HADS (Angst und Depression), dem GAD (generalisierte Angststörung) und dem QLQ-C30 (allgemeine Lebensqualität) eine gute Korrelation und der PA-F erwies sich am krebsspezifischsten (2014).

1.3 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCa) liegt in Deutschland auf Platz 1 der häufigsten Krebserkrankungen des Mannes mit 22,7% aller Krebsneuerkrankungen. Jährlich erkranken etwa 60.000 Männern an PCa. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 bei 72 Jahren. Bei den Krebssterbefällen der Männer liegt das PCa auf Platz 2 mit 11,6% hinter dem Bronchialkarzinom. Durch sich kontinuierlich verbessernde Therapiemöglichkeiten und eine effektivere Früherkennung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für Prostatakrebspatienten bei 89%. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 88% und bei einem organbegrenztem Tumorstadium ist sie fast 100% (Miller et al., 2019). Die Sterberate hatte sich bis 2007 kontinuierlich verringert und ist seitdem stabil. Die Inzidenz ist unter anderem von der Innanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchungen abhängig und schwankt seit Beginn der Analyse. (Robert Koch-Institut, 2016)

Das Risiko an PCa zu erkranken steigt mit dem Alter, so liegt das Risiko in den folgenden 10 Jahren an PCa zu erkranken für einen 35-Jährigen bei nur 0,1%, ein 75-Jähriger hat ein Risiko von etwa 5%. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen neben dem Alter auch geografische und genetische Faktoren; außerdem werden chronische Entzündungen und sexuell übertragbare Erkrankungen als Auslöser diskutiert. Mit der steigenden Anzahl der PCa-Fälle in einer Familie, steigt auch das Risiko jedes einzelnen Mannes am PCa zu erkranken. Je näher der Verwandtschaftsgrad und je jünger das Erkrankungsalter des Angehörigen, desto höher das Risiko. Etwa 20% aller PCa-Patienten haben eine positive Prostatakrebsfamilienanamnese. (Paiss et al., 2002; Robert Koch-Institut, 2016)

Symptome sind zu Beginn der Erkrankung selten, deshalb besitzt die Früherkennung einen hohen Stellenwert. Zur Früherkennung werden in Deutschland ab dem 45. Lebensjahr eine digitalrektale Tastuntersuchung der Prostata sowie das Abtasten der Lymphknoten und äußeren Geschlechtsorgane empfohlen, zudem sollte eine gezielte Anamnese erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut wird aktuell in Deutschland nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Sollte der Verdacht auf ein PCa bestehen, können neben der Tastuntersuchung und der Bestimmung des PSA-Wertes noch weitere Maßnahmen zur Primärdiagnostik durchgeführt werden, hierzu zählen die transrektale Ultraschalluntersuchung und die mpMRT der Prostata. Bei einem auffälligen PSA Befund (kontrollierter PSA-Wert ≥ 4 ng/ml bei erstmaliger Erhebung oder ein auffälliger PSA-Anstieg) oder einer karzinomverdächtigen Tastuntersuchung wird eine Prostatastanzbiopsie empfohlen. Die Stadieneinteilung des PCa erfolgt mit Hilfe der UICC-Klassifikation, dem TNM-Stadium und der Risikostratifizierung nach D'Amico (1998). (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

Als primäre Therapieoptionen nach einer gesicherten Diagnose zählen eine radikale Prostatovesikulektomie (RP) mit regionaler Lymphadenektomie, eine perkutane Strahlentherapie (Radiatio), eine Brachytherapie, eine Hormonentzugstherapie oder bei wenig aggressiven Formen die Aktive Überwachung. Bei einem fortgeschrittenen oder palliativen Stadium ist eine Kombination dieser Therapien mit ggf. einer zusätzlichen Chemotherapie notwendig. Auch neue Therapieoptionen wie zum Beispiel eine Immuntherapie oder eine zielgerichtete Therapie ergänzen die Auswahl. Die RP ist mit 66,2% die am häufigsten gewählte Therapie in Deutschland bei Patienten mit einem Niedrig-Risiko-PCa (Hager et al., 2015; Heidenreich et al., 2014). Die Wahl der Therapie ist abhängig von der Tumorausbreitung und der Lebenserwartung des Patienten. Zu den häufigsten unerwünschten Folgen der RP zählen die erektile Dysfunktion und die Harninkontinenz, diese können die Lebensqualität der Patienten zum Teil enorm einschränken. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

Nach der Primärtherapie werden regelmäßige PSA-Wert-Kontrollen empfohlen, anfangs in 3-monatlichen Abständen, im Verlauf dann einmal jährlich. Nach einer RP sollte der PSA-Wert im Blut nicht mehr nachweisbar sein, bei einem Anstieg auf über 0,2 ng/ml spricht man von einem biochemischen Rezidiv (BCR). (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) Rezidive können schon kurz nach der Primärtherapie auftreten, aber auch viele Jahre nach der kurativen Behandlung kann es zu sogenannten Spätrezidiven (≥ 10 Jahre) kommen. Liesenfeld et al. beschrieben in ihrer Studie mit über 10.000 deutschen PCa-Patienten, dass nach 10 Jahren bei 34,2% der Patienten ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen werden konnte, nach 15 Jahren

bei 44,0% und nach 20 Jahren bei 52,7% (2017). Ein BCR folgt oft Jahre vor einem lokalen Rezidiv bzw. einem klinischen Progress und ist oft nicht behandlungsbedürftig. Tritt ein BCR auf, sollte der PSA Wert wieder in engmaschigeren Abständen kontrolliert werden. Der Verlauf des PSA-Werts bei einem BCR gibt Auskunft über den weiteren klinischen Verlauf, zum Beispiel über das Auftreten von Metastasen.

1.4 Progredienzangst bei Krebspatienten

Bei Krebspatienten kann es zu einer Angst vor dem Wiederauftreten ihrer Erkrankung kommen. Es gibt keine zeitliche Begrenzung für das Auftreten der Progredienzangst, sie kann von der Diagnosestellung, über die Therapiedauer bis zum Lebensende auftreten. Bei Prostatakrebspatienten ist oft ein lebenslanges Follow-up notwendig, wegen der Gefahr von Spätrezidiven. Die häufigen Nachsorgeuntersuchungen erinnern die Patienten immer wieder an ein mögliches Auftreten eines Rezidivs und fördern die Progredienzangst. Eine Studie zur Erhebung der PCa-spezifischen Angst zeigte, dass etwa 16% der befragten PCa-Langzeitüberlebenden eine erhöhte Angst vor der PSA-Wert-Bestimmung hatten (Meissner et al., 2017).

Im größten systematischen Review mit 130 Studien wurde festgestellt, dass die Progredienzangst eine der 5 größten Sorgen unter Krebspatienten ist, trotzdem wird im klinischen Alltag selten darauf eingegangen, berichten 20-79% der Probanden. Von 22 longitudinalen Studien in diesem Review (Follow-up 3 Monate bis 6 Jahre, 2-6 Erhebungspunkte), zeigte sich bei 18 Studien keine Änderung der PA und bei 2 ein Anstieg im Verlauf. (Simard et al., 2013) Ein anderes Review berichtete bei 8 von 11 longitudinalen Studien (Follow-up 3 bis 18 Monate) einen stabilen Verlauf der PA (Crist & Grunfeld, 2013). Eine weitere longitudinale Studie (6 Erhebungszeitpunkte, Follow-up 0 bis 30 Monate) zeigte einen stabilen Verlauf der Progredienzangst bei Prostatakrebspatienten auch Jahre nach der Diagnose (Parker et al., 2016). Die Prävalenz der PA kann unterschiedlich ausgeprägt sein, in einem großen Review wurden moderate bis hohe Level von PA bei 22-87% (durchschnittlich 49%) und hohe Level von PA bei 0-15% (durchschnittlich 7%) der Probanden angegeben (Simard et al., 2013). Laut Koch et al., die 17 Studien mit einem Follow-up von

mindestens 5 Jahren untersucht haben, lag die Prävalenz für PA eher im niedrigen bis moderaten Bereich. (2013). Bei einer Studie, die über 6000 deutsche Krebspatienten verglich (davon 2162 PCa-Patienten), zeigten die Ergebnisse des PA-F, dass 15% der PCa-Patienten mit Rezidiv und 7% der PCa-Patienten ohne Rezidiv moderate bis hohe Level an PA hatten (Koch-Gallenkamp et al., 2016). Bei einer Studie von Götze et al. an etwa 1000 deutschen Krebspatienten (25,5% PCa-Patienten) wurde die Prävalenz der PA mittels des PA-F bestimmt und lag bei den PCa-Patienten bei 4,9% (2019). Eine andere deutsche Studie mit über 2000 Krebspatienten (31% PCa-Patienten) berichtete von 16,7% derer mit einem Ergebnis des PA-F über dem Cutt-Off-Wert (Hinz et al., 2014).

Auch Familienangehörige können von Progredienzangst betroffen sein. Einige Studien widmen sich der Erfassung von Progredienzangst bei Partnern von Krebspatienten bzw. Eltern von krebskranken Kindern. In einer dieser Studien zeigten 51% der Partner von Prostatakrebspatienten ein auffälliges Level an PA. Außerdem war eine erhöhte PA in dieser Studie mit mehr Angst, Distress und Depressionen, einer schlechteren Lebensqualität und einer schlechteren partnerschaftlichen Stressbewältigung assoziiert. (Zimmermann et al., 2011) In einer anderen longitudinalen Studie wurde festgestellt, dass die Partner von PCa-Patienten zu allen erhobenen Zeitpunkten (0, 6, 12 Monate nach Therapie) höhere PA Level aufwiesen als die Patienten selbst (Wu et al., 2019).

In den meisten Studien konnte eine negative Assoziation der PA mit zunehmenden Alter und einer besseren Lebensqualität festgestellt werden (Chris & Grunfeld, 2012; Koch et al., 2013; Simard et al., 2013). In der Studie von Koch-Gallenkamp et al. wurde außerdem ein Zusammenhang von erhöhter PA mit einer niedrigeren Bildung, einem Rezidiv, dem weiblichen Geschlecht, einer kürzeren Zeit seit Diagnose und einer sozialen Isolation festgestellt (2016). In dem Review zum Vergleich der Erhebungsmethoden der PA konnte zudem ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten PA und der Länge der Erkrankung, der Länge der Krankschreibung und der Anzahl der Arztbesuche gezeigt werden (Thewes et al., 2012). In einigen Studien hatten Patienten mit einer höheren Schulbildung, eine niedrigere Prävalenz von PA (Koch et al., 2013; Koch-Gallenkamp et al., 2016; Simard et al., 2013). Eine andere Studie erhob bei 283 PCa-Patienten neben der PA auch andere psychoonkologische Faktoren: Hier zeigte sich, dass Patienten mit hoher PA auch höhere Level an Distress, generalisierter Angst, Depression, aufdrängenden Gedanken und Zeichen

von Vermeidung zeigten. Sie klagten außerdem über eine schlechtere emotionale und soziale Funktion und eine schlechtere allgemeine Gesundheit. Zudem wiesen sie mehr Inkontinenz- und Verdauungsbeschwerden und behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf (van de Wal et al., 2016). In einer koreanischen Studie, welche auch den PA-F verwendet hatte, wurde festgestellt, dass erhöhte Level von PA auch mit einer Unzufriedenheit über die Primärtherapie, die medizinischen Versorgung und die angebotene psychosoziale Unterstützung assoziiert waren (Shim et al., 2010). Zwei in Irland veröffentlichte Studien mit dem gleichen Kollektiv (817 PCa-Patienten, Follow-up: 2-5 Jahre) zeigten, dass Patienten mit erhöhten Level von PA mehr Nebenwirkungen und eine schlechtere Lebensqualität hatten und außerdem auch weniger zufrieden über ihre Therapieentscheidung und die erhaltenen Informationen waren. Zudem hatten Patienten mit einer RP als Therapie weniger PA, als Patienten mit organerhaltenden Therapien. (Maguire et al., 2017; Maguire et al., 2018) Eine andere Studie stellte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Art der Therapie und einer erhöhten PA fest: Patienten, die zusätzlich oder ausschließlich eine Radiotherapie, Chemotherapie oder Hormontherapie erhalten hatten, zeigten mehr PA als andere Patienten (Götze et al., 2019). Auch bei 283 PCa-Patienten konnte gezeigt werden, dass die Patienten die neben einer RP auch eine Radiotherapie erhielten, mehr PA aufwiesen, als jene ohne Radiotherapie (van de Wal et al., 2016).

1.5 Fragestellung

Durch die sehr guten Überlebensraten bei Prostatakrebspatienten, die allgemein steigende Lebenserwartung und eine immer bessere Früherkennung steigt in Deutschland die Zahl der Prostatakrebsüberlebenden. Da bei Prostatakrebspatienten häufig auch noch nach über 10 Jahren Spätrezidive auftreten können, sind lebenslange Nachsorgeuntersuchungen notwendig. Diese regelmäßigen Nachsorgen und das Auftreten von Rezidiven können Progredienzangst fördern. Bisher gibt es nur wenige longitudinale Studien mit langen Beobachtungszeiträumen, die Progredienzangst bei großen homogenen Krebspatientenkollektiven untersuchen.

Das Ziel dieser Studie war es bei Prostatakrebs-Langzeitüberlebenden im Längsschnitt mit Hilfe des 12 Fragen umfassenden PA-F die Prävalenz von Progredienzangst zu zwei Erhebungszeitpunkten zu bestimmen. Neben dem longitudinalen Vergleich der Prävalenzen sollten Faktoren identifiziert werden die mit der Progredienzangst assoziiert sind. Dazu wurden 2010 und 2019 deutschlandweit Patienten nach radikaler Prostatektomie befragt. Es wurde mittels einer hierarchischen logistischen Regressionsanalyse untersucht, ob es 2010 Faktoren gab, die eine Progredienzangst für 2019 vorhersagen. Unter den soziodemographischen Faktoren sind Alter, Schulbildung, Familienstand und Anzahl der Kinder erhoben worden. Als klinische Faktoren wurden neben den histopathologischen Faktoren (Tumorstadium, Differenzierung, PSA-Wert, Gleason-Score), auch die Prostatakrebsfamilienanamnese, ein Zweitkarzinom vor oder nach dem Prostatakrebs, ein biochemisches Rezidiv und eine laufende Therapie bei Befragung analysiert. Zusätzlich wurden psychologische Faktoren (Screening auf Depression und generalisierte Angststörung) in die Analyse aufgenommen. Zudem wurden Subgruppen an Hand der Progredienzangst (stabil niedrig bzw. hoch oder steigend bzw. sinkend) identifiziert und die Subgruppen mittels der erhobenen Faktoren verglichen.

2 Material und Methodik

2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“

Die Daten für diese Längsschnittanalyse sind Teil des prospektiven Projektes „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“. Dieses wurde 1997 von Prof. R. Hautmann (Urologie) und Prof. W. Vogel (Humangenetik) am Universitätsklinikum in Ulm gegründet. Die Leitung übernahm bis 1999 Prof. T. Paiss, seit 2006 wurde die Erweiterung und Auswertung von Prof. K. Herkommer nach München an das Universitätsklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München verlegt. Zwischen 1993 und 1997 wurden Familien mit einer familiären Disposition für Prostatakrebs bereits identifiziert und dann später in das Projekt aufgenommen. Eine nationale Ausweitung stellte sich schnell als sinnvoll heraus, um eine höhere Anzahl an Familien akquirieren zu können. Die Anregung ein nationales Projekt für das Familiäre Prostatakarzinom zu gründen, beruhte auf den Kriterien für das hereditäre Prostatakarzinom nach Carter, die 1992 erschienen. Ziel des Projektes ist es die aufgenommenen Familien durch gezielte Befragung und weitere Untersuchungen auf mögliche Zusammenhänge zwischen Prostatakrebs und genetischen Faktoren zu untersuchen. Nach Erteilung eines positiven Ethikvotums der Universität Ulm, wurden seit 1998 sowohl sporadisch, wie auch familiär betroffene Patienten mit Prostatakarzinom nach schriftlicher Einwilligung in das Projekt integriert. Diese „Indexpatienten“ werden dann gebeten Angaben zu weiteren Familienangehörigen zur Verfügung zu stellen. Jedem Teilnehmer wurde ein Probandencode zugeteilt um eine anonymisierte Auswertung möglich zu machen.

Jährlich werden Nachsorgefragebögen an die Studienteilnehmer postalisch versandt. Diese beinhalten immer eine Abfrage der aktuellen Prostatakrebs-Nachsorge und der Frage nach Prostatakrebs-Neuerkrankungen von Familienangehörigen (s. 2.3). Jedem Fragebogen ist ein frankierter und adressierter Rücksendeumschlag beigelegt.

Begleitprojekte befassen sich vor allem mit der Lebensqualität und psychoonkologischen Aspekten. Deshalb werden die Rückseiten der

Nachsorgefragebögen regelmäßig für validierte Fragebögen zu soziodemographischen und psychoonkologischen Themen verwendet (s. 2.4.3). Zur Generierung von longitudinalen Daten werden diese dann nach einem bestimmten Zeitraum wiederholt.

Durch die Fokussierung auf Familien mit einer Häufung von Prostatakarzinomen (PCa), zeigt sich in dieser Analyse ein höherer Anteil der Teilnehmer mit positiver Prostatakrebs-Familienanamnese als in der Allgemeinbevölkerung (Paiss et al., 2002). (s. 3.1)

Bedingungen für die erfolgreiche Aufnahme in das Projekt ist eine verifizierte Diagnose in Form eines histopathologischen Befundes des Indexpatienten. Insgesamt umfasst das Projekt 2020 circa 32.000 Indexpatienten und etwa 7.000 Angehörige mit Prostatakrebs.

2.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte durch urologische Akutkliniken und Rehabilitationskliniken in ganz Deutschland. Das Projekt zeigt eine Überrepräsentation an operativen Primärtherapien, da es bei operativ versorgten Patienten häufiger zu längeren Liegezeiten im Krankenhaus und Aufhalten in den Rehabilitationskliniken kam, die zu einer leichteren Aufnahme in das Projekt führten, da mehr Zeit zur Verfügung stand.

Zur Aufnahme in das Projekt erhielten alle Teilnehmer einen Ersterhebungsbogen, dieser diente zur Abfrage von:

- persönlichen Daten (Name, Adresse, Geburtsdatum, Kinder etc.)
- dem Datum der Diagnose
- der Primärtherapie
- der behandelnden Klinik
- einem möglichen Zweitkarzinom
- Prostatakrebs in der Familienanamnese (FA)
- Andere Krebserkrankungen in der Familie

Der Klinische-Daten-Fragebogen diente nach Aufnahme zur Vervollständigung der folgenden Daten und wurde gemeinsam mit dem jeweiligen behandelnden Urologen ausgefüllt:

- Diagnosestellung durch geplante Vorsorge, Nebenbefund oder Vorsorge aufgrund erkrankter Familienangehöriger
- Anzahl der zuvor unauffälligen Vorsorgeuntersuchungen
- Prostataspezifisches Antigen (PSA) - Werte (bei Diagnose und aktuell)
- Befunde von digital rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall bei Diagnose
- Art der Diagnosestellung (Biopsie oder Transurethrale Resektion der Prostata)
- Art der Therapie
- Histologie bei Diagnose und nach radikaler Prostatektomie: Grading, Gleason-Score, TNM, Resektionsrand

Zur Verifizierung der Histologien wurden die Befunde von den behandelnden Kliniken angefordert.

2.3 Kollektiv dieser Analyse

Für diese Analyse wurden Teilnehmer eingeschlossen die 2010 (T1) und 2019 (T2) den jährlichen Nachsorgefragebogen aufgefüllt zurück geschickt hatten. Neben den gleichbleibenden Fragen nach:

- weiteren erkrankten Familienangehörigen mit Prostatakrebs,
- dem Datum der letzten Nachsorge,
- dem PSA-Wert der letzten Nachsorge,
- weiteren Therapien der Prostatakrebskrankung (Bestrahlung, Hormontherapie, sonstige),

wurden in diesen Jahren auch die Progredienzangst (PA) und ein Screening auf eine generalisierte Angststörung und Depression erhoben.

Von den 10109 in 2010 versandten Nachsorgebögen wurden 6072 ausgefüllt zurückgesendet. 2417 erfüllten bis zum Stichtag am 30.06.2020 die Einschlusskriterien. Diese waren neben einer Radikalen Prostatovesikulektomie und Lymphadenektomie (RP) als Primärtherapie, das vollständige Ausfüllen des Progredienzangst-Fragebogens in 2010 und 2019. Zwischen 2010 und 2019 kam es zum Ausschluss von 2029 Patienten auf Grund von gemeldeten Todesfällen oder einer misslungenen Kontaktaufnahme.

2.4 Faktoren

Neben der Zielvariable Progredienzangst (PA) wurden noch weitere soziodemographische, klinische und psychologische Faktoren erhoben.

2.4.1 Zielvariable Progredienzangst

Die Angst vor dem Fortschreiten oder Wiederkehren der Erkrankung, genannt Progredienzangst (PA) wurde mittels der Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens (PA-F-KF) mit 12 Fragen psychometrisch erfasst. Die Originalversion enthält 43 Fragen.

Der Originalfragebogen wurde von Herschbach et al. entwickelt und für Patienten mit chronischen Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Krebserkrankung, validiert (2001). Auch die Kurzform zeigt eine gute Validität, Reliabilität und einen eindimensionalen Charakter (Hinz et al., 2014; Mehnert et al., 2006).

Eine Unterteilung der Fragen in die folgenden Gruppen ist möglich:

- Affektive Reaktion
- Partnerschaft/Familie
- Beruf
- Autonomieverlust

In diese Analyse eingeschlossen wurden nur Patienten die alle 12 Fragen 2010 (T1) und auch 2019 (T2) ausgefüllt hatten.

Jede Frage kann auf einer 5 stufigen Likert-Skala beantwortet werden, von 1 (nie), 2 (selten), 3 (manchmal), 4 (oft) bis 5 (sehr oft). Zur Auswertung wurde für jeden Patienten die Summe aller 12 Fragen errechnet. Summenwerte waren von 12 bis 60 möglich. Außerdem wurde der Mittelwert und die Standardabweichung für jede Frage einzeln und alle Fragen insgesamt berechnet.

Ein Summenwert von ≥ 34 wurde für diese Analyse als positives Ergebnis für Progredienzangst definiert, dieser Cut-off wurde bereits in vorangegangenen Studien definiert (Götze et al., 2019; Hinz et al., 2014; Zimmermann et al., 2011).

Um Patienten im Bezug auf ihre Progredienzangst im Verlauf besser zu vergleichen wurden Subgruppen an Hand des Ergebnisses für Progredienzangst definiert:

- T1 ja / T2 ja (stabil hohe PA)
- T1 nein / T2 ja (steigende PA)
- T1 ja / T2 nein (sinkende PA)
- T1 nein / T2 nein (stabil niedrige PA)

Im Folgenden finden Sie Aussagen, die sich alle auf Ihre Prostatakrebserkrankung und mögliche Zukunftssorgen beziehen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage an, was für Sie zutrifft. Bitte lassen Sie keine Frage aus. Sie werden sehen, dass einige Fragen nicht auf Sie zutreffen. Wenn Sie z.B. keine Familie haben können Sie diese Fragen eigentlich nicht beantworten. Wir bitten Sie, in diesen Fällen "nie" anzukreuzen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
1. Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
2. Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
3. Ich habe Angst vor Schmerzen.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
4. Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
5. Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung).	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
6. Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
7. Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
8. Ich habe Sorge, dass ich meinen Hobbys wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
9. Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
10. Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
11. Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
12. Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Abbildung 2: Progredienzangstfragebogen-Kurzform (PA-F-KF) (nach Mehnert et al., 2006)

- **Progredienzangst (PA-F-KF)**

- ja (≥ 34)
- nein (< 34)

2.4.2 Soziodemographische Faktoren

Alle Faktoren, die sich auf das Alter beziehen, wurden über das Geburtsdatum ermittelt. Weitere Faktoren wie die Anzahl an Kindern, der Familienstand und die Schulbildung wurden erfragt.

Hieraus ergaben sich folgende Faktoren für diese Analyse:

- **Alter bei Befragung (Jahre)**

- ≤ 70
- $>70 \leq 80$
- > 80

- **Schulbildung**

- Ohne Schulabschluss
- Haupt- oder Volksschulabschluss, Qualifizierter Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss / Mittlere Reife
- Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule usw.)
- Allgemeine Hochschulreife (Abitur oder erweiterte Oberschule mit
- Abschluss 12. Klasse)
- Hochschulabschluss (Fachhochschule, Universität, Hochschule)

Die Schulbildung wurde für diese Analyse in vier Kategorien zusammengefasst:

- niedrig (Ohne Schulabschluss, Haupt- oder Volksschulabschluss)
- mittel (Realschulabschluss / Mittlere Reife)
- hoch (Fachhochschulreife, Allgemeine Hochschulreife)
- sehr hoch (Hochschulabschluss)

- **Familienstand**

- ledig
- verheiratet

- mit Partner lebend
- geschieden/ getrennt lebend
- verwitwet

Der Familienstand wurde in zwei Kategorien zusammengefasst:

- **In einer Partnerschaft lebend**
 - ja (verheiratet, mit Partner lebend)
 - nein (ledig, geschieden/ getrennt lebend, verwitwet, keine Angabe)
- **Kinder (n)**
 - 0
 - ≥ 1

2.4.3 Klinische Faktoren

Die klinischen Daten wurden einerseits bei der Aufnahme in die Datenbank erhoben, andererseits auch durch die jährlichen Nachsorgefragebögen abgefragt.

- **Alter bei RP (Jahre)**
 - ≤ 55
 - $> 55 \leq 65$
 - > 65
- **Zeit seit RP (Jahre)**
 - ≤ 5
 - $> 5 \leq 10$
 - $> 10 \leq 15$
 - > 15
- **PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)**
 - ≤ 4
 - $> 4 \leq 10$
 - > 10

- **Gleason Score bei RP**

- 2 – 6
- 7, 7a, 7b
- 8 – 10

- **Organbegrenzttes Stadium bei RP**

- ja (TNM-Stadium \leq pT2c und pN0 und M0 und R0)
- nein (TNM-Stadium \geq pT3 und/oder \geq pN1 und/oder M1 und/oder \geq R1)

- **Zweitkarzinom**

Eine weitere Krebserkrankung im Laufe des Lebens neben dem Prostatakarzinom.

- ja
- nein

- **Prostatakrebs-Familienanamnese**

Dieser Faktor wird jährlich abgefragt und aktualisiert.

- ja
- nein

- **Biochemisches Rezidiv bis T1**

Im Rahmen der Nachsorge wird jährlich der aktuellste PSA-Wert abgefragt. Ein biochemisches Rezidiv (BCR) wurde definiert als ein nach Primärtherapie erhöhter PSA Wert \geq 0,2 ng/ml (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

- ja
- nein

- **Biochemisches Rezidiv zwischen T1 und T2**

- ja
- nein

- **Laufende Therapie bei Befragung**

In den jährlichen Nachsorgefragebögen wird nach einer laufenden Behandlung wie Strahlentherapie, Hormontherapie oder sonstiger Therapie gefragt. Die Antworten wurden für diese Analyse dichotomisiert in:

- ja
- nein

2.4.4 Psychologische Faktoren

Als Screening-Instrument für eine generalisierte Angststörung und Depression wurde 2010 und 2019 der PHQ-4 (Patient Health Questionnaire) verwendet, dieser setzt sich aus dem PHQ-2 und der GAD-2-Skala (Generalized Anxiety Disorder) zusammen. Beide Instrumente bestehen jeweils aus zwei Fragen und wurden entwickelt, um ein mögliches Vorliegen einer generalisierten Angststörung bzw. einer depressiven Störung aufzuzeigen. Neben der generalisierten Angststörung werden auch eine Panikstörungen, eine soziale Angststörung und eine posttraumatische Belastungsstörung erfasst. Es handelt sich bei dem PHQ-4 nicht um ein Diagnoseinstrument, sondern um eine Screening-Methode, auf die bei einem positiven Ergebnis, weitere Tests folgen sollten. Beide Screening-Instrumente zeigten jedoch, unabhängig von einander, sehr gute Ergebnisse bei der Detektion von Symptomen für Angststörung und Depression. (Kroenke et al., 2009)

Die Fragen können jeweils auf einer vierstufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht), 1 (an einzelnen Tagen), 2 (an mehr als der Hälfte der Tage) bis 3 (beinahe jeden Tag) beantwortet werden.

Daraus ergibt sich für den PHQ-2 und den GAD-2 ein Summenscore von 0 bis 6. Für diese Analyse wurde ein Score von ≥ 3 als positives Ergebnis definiert (Löwe et al., 2010). In dieser Analyse wurden die beiden Faktoren PHQ-2 und GAD-2 unabhängig voneinander betrachtet.

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
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
3. Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
4. 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 3: PHQ-4 (Patient Health Questionnaire – 4) (nach Kroenke et al., 2009)

- **Screening auf Depression (PHQ-2)** – Frage 1+2 in Abb. 2
 - positiv (≥ 3)
 - negativ (< 3)

- **Screening auf generalisierte Angststörung (GAD-2)** – Frage 3+4 in Abb. 2
 - positiv (≥ 3)
 - negativ (< 3)

2.5 Statistische Analyse

Zur Beschreibung des Kollektivs wurden soziodemographische, klinische und psychologische Faktoren zum Zeitpunkt T1 (Befragung 2010) und T2 (Befragung 2019) deskriptiv analysiert. Dazu wurden für kontinuierliche Faktoren Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) und für kategorisierte Faktoren absolute (n) und relative Häufigkeit (%) berechnet.

Die Progredienzangst wurde zu beiden Zeitpunkten anhand der Summe der 12 Einzelitems bestimmt. Für jedes Item wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie der prozentuale Anteil der Probanden mit einem Score ≥ 4 bestimmt.

Auf Grundlage des Gesamtscores wurde die PA dichotomisiert. Durch Kombination der verschiedenen Möglichkeiten für eine PA zu T1 und T2 wurden insgesamt 4 Subgruppen (s. MM 2.4.1) gebildet. Die Subgruppen wurden hinsichtlich der Antwortverteilung der soziodemographischen, klinischen und psychologischen Faktoren zu beiden Zeitpunkten verglichen. Dazu wurde ein Chi-Quadrat-Test oder ein Exakter-Fischer-Test für kategoriale Faktoren und eine ANOVA oder ein Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die kontinuierlichen Faktoren genutzt.

Um mit der PA zum Zeitpunkt T2 assoziierte Faktoren zu bestimmen, wurde eine zweistufige hierarchische multiple logistische Regressionsanalyse berechnet. In der ersten Stufe wurden nur Variablen einbezogen, die zum Befragungszeitpunkt T1 bereits vorlagen. In der zweiten Stufe wurden die Variablen des Befragungszeitpunkts T2 hinzugenommen, um zu überprüfen, in wie weit dies Auswirkungen auf die Variablen der ersten Stufe hat. Die Odds Ratios (OR) und deren 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden für beide Modelle angegeben. Für alle statistischen Tests sowie die multiple logistische Regressionsanalyse galten p-Werte $< 0,05$ als signifikant.

3 Ergebnisse

Eine radikale Prostatektomie (RP) als Primärtherapie, sowie ein vollständig ausgefüllter Progredienzangstfragebogen (PA-F-KF) bei T1 (2010) und T2 (2019) waren Voraussetzung für die Aufnahme in diese Analyse. 2417 Männer mit Prostatakarzinom (PCa) erfüllten diese Einschlusskriterien. Als Zielvariable wurde die Progredienzangst (PA) definiert. Statistische Analysen wurden angewendet um Assoziationen zu soziodemographischen, klinischen und psychologischen Faktoren zu untersuchen.

3.1 Verteilung der Faktoren im Gesamtkollektiv

Tabelle 1 Soziodemographische und psychologische Faktoren des Kollektivs (n = 2417)

Faktoren	T1 (2010)		T2 (2019)	
	n	%	n	%
<i>Progredienzangst (PA-F-KF)</i>	MW: 21,2 SD: 7,3		MW: 22,2 SD: 7,4	
ja (≥ 34)	156	6,4	202	8,4
nein (< 34)	2261	93,5	2215	91,6
<i>Alter bei Befragung (Jahre)</i>	MW: 69,5 SD: 5,9		MW: 78,4 SD: 5,9	
≤ 70	1176	48,7	221	9,1
$> 70 \leq 80$	1187	49,1	1174	48,6
> 80	54	2,2	1022	42,3
<i>Schulbildung</i>				
niedrig	928	39,5	-	-
mittel	416	17,7	-	-
hoch	280	11,9	-	-
sehr hoch	728	30,9	-	-
<i>In einer Partnerschaft lebend</i>				
ja	2256	94,6	2240	92,8
nein	129	5,4	173	7,2
<i>Kinder (n)</i>				
0	266	11,0	-	-
≥ 1	2147	89,0	-	-
<i>Screening auf Depression (PHQ-2)</i>				
positiv (≥ 3)	115	4,8	336	14,3
negativ (< 3)	2259	95,2	2013	85,7
<i>Screening auf generalisierte Angststörung (GAD-2)</i>				
positiv (≥ 3)	116	4,9	247	10,6
negativ (< 3)	2256	95,1	2089	89,4

MW Mittelwert; SD Standardabweichung; PA-F-KF Progredienzangst-Fragebogen-Kurzform; PHQ Patient Health Questionnaire; GAD General Anxiety Disorder (adaptiert an Meissner et al., 2021)

Zum Zeitpunkt T1 zeigten 6,4% des Gesamtkollektivs *Progredienzangst*, bei T2 waren es 8,4%. Der Mittelwert des PA-F-KF lag bei T1 bei 21,2 und bei T2 bei 22,2. Das mittlere *Alter bei Befragung* lag bei T1 bei 69,5 Jahren (SD 5,9). 11,9% hatten eine *hohe Schulbildung* (Hochschulreife), 30,9% gaben eine *sehr hohe Schulbildung* an (Hochschulabschluss).

94,6% gaben an *in einer Partnerschaft zu leben*. 89,0% der Patienten hatten mindestens ein Kind.

Das *Screening auf Depression (PHQ-2)* zeigte bei 4,8% ein positives Ergebnis zu T1 und bei 14,3% ein positives Ergebnis zu T2. Das *Screening auf generalisierte Angststörung (GAD-2)* fiel bei 4,9% zu T1 und bei 10,6% zu T2 positiv aus. (Tabelle 1)

Tabelle 2 Klinische Faktoren des Kollektivs (n = 2417)

Faktoren	T1 (2010)		T2 (2019)	
	n	%	n	%
<i>Alter bei RP (Jahre)</i>	MW: 62,1 SD: 5,9			
≤ 55	298	12,3	-	-
> 55 ≤ 65	1314	54,4	-	-
> 65	805	33,3	-	-
<i>Zeit seit RP (Jahre)</i>	MW: 7,3 SD: 3,1		MW: 16,3 SD: 3,1	
≤ 5	667	27,6	-	-
> 5 ≤ 10	1309	54,2	-	-
> 10 ≤ 15	392	16,2	1030	42,6
> 15	49	2,0	1099	45,5
> 20	-	-	288	11,9
<i>PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml)</i>	MW: 10,3 SD: 10,1			
≤ 4	218	9,6	-	-
> 4 ≤ 10	1353	60,0	-	-
> 10	688	30,4	-	-
<i>Gleason Score bei RP</i>				
2 – 6	1073	52,3	-	-
7, 7a, 7b	791	38,5	-	-
8 – 10	189	9,2	-	-
<i>Organbegrenzt Stadium bei RP</i>				
ja	1706	71,7	-	-
nein	675	28,3	-	-
<i>Zweitkarzinom</i>				
ja	103	4,3	331	13,7
nein	2314	95,7	2086	86,3
<i>Prostatatrebs-Familienanamnese</i>				
ja	799	33,1	910	37,7
nein	1618	66,9	1507	62,3
<i>BCR bis T1</i>				
ja	610	25,2	-	-
nein	1807	74,8	-	-
<i>BCR zwischen T1 und T2</i>				
ja	-	-	274	12,7
nein	-	-	1890	87,3
<i>Laufende Therapie bei Befragung</i>				
ja	223	9,2	318	13,2
nein	2194	90,8	2098	86,8

MW Mittelwert; SD Standardabweichung; RP Radikale Prostatektomie; PSA Prostataspezifisches Antigen; BCR Biochemisches Rezidiv (adaptiert an Meissner et al., 2021)

Im Mittel waren die Patienten bei RP 62,1 Jahre alt (SD 5,9). Bei T1 lag die mittlere *Zeit seit RP* bei 7,3 Jahren, bei T2 waren es 16,3 Jahre (jeweils SD 3,1). Im Mittel hatten die Patienten einen *PSA-Wert bei Diagnose* von 10,3 ng/ml (SD 10,1). Ein *Zweitkarzinom* hatten 4,3% bis T1, bis T2 waren es 13,7%. Eine positive

Prostatakrebs-Familienanamnese gaben 33,1% bei T1 und bei T2 37,7% an. Bis T1 kam es bei 25,2% zu einem *Biochemischen Rezidiv (BCR)*, zwischen T1 und T2 hatten 12,7% ein *BCR*. Unter *laufender Therapie bei Befragung* befanden sich bei T1 9,2%, bei T2 13,2% der Patienten. (Tabelle 2)

3.2 Progredienzangst

Die Tabelle 3 zeigt die Antwortverteilung der Einzelitems des Progredienzangstfragebogens (PA-F-KF).

Tabelle 3 Antwortverteilung der Items des Progredienzangst-Fragebogens (Range 1-5) zum Zeitpunkt T1 (2010) und T2 (2019)

	T1				T2			
	MW	SD	n ≥ 4	%	MW	SD	n ≥ 4	%
1 <i>Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst</i>	1,81	0,83	54	2,2	1,77	0,85	81	3,4
2 <i>Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös</i>	1,89	1,06	222	9,2	1,82	0,98	174	7,2
3 <i>Ich habe Angst vor Schmerzen</i>	1,75	0,87	90	3,7	1,90	0,91	128	5,3
4 <i>Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst</i>	1,23	0,64	51	2,1	1,21	0,58	34	1,4
5 <i>Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B.: Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung)</i>	1,81	0,98	154	6,4	1,84	0,93	126	5,2
6 <i>Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich</i>	2,03	1,10	234	9,7	2,19	1,16	323	13,4
7 <i>Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte</i>	2,08	1,04	220	9,1	2,38	1,12	385	15,9
8 <i>Ich habe Sorge, dass ich meinen Hobbys wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann</i>	1,71	0,94	117	4,8	1,84	1,03	200	8,3
9 <i>Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung</i>	1,84	0,95	134	5,5	1,88	0,98	165	6,8
10 <i>Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten</i>	1,67	0,97	147	6,1	1,88	1,04	214	8,9
11 <i>Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte</i>	2,17	1,08	260	10,8	2,30	1,14	373	15,4
12 <i>Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich</i>	1,20	0,59	38	1,6	1,21	0,61	44	1,8

MW Mittelwert; SD Standardabweichung

Die Frage, die bei T1 prozentual am meisten Antworten mit einem Score ≥ 4 erreicht hat, war Frage 11 (*Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte*) mit 10,8%. Am zweithäufigsten erreichte Frage 6 (*Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich*) mit 9,7 %

einen Score ≥ 4 zum Zeitpunkt T1. Bei T2 kam es zu leichten Änderungen, hier erreichte Frage 7 (*Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte*) prozentual mit 15,9% die meisten Antworten ≥ 4 , Frage 11 (*Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte*) mit 15,4% kam hier an zweiter Stelle. Die wenigsten Antworten mit einem Score ≥ 4 erreichte bei T1 Frage 12 (*Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich*) mit 1,6% und bei T2 Frage 4 (*Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst*) mit 1,4%. (Tabelle 3)

In Tabelle 4 wird die Entwicklung der PA dargestellt. Bei 88,4% wurde zu beiden Befragungszeitpunkten keine PA festgestellt, im Gegensatz dazu stehen 3,2%, bei denen zu beiden Zeitpunkten eine PA festgestellt wurde. Eine Änderung der PA konnte bei 8,4 % beobachtet werden, in der Subgruppe die zu T1 PA hatte und zu T2 keine PA hatte, befanden sich 3,2% der Patienten, die Subgruppe die zu T1 keine PA hatte und bei T2 PA hatte, umfasste 5,2%. (Tabelle 4)

Tabelle 4 Entwicklung der Progredienzangst (PA-F-KF) von T1 (2010) zu T2 (2019)

2010 \ 2019	nein (< 34) % (n)	ja (≥ 34) % (n)	gesamt % (n)
nein (< 34)	88,4 (2137)	5,2 (124)	93,6 (2261)
ja (≥ 34)	3,2 (78)	3,2 (78)	6,4 (156)
gesamt	91,6 (2215)	8,4 (202)	100 (2417)

3.3 Vergleich der Subgruppen

Tabelle 5 Verteilung der Faktoren in den Subgruppen (Progredienzangst ja/nein bei T1 und T2)

Faktoren	PA-F-KF ≥ 34				p-Wert
	T1 ja T2 ja	T1 nein T2 ja	T1 ja T2 nein	T1 nein T2 nein	
<i>Schulbildung (%)</i>					***
niedrig	66,2	57,9	45,2	37,2	
mittel	16,2	16,5	15,1	17,9	
hoch	13,5	12,4	13,7	11,8	
sehr hoch	4,1	13,2	26,0	33,1	
<i>In einer Partnerschaft lebend (%)</i>					
ja – T1	97,4	93,6	98,7	94,4	ns
ja – T2	96,2	91,9	98,7	92,6	ns
<i>Kinder (%)</i>					ns
ja	92,3	93,6	94,9	88,4	
<i>Alter bei RP (Jahre) MW SD</i>	60,0 (6,4)	63,0 (5,6)	58,4 (6,2)	62,3 (5,9)	***
<i>Zeit seit RP bei T1 (Jahre) MW SD</i>	7,0 (2,8)	7,9 (3,4)	6,9 (3,0)	7,3 (3,1)	ns
<i>PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml) (%)</i>					ns
≤ 4	8,0	5,3	9,7	10,0	
$> 4 \leq 10$	60,0	66,7	54,2	59,7	
> 10	32,0	28,1	36,1	30,3	
<i>Gleason Score bei RP (%)</i>					ns
2 - 6	42,9	43,4	50,0	53,2	
7, 7a, 7b	38,6	46,5	42,2	38,0	
8 - 10	18,6	10,1	7,8	8,9	
<i>Organbegrenzt Stadium bei RP (%)</i>					*
ja	61,5	65,3	62,3	72,7	
<i>Zweitkarzinom (%)</i>					
ja – T1	1,3	4,8	6,4	4,3	ns
ja – T2	14,1	16,9	14,1	13,5	ns
<i>Prostatakrebs-Familienanamnese (%)</i>					
ja – T1	34,6	29,8	32,1	33,2	ns
ja – T2	42,3	38,5	31,5	37,8	ns
<i>BCR (%)</i>					
bis T1	39,7	42,7	37,2	23,3	***
zwischen T1 und T2	14,5	15,5	8,0	12,6	ns
<i>Laufende Therapie bei Befragung (%)</i>					
ja – T1	15,4	12,9	23,1	8,3	***
ja – T2	24,4	30,7	20,5	11,5	***
<i>Screening auf Depression (PHQ-2) (%)</i>					
positiv (≥ 3) – T1	39,5	5,9	27,0	2,8	***
positiv (≥ 3) – T2	48,7	44,2	31,2	10,7	***
<i>Screening auf generalisierte Angststörung (GAD-2) (%)</i>					
positiv (≥ 3) – T1	42,7	7,6	32,9	2,4	***
positiv (≥ 3) – T2	42,1	42,0	20,5	7,2	***

PA-F-KF Progredienzangst-Fragebogen-Kurzform; MW Mittelwert; SD Standardabweichung; RP Radikale Prostatektomie; BCR Biochemisches Rezidiv; PHQ Patient Health Questionnaire; GAD General Anxiety Disorder
 *** signifikant $<0,0001$; ** signifikant $<0,01$; * signifikant $<0,05$; ns nicht signifikant (adaptiert an Meissner et al., 2021)

Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich für die Gruppe die zu beiden Befragungszeitpunkten PA hatte (T1 ja/T2 ja), ein geringerer prozentualer Anteil an Patienten mit einer *sehr hohen Schulbildung* (4,1% vs. 13,2%; 26,0%; 33,1%),

zudem lag der Anteil an Patienten mit einer *niedrigen Schulbildung* höher als bei den anderen Subgruppen (66,2% vs. 57,9%; 45,2%; 37,2%). Der Faktor *Schulbildung* zeigte eine signifikante Assoziation mit der Progredienzangst im Subgruppenvergleich. Außerdem war eine positive *Prostatakrebs-Familienanamnese* in dieser Gruppe zu beiden Befragungszeitpunkten am häufigsten zu finden mit einem Anteil von 34,6% bei T1 (vs. 29,8%; 32,1%; 33,2%) und 42,3% bei T2 (vs. 38,5%; 31,5%; 37,8%). Diese Gruppe hatte mit 39,7% am zweithäufigsten ein *BCR bis T1* und am zweithäufigsten ein *BCR zwischen T1 und T2*. Des Weiteren hatte die Gruppe bei der zu T1 und T2 PA festgestellt wurde, die höchsten Anteile an positiven Ergebnissen für den *PHQ-2* und den *GAD-2* zu beiden Befragungszeitpunkten. Bei T1 hatten 39,5% (vs. 5,9%; 27,0%; 2,8%) ein positives *Screening auf Depression* und bei T2 48,7% (vs. 44,2%; 31,2%; 10,7%). Für das *Screening auf eine generalisierte Angststörung* zeigte sich bei T1 ein Anteil von 42,7% (vs. 7,6%; 32,9%; 2,4%) und bei T2 von 42,1% (vs. 42,0%; 20,5%; 7,2%). Für das *Screening auf Depression* und für das *Screening auf eine generalisierte Angststörung* ließ sich eine starke Assoziation mit der Progredienzangst zu T1 und zu T2 im Subgruppenvergleich feststellen. (Tabelle 5)

Die Subgruppe, welche 2010 keine PA, aber 2019 eine PA zeigte (T1 nein/ T2 ja), hatte am häufigsten ein *BCR bis T1* mit 42,7% und am häufigsten ein *BCR zwischen T1 und T2* mit 15,5 % und den höchsten Anteil an *laufenden Therapien bei Befragung* bei T2 mit 30,7% (vs. 24,4%; 20,5%; 11,5%). Für den *PHQ-2* präsentierte sich bei T2 mit 44,2% ein 7,5-fach höherer Anteil positiver Ergebnisse als bei T1 mit 5,9%. Für das *Screening auf eine generalisierte Angststörung* war der Anteil an positiven Ergebnissen bei T2 mit 42,0% fast 5,5-mal so hoch wie bei T1 mit 7,6%. Für den *PHQ-2* und *GAD-2* zeigten sich in dieser Gruppe bei T2 jeweils die zweithöchsten positiven Ergebnisse und von T1 auf T2 die jeweils höchsten prozentualen Zunahmen im Vergleich zu den anderen Subgruppen. (Tabelle 5)

Die Subgruppe, die zu T1 PA hatte und zu T2 keine PA hatte (T1 ja/T2 nein), zeigte als einzige Gruppe eine prozentuale Abnahme des Anteils derer, die unter *laufender Therapie bei Befragung* waren. Zu T1 lag der Anteil bei 23,1%, zu T2 bei 20,5%. Der Faktor *laufende Therapie bei Befragung* erwies sich als signifikant assoziiert mit der Progredienzangst im Subgruppenvergleich. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für

das *Screening auf eine generalisierte Angststörung*, hier zeigte sich bei T2 mit 20,5% ein geringerer Anteil als bei T1 mit 32,9%. Bei T1 hatte diese Gruppe die zweithöchsten Anteile an positiven Ergebnissen für das *Screening auf Depression* mit 27,0% und auch für das *Screening auf eine generalisierte Angststörung* mit 32,9%, die höchsten Anteile zeigten sich jeweils in der Gruppe die zu beiden Zeitpunkten PA hatte. Das *Alter bei RP* lag bei dieser Gruppe am niedrigsten mit 58,4 Jahren (vs. 60,0; 63,0; 62,3), für diesen Faktor konnte eine starke Assoziation mit der Progredienzangst festgestellt werden. (Tabelle 5)

Die Patienten, die zu keinem der beiden Befragungszeitpunkte PA hatten (T1 nein/ T2 nein), zeigten den höchsten Anteil an Patienten mit einer *sehr hohen Schulbildung* mit 33,1% (vs. 4,1%; 13,2%; 26,0%) und im Vergleich hatten in dieser Gruppe weniger Patienten *Kinder*. Diese Gruppe präsentierte außerdem einen höheren Anteil an Patienten mit einem *organbegrenzten Stadium* als in den anderen Subgruppen (72,7% vs. 61,5%; 65,3%; 62,3%). Dieser Faktor erwies sich als signifikant assoziiert mit der Progredienzangst. Zu beiden Befragungszeitpunkten ergaben sich für diese Gruppe die geringsten prozentualen Anteile für eine *laufende Therapie bei Befragung* und für ein positives Ergebnis beim *PHQ-2* und *GAD-2*. Außerdem hatte diese Gruppe mit 23,3% der Patienten, den kleinsten Anteil mit einem BCR bis T1, dies zeigte sich stark mit der Progredienzangst assoziiert. (Tabelle 5)

3.4 Hierarchische logistische Regressionsanalyse

Tabelle 6 Hierarchische logistische Regressionsanalyse für die Progredienzangst bei T2 in 2 Schritten (Schritt 1 nur Faktoren bei T1; Schritt 2 Faktoren bei T1 und T2)

	Schritt 1			Schritt 2		
	OR	[95%-KI]	p-Wert	OR	[95%-KI]	p-Wert
<i>Schulbildung (Ref.: niedrig)</i>			***			***
mittel	0,75	[0,48; 1,19]		0,65	[0,37; 1,12]	
hoch	0,62	[0,37; 1,05]		0,56	[0,31; 1,01]	
sehr hoch	0,24	[0,14; 0,41]		0,23	[0,12; 0,43]	
<i>Alter bei RP (Jahre)</i>	1,05	[1,01; 1,08]	**	1,02	[0,99; 1,06]	ns
<i>T1 Zeit seit RP (Jahre)</i>	1,09	[1,03; 1,15]	**	1,10	[1,03; 1,18]	**
<i>T1 Zweitkarzinom (Ref.: nein)</i>	0,80	[0,34; 1,93]	ns	0,47	[0,14; 1,62]	ns
<i>T1 Prostatakrebs-FA (Ref.: nein)</i>	1,04	[0,72; 1,51]	ns	0,49	[0,16; 1,46]	ns
<i>T1 BCR bis T1 (Ref.: nein)</i>	1,87	[1,28; 2,71]	**	1,67	[1,02; 2,72]	*
<i>T1 Laufende Therapie bei Befragung (Ref.: nein)</i>	0,81	[0,47; 1,41]	ns	0,42	[0,21; 0,84]	*
<i>T1 Progredienzangst (Ref.: nein)</i>	9,31	[5,70; 15,20]	***	10,75	[6,18; 18,72]	***
<i>T1 GAD-2 (stetig)</i>	1,62	[1,31; 2,01]	***	1,35	[1,06; 1,72]	*
<i>T1 PHQ-2 (stetig)</i>	1,00	[0,80; 1,25]	ns	0,82	[0,63; 1,06]	ns
<i>T2 Zweitkarzinom (Ref.: nein)</i>				1,11	[0,59; 2,08]	ns
<i>T2 Prostatakrebs-FA (Ref.: nein)</i>				2,24	[0,77; 6,50]	ns
<i>BCR zwischen T1 und T2 (Ref.: nein)</i>				1,57	[0,86; 2,86]	ns
<i>T2 Laufende Therapie bei Befragung (Ref.: nein)</i>				2,82	[1,59; 5,00]	**
<i>T2 GAD-2 (stetig)</i>				1,69	[1,37; 2,09]	***
<i>T2 PHQ-2 (stetig)</i>				1,45	[1,19; 1,78]	**

OR Odds-Ratio; KI Konfidenzintervall; RP Radikale Prostatektomie; FA Familienanamnese; BCR Biochemisches Rezidiv; PHQ Patient Health Questionnaire; GAD General Anxiety Disorder; *** signifikant <0,0001; ** signifikant <0,01; * signifikant <0,05; ns nicht signifikant (adaptiert an Meissner et al., 2021)

Im ersten Schritt des hierarchischen logistischen Modells wurden die Faktoren bei T1 auf mögliche Assoziationen mit PA bei T2 überprüft. Die Faktoren *GAD-2* und *PHQ-2* gingen, wie auch *Alter bei RP* und *Zeit seit RP* stetig in die Analyse ein. Für die anderen Faktoren wurde "nein" bzw. bei der *Schulbildung* "niedrig" als Referenz verwendet. In Schritt 1 zeigten sich für die klinischen Faktoren *Alter bei RP* und *Zeit seit RP*, dass mit zunehmendem *Alter bzw. Zeit seit RP* das Risiko für PA stieg. Patienten mit *BCR bis T1* hatten ein fast doppelt so hohes Risiko PA bei T2 zu zeigen (OR 1,87 [95%-KI: 1,28-2,71]). Je höher die *Schulbildung* war, desto niedriger war das Risiko bei T2 PA zu haben. Zudem waren das *Screening auf eine generalisierte Angststörung (GAD-2)* und die nachgewiesene PA zu T1 mit einer

vorhandenen PA zu T2 assoziiert (OR 1,62 [95%-KI: 1,31-2,01] bzw. OR 9,31 [95%-KI: 5,70-15,20]). (Tabelle 6)

Im zweiten Schritt wurden die Faktoren bei T2 ins Modell aufgenommen, hier zeigte sich bei dem Faktoren *Alter bei RP* keine signifikante Assoziation mehr. Des Weiteren waren ein *Zweitkarzinom* bei T1 und T2, die *Prostatakrebs-Familienanamnese* bei T1 und T2 und ein *BCR zwischen T1 und T2* nicht signifikant assoziiert. Bei den folgenden Faktoren konnte im zweiten Schritt eine Assoziation zur PA bei T2 festgestellt werden. Für Patienten die bei T1 unter einer *laufenden Therapie* waren, zeigte sich ein niedrigeres Risiko bei T2 PA zu haben (OR 0,42 [95%-KI: 0,21-0,84]), bei einer *laufenden Therapie* zu T2 lag das Risiko fast dreimal so hoch (OR 2,82 [95%-KI: 1,59-5,00]). Für das *Screening auf Depression (PHQ-2)* verhielt es sich ähnlich, bei T1 war das Risiko geringer (OR 0,82 [95%-KI: 0,63-1,06]), bei T2 zeigte es sich signifikant höher assoziiert (OR 1,45 [95%-KI: 1,19-1,78]). Das *Screening auf eine generalisierte Angststörung (GAD-2)* bei T1 erwies sich als signifikant, bei T2 als höchst signifikant ($p=0,0153$ bzw. $<0,0001$). Patienten mit einem steigenden Wert für den GAD-2 bei T1 und T2 hatten auch ein höheres Risiko PA bei T2 zu zeigen (OR 1,35 [95%-KI: 1,06-1,72] bzw. OR 1,69 [95%-KI: 1,37-2,09]). Als Faktor, der sowohl im ersten Schritt, als auch im zweiten Schritt mit einer PA bei T2 assoziiert war, stellte sich das *BCR bis T1* mit einem fast doppelt so hohem Risiko (OR 1,67 [95%-KI: 1,02-2,72]) und eine *höhere Schulbildung* im Vergleich zu einer *niedrigeren Schulbildung* (sehr hoch: OR 0,23 [95%-KI: 0,12-0,43] vs. mittel: OR 0,65 [95%-KI: 0,37-1,12]) heraus. Außerdem war eine vorhandene PA bei T1 auch weiterhin mit dem größten Risiko für eine PA bei T2 assoziiert (OR 10,75 [95%-KI: 6,18-18,72]). Im zweiten Schritt konnte eine Varianzaufklärung von 42,9% erreicht werden (korrigiertes $R^2 = 0,429$). (Tabelle 6)

4 Diskussion

Progredienzangst (PA), die Angst vor dem Fortschreiten oder Wiederauftreten einer Erkrankung, hat einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität und Zufriedenheit von Krebspatienten. Ein Großteil der bisher durchgeführten Studien zum Thema PA stammen aus den USA und analysieren die PA bei Brustkrebspatientinnen. (Simard et al., 2013)

Ziel dieser Studie war es die Prävalenz der Progredienzangst zu zwei Zeitpunkten 2010 (T1) und 2019 (T2) im Längsschnitt zu erheben. Sie wurde mittels 2417 an Prostatakarzinom (PCa) erkrankter Patienten aus der Datenbank "Familiäres Prostatakarzinom" erhoben. Das durchschnittliche Follow-up lag 2010 bei 7,3 Jahren seit radikaler Prostatektomie (RP) und 2019 bei 16,3 Jahren. Einschlusskriterien für das aus Deutschland stammende Kollektiv waren eine RP als Primärtherapie und das vollständige Ausfüllen der Progredienzangstfragebogen-Kurzform (PA-F-KF) zu beiden Zeitpunkten. Neben der Bestimmung der Prävalenz wurden soziodemographische, klinische und psychologische Prädiktoren identifiziert, welche eine PA für 2019 vorhersagen konnten. Patienten mit Prädiktoren hatten ein höheres Risiko 2019 PA zu zeigen. Außerdem wurden die Faktoren innerhalb von Subgruppen analysiert und verglichen.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die Prävalenz der PA 2010 bei 6,4% und 2019 bei 8,4% lag. 3,2% der Patienten hatten zu beiden Zeitpunkten PA, 3,2% hatten nur 2010 PA und 5,2% zeigten nur 2019 PA. Simard et al. berichteten in ihrem Review mit 130 Studien, dass zwar viele Krebspatienten Aspekte der PA zeigten, aber nur bei 0-15% konnten hohe Level an PA festgestellt werden (2013). In einer Studie mit 640 PCa-Patienten (31% des Gesamtkollektivs) konnte bei 16,7% des Gesamtkollektivs PA festgestellt werden, die PA wurde analog zu unserer Studie erhoben. Der durchschnittliche Punktwert lag mit 21,7 (SD 7,9) von möglichen 60 Punkten bei den PCa-Patienten in dieser Studie niedriger als bei den anderen untersuchten Krebsarten. (Hinz et al., 2014) In unserer Studie konnte ein vergleichbarer Mittelwert von 21,2 (SD 7,3) für T1 und 22,2 (SD 7,4) für T2 ermittelt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie mit 2162 PCa-Patienten (36% des

Gesamtkollektivs, Follow-Up im Durchschnitt 8 Jahre), hier hatten 8% der PCa-Patienten moderate bis hohe Level von PA, die mit dem gleichen Fragebogen, aber einem anderen Cut-off erhoben wurde. Der Mittelwert des PA-F-KF für die PCa-Patienten lag bei 24,5 (SD 8,6). (Koch-Gallenkamp et al., 2016) Auch in einer Studie mit 255 PCa-Patienten (25,5% des Gesamtkollektivs) zeigten 4,9% der PCa-Patienten PA und der Mittelwert des PA-F-KF lag bei 20,6 (SD 7,0) (Götze et al., 2019). Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass unterschiedliche Ergebnisse durch unterschiedliche Erhebungsmethoden, assoziierte Faktoren und Krebsarten bedingt sein könnten, werden jedoch ähnliche Materialien und Methoden verwendet, sind die Ergebnisse vergleichbar. PCa-Patienten haben im Vergleich zu anderen Krebspatienten eher seltener PA, dies könnte mit der meist besseren Prognose zusammenhängen.

Eine längere Zeit seit RP erwies sich in unserer Analyse als signifikanter Prädiktor für eine erhöhte PA zu T2. Dies zeigt auch die Zunahme der Prävalenz in unserer Studie von 6,4% im Jahr 2010 auf 8,4% im Jahr 2019. Bei 5,2% der Patienten konnte 2019 eine PA festgestellt werden und 2010 nicht.

Der stärkste Prädiktor für eine PA zu T2 war PA bei T1 zu haben. Patienten, die zu T1 PA hatten, hatten ein 10mal höheres Risiko PA an T2 zu zeigen. Vergleichbare longitudinale Studien mit einem Prostatakrebskollektiv und einem ähnlich langen Follow-up fehlen nach unserem Kenntnisstand bisher. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass mit zunehmender Zeit seit RP auch das Risiko PA zu T2 zu zeigen stieg. In 3 großen Reviews zum Thema Progredienzangst mit verschiedenen Krebspatientenkollektiven konnte ein zeitlich stabiles Niveau der PA festgestellt werden. So zeigte ein Review mit 43 Studien (5 Prostatakrebsstudien), bei 8 von 11 longitudinalen Studien ein stabiles Niveau der PA, bei 3 Studien kam es zu einer Abnahme der PA (Crist & Grunfeld, 2013). Ein deutsches Review mit 17 Studien und einem Follow-Up von ≥ 5 Jahren konnte bei nur 2 von 6 Studien zeigen, dass die PA mit der Zeit abnahm. (Koch et al., 2013) Im größten Review mit 130 Studien, konnte bei 18 von 22 longitudinalen Studien (Follow-up 3 Monate bis 6 Jahre, 2-6 Erhebungspunkte) ein stabiles Niveau gezeigt werden, 8 Studien zeigten einen Abfall der PA kurz nach der Diagnose bzw. Therapie und anschließend wieder ein stabiles Niveau. 2 Studien (Follow-up 14 bzw. 57 Monate) beschrieben einen Anstieg der PA, passend zu unseren Beobachtungen. (Simard et al., 2013) Betrachtet man die wenigen Studien, die eine Abnahme der PA im Verlauf zeigen, fällt die Auswahl der

Erhebungszeitpunkte auf, teilweise wurde die PA schon vor der Primärtherapie erstmalig erhoben, bei diesen Studien konnte dann eine Abnahme der PA nach der Therapie festgestellt werden. An den weiteren Befragungszeitpunkten blieben die Ergebnisse dann jedoch stabil. Diese Annahme wird auch von einer Studie mit 584 PCa-Patienten (nach RP, lokal begrenztes Stadium, Follow-up im Durchschnitt 14,1 Monate) unterstützt, hier zeigte sich, dass Patienten vor der Primärtherapie zwar mehr PA hatten als nach der Primärtherapie, im Verlauf blieb die PA dann aber stabil. Patienten mit einem positiven Befund des Resektionsrandes (R1) nach RP zeigten im Verlauf einen Anstieg der PA nach 15 bis 21 Monaten. Die Gruppe ohne positiven Resektionsrand zeigte einen stabilen Verlauf der PA nach Therapie. Eine adjuvante Therapie im Verlauf war in beiden Gruppen mit einer Erhöhung der PA assoziiert. (Hong et al., 2010) PA kann demnach auch noch lange nach Primärtherapie bestehen. In unserem Kollektiv konnte PA bei 8,4% der Patienten zu T2 nachgewiesen werden, im Schnitt 16,3 Jahre nach RP. Es ist aber davon auszugehen, dass die PA nicht konstant besteht, sondern durch spezifische Situationen oder Symptome (z.B.: durch Nachsorgeuntersuchungen oder durch behandlungsbedingte Nebenwirkungen) ausgelöst werden kann, so kann die Prävalenz und Ausprägung mit dem Zeitpunkt der Erhebung zusammenhängen (Bellizzi et al., 2008; Meissner et al., 2017). Deshalb sollte im Rahmen der Nachsorge jährlich eine Erhebung der PA erfolgen.

Wie im "Self Regulation Model of Illness" von Leventhal et al. erklärt, können externe und interne Stimuli die PA beeinflussen (s. 1.1). Zu den externen Stimuli zählen Faktoren die den Patienten von außen beeinflussen können, zum Beispiel die Diagnose eines Rezidives durch den Arzt oder Krebserkrankungen in der Familie (1992). Da es sich bei der Progredienzangst um eine Angst vor dem Fortschreiten oder Wiederauftreten einer Erkrankung handelt, wurde in unserer Studie als klinisch quantitativ messbarer Faktor um einen Progress anzugeben das biochemische Rezidiv (BCR) erhoben, definiert als Anstieg des PSA-Wertes von $\geq 0,2\text{ng/ml}$ nach RP. Da es beim Prostatakarzinom nach RP neben dem Auftreten von Frührezidiven innerhalb von 10 Jahren auch häufig zu Spätrezidiven (≥ 10 Jahre) kommen kann, wird bei den Patienten in der leitliniengerechten Nachsorge jährlich ein PSA-Wert bestimmt (Liesenfeld et al., 2017). Deshalb wurden die Patienten unseres Kollektives seit Studieneinschluss jährlich nach ihrem aktuellen PSA-Wert gefragt. Bei 25,2%

konnte schon bis zum 1. Erhebungszeitpunkt 2010 ein BCR festgestellt werden, zwischen 2010 und 2019 kam es zusätzlich bei 12,7% zu einem BCR. Interessanterweise zeigte sich aber nur das biochemische Rezidiv bis T1 (OR 1,67 [95%-KI: 1,02-2,72]) in unserer Analyse als signifikant assoziiert mit der PA an T2. Patienten, die bis T1 ein biochemisches Rezidiv hatten, hatten auch ein fast doppelt so hohes Risiko PA an T2 zu zeigen, als Patienten ohne BCR bis T1. Eine Erklärung hierfür könnte die zeitliche Nähe des Frührezidives zur Primärtherapie sein und damit die präsentere Erinnerung an die bei Therapie entstandenen Unannehmlichkeiten. Zwischen T1 und T2 waren im Mittel 7,3 - 16,3 Jahre vergangen und eine alleinige Erhöhung des PSA-Wertes führte wahrscheinlich nicht zu einer erhöhten Angst vor einem Progress, da die alleinige PSA-Wert Erhöhung oft noch nicht behandlungsbedürftig ist. In einer koreanischen Studie wurden Krebspatienten anhand ihres Krankheitsverlaufes in eine Kontrollgruppe (ohne Rezidiv oder Metastasen), eine Rezidivgruppe und eine primär metastasierte Gruppe eingeteilt. Die höchsten Ergebnisse im Mittel beim PA-F hatten Patienten aus der Rezidivgruppe (Shim et al., 2010). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Rezidiven höhere Level von PA zeigten, zu welchem Zeitpunkt die Rezidive auftraten wurde nicht näher untersucht (Hinz et al., 2014; Koch-Gallekamp et al., 2016; Simard et al., 2013).

Patienten mit einer laufenden Therapie bei Befragung (meist Androgendeprivation) bei T2 (OR 2,82 [95%-KI: 1,59-5,00]) hatten ein fast 3-mal so hohes Risiko PA bei T2 zu zeigen. Dies erscheint logisch da eine Therapie meist nur bei Auftreten eines klinischen Rezidives notwendig ist und daher mit einer echten Bedrohung einhergeht. Bei T1 zeigte sich eine laufende Therapie bei Befragung mit einem niedrigeren Risiko assoziiert PA zu T2 zu zeigen (OR 0,42 [95%-KI: 0,21-0,84]). Der Faktor laufende Therapie bei Befragung konnte somit einen Einfluss auf die PA zeigen. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass eine Therapie bei T1, als Therapie eines Frührezidives eher zu einem Vertrauen in die Primärtherapie und die behandelnden Ärzte geführt hat, während eine Therapie bei T2 und damit eines Spätrezidives (≥ 10 Jahre nach RP) eher zu Zweifeln an dem Erfolg der Primärtherapie führte.

Bei ähnlichen PCa-Kollektiven wurden bereits Zusammenhänge zwischen der Therapieart und der PA untersucht, allerdings wurde nach unserem Kenntnisstand bisher nicht darauf eingegangen, ob es sich um eine laufende Therapie während der Befragung gehandelt hatte oder nicht. Die Art der Therapie zeigte in vielen Studien

eine Assoziation mit der PA. Bei 817 PCa-Patienten (Follow-up 2-5 Jahre) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer RP weniger PA hatten, als Patienten mit einer weniger invasiven Primärtherapie (Maguire et al., 2017). Auch die Zufriedenheit mit der gewählten Therapie zeigte sich in einigen Studien mit der PA assoziiert, Patienten mit PA waren auch weniger mit den erhaltenen Informationen, dem medizinischen Personal und der Wahl der Primärtherapie zufrieden (Hart et al., 2008; Maguire et al., 2017; Shim et al., 2010).

Auffallend war, dass nur bei wenigen klinischen Faktoren eine signifikante Assoziation mit der PA gezeigt werden konnte. Ein Zweitkarzinom neben dem Prostatakarzinom oder eine positive Prostatakrebs-Familienanamnese zeigten sich in unserer Analyse als nicht assoziiert. Bisher existieren nach unserem Kenntnisstand nicht viele Studien die diese Faktoren untersucht haben. In einer Studie mit 2059 Krebspatienten hatten Patienten mit einem Zweitkarzinom einen signifikant höheren Mittelwert im PA-F-KF als Patienten mit nur einer Krebserkrankung (Hinz et al., 2014).

Eine positive Familienanamnese für Krebserkrankungen konnte laut Simard et al. ebenfalls keinen Zusammenhang mit PA aufweisen (2013). In einer amerikanischen Studie mit 180 PCa-Patienten (Follow-up 0 bis 30 Monate) wurde nach der Prostatakrebs-Familienanamnese gefragt und wie bei uns konnte keine Assoziation mit der PA festgestellt werden (Parker et al., 2016). Eine Erklärung dafür mag die fehlende Unterteilung in eine letale oder kurativ behandelbare Krebserkrankung in der Familie sein. Patienten die zum Beispiel Erfahrungen mit einem an PCa erkrankten Angehörigen mit guter Prognose gemacht haben, hatten vielleicht weniger Angst vor einem Progress als Patienten mit einem Fall von letalem Prostatakarzinom in der Familie.

Faktoren die vom Patienten selbst ausgehen und einen Einfluss auf die PA haben können, werden als interne Stimuli bezeichnet. Für einige dieser soziodemographischen und psychologischen Faktoren konnten wir in unserer Studie eine Assoziation zur PA an T2 feststellen.

Der in der vorausgegangenen Literatur am häufigsten assoziierte Faktor mit der PA ist das Alter. Der von uns untersuchte Faktor Alter bei RP konnte nur im ersten Schritt der multiplen Regressionsanalyse eine signifikante positive Assoziation zeigen, im zweiten Schritt war dieser Zusammenhang nicht mehr darstellbar. Jedoch

zeigte sich im Subgruppenvergleich ein signifikant niedrigeres Alter von 58,4 Jahren in der Gruppe, die zu T1 PA hatte und zu T2 keine PA mehr hatte (vs. 60,0; 63,0; 62,3). In fast allen bereits genannten Studien war ein niedrigeres Alter mit einem höheren Level für PA assoziiert (Crist & Grunfeld, 2013; Götze et al., 2019; Hinz et al., 2014; Koch et al., 2013; Simard et al., 2013). In unserer Studie konnte zwar keine Signifikanz in der endgültigen Auswertung festgestellt werden, dies könnte aber auch abhängig von dem Faktor Alter bei RP sein, da zu einem späteren Zeitpunkt im Follow-up das Alter bei Primärtherapie keine große Rolle mehr zu spielen scheint. Außerdem war das Durchschnittsalter zu beiden Erhebungszeitpunkten in unserem Kollektiv höher als das in anderen Studien. Gründe dafür, dass jüngere Krebspatienten höhere PA-Level haben, könnte die Abruptheit der Tumorerkrankung sein und die daraus entstehenden Gefahren für das Erreichen geplanter Lebensziele wie Heirat, Kinder oder Karriere. Es ist davon auszugehen, dass zu den Erhebungszeitpunkten die Patienten unseres Kollektivs bereits die meisten Ziele ihres Lebens verwirklichen konnten. Im Vergleich zu PCa-Patienten kann die Krebserkrankung für beispielsweise jünger erkrankte Brustkrebspatientinnen mit schlechter Prognose einen deutlich größeren Einschnitt in die Lebensplanung darstellen. (Meissner et al., 2021)

Ein weiterer wichtiger soziodemographischer Faktor ist die Schulbildung, die sich auch in unseren Auswertungen als signifikant assoziiert herausstellte. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass Patienten mit einer höheren Schulbildung ein niedrigeres Risiko hatten zu T2 PA zu haben, als Patienten mit einer niedrigen Schulbildung. Unsere Ergebnisse unterstützen vorausgegangene Studien, die auch den Faktor (Schul-)Bildung erhoben haben und gezeigt haben, dass Patienten mit einer höheren (Schul-)Bildung weniger PA hatten (Koch et al., 2013; Koch-Gallenkamp et al., 2016; Simard et al., 2013). Verwandte Faktoren wie das Einkommen oder das Anstellungsverhältnis wurden von uns nicht erhoben, konnten aber in anderen Studien einen ähnlichen Zusammenhang zeigen (Simard et al., 2013). Eine Erklärung für diese Assoziation könnte sein, dass Patienten mit einer hohen Schulbildung mehr Wissen über ihre Krebserkrankung haben, da diese sich vielleicht auch unabhängig vom behandelnden Arzt zusätzliche Informationsquellen suchen. Außerdem könnte die Kommunikation mit dem behandelnden Arzt eine Rolle spielen, da Informationen vom Arzt möglicherweise nur in Fachsprache und zu wenig an das Bildungsniveau der Patienten angepasst weiter gegeben werden. Zudem

kann die Krebserkrankung bei Patienten mit handwerklichen Berufen auf Grund der körperlichen Beeinträchtigungen häufiger zu einer Einschränkung im beruflichen Alltag führen.

Patienten, die Kinder hatten oder in einer Partnerschaft lebten, zeigten in unserer Studie keine signifikant anderen PA Level als Patienten bei denen diese Faktoren nicht zutrafen. Allerdings weisen einige Studien daraufhin, dass bei Partnern von Krebspatienten gemessene PA Werte oft deutlich höher sind, als die der Patienten selbst. Eine deutsche Studie, die 227 Partner (davon 47 von PCa-Patienten) mit Hilfe des PA-F-KF befragte, fand heraus, dass die Partnerinnen von PCa-Patienten höhere Level an PA hatten, als die Partner von Brustkrebspatientinnen oder Diabetes-Mellitus-Patienten. 51% hatten einen Score ≥ 34 und der Mittelwert lag bei 34,5 (vs. 32,6; 28,5). (Zimmermann et al., 2011). Eine weitere Studie aus den USA analysierte die PA bei 69 PCa-Patienten und 62 Partnerinnen zu 3 Erhebungszeitpunkten (0, 6 und 12 Monate nach Therapie), die Partnerinnen hatten zu allen 3 Zeitpunkten höhere Level an PA als die Patienten selbst (Wu et al., 2019). Eine Assoziation zwischen dem Geschlecht und der PA wurde in vielen Studien mit Geschlechter gemischten Kollektiven untersucht aber konnte nicht abschließend bestätigt werden (Koch et al., 2013; Simard et al., 2013; Zimmermann et al., 2011). Betrachtet man jedoch die Antworten auf die einzelnen Fragen des PA-F bei unserem Kollektiv, zeigt sich, dass Fragen in denen es um Familie und Kinder geht, häufiger höhere Punktwerte erhielten. Frage 11 (*Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte*) und Frage 6 (*Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich*) waren zu T1 die Fragen, die am häufigsten einen Score ≥ 4 erhielten. Obwohl bei den Fragen zur Familie eine hohe Zustimmung gezeigt werden konnte, hatten Patienten, die Kinder haben oder in einer Partnerschaft leben in unserer Auswertung kein höheres Risiko PA zu zeigen. Dies erscheint logisch, da die Unterstützung der Familie positive Auswirkungen auf das psychische Befinden von Patienten haben könnte. Zu T2 konnte der durchschnittliche Punktwert von Frage 6 und 11 nur noch von dem der Frage 7 (*Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte*) übertroffen werden, dies lässt sich durch das deutlich höhere Alter bei T2 erklären und der damit einhergehenden größeren Wahrscheinlichkeit eines Autonomieverlustes. Fragen zum Beruf erhielten zu beiden Zeitpunkten die

niedrigsten Ergebnisse für einen Score ≥ 4 , dies lässt sich durch das meist schon zu T1 erreichte Rentenalter erklären.

In der Literatur zeigte sich, dass psychologische Faktoren möglicherweise einen Einfluss auf die PA haben können. In unserer Analyse hatten 2010 4,8% der Patienten Anzeichen für eine Depression (Screening auf eine Depression), 2019 waren es 14,3%. Ähnliche Ergebnisse konnten mit dem Screening auf eine generalisierte Angststörung beobachtet werden, es kam zu einer Zunahme von 4,9% auf 10,6%. Eine Assoziation mit der PA zu T2 zeigte sich vor allem für die generalisierte Angststörung, hier konnte zu beiden Erhebungszeitpunkten eine starke Assoziation festgestellt werden (OR 1,35 [95%-KI: 1,06-1,72] bzw. OR 1,69 [95%-KI: 1,37-2,09]). Für das Screening auf eine Depression konnte nur zu T2 eine Assoziation beobachtet werden. Zur Evaluierung von Symptomen einer Depression, einer generalisierten Angst oder von Distress, wurden in vorausgegangenen Studien unterschiedliche Instrumente verwendet, es konnte aber fast immer eine positive Assoziation mit der PA nachgewiesen werden. In einigen Studien wurden zudem Faktoren wie Vermeidung, Isolation, Unsicherheit, störende Gedanken, soziale Unterstützung und Optimismus erhoben, auch hier konnten Zusammenhänge mit der PA festgestellt werden. Ob die PA Ursache oder Folge von psychologischen Störungen wie der Depression oder der generalisierten Angst ist, konnte zwar nicht untersucht werden, dennoch ist es wichtig anzumerken, dass Patienten mit PA auch zusätzlich von einer Depression oder anderen Ängsten betroffen sein können und diese dann hinzukommend die Lebensqualität einschränken können. (Koch et al., 2013; Koch-Gallenkamp et al., 2016; Simard et al., 2013; van de Wal et al., 2016)

Die Angst vor einem Rezidiv oder Progress der Erkrankung kann sich positiv auf das Gesundheitsverhalten der Patienten auswirken, kommt es allerdings zu erhöhten Leveln dieser PA können Bereiche des täglichen Lebens negativ durch diese Angst beeinflusst werden. Tatsächlich zeigte die PA in zahlreichen Studien einen Zusammenhang mit der Lebensqualität. Patienten mit PA hatten fast immer eine schlechtere Lebensqualität als Patienten ohne diese spezifische Angst. Zur Bestimmung der Lebensqualität wurden verschiedene Instrumente verwendet, die nicht nur die allgemeine Lebensqualität, sondern auch Untergruppen wie die emotionale, physische, soziale oder PCa-spezifische Lebensqualität analysiert hatten. (Crist & Grunfeld, 2013; Götze et al., 2019; Hart et al., 2008; Maguire et al.,

2017; Maguire et al., 2018; Simard et al., 2013; van de Wal et al., 2016) In einer Studie aus den Niederlanden mit 283 PCa-Patienten wurde beobachtet, dass Patienten mit höheren Leveln an PA auch schlechtere Ergebnisse bei den Fragen nach Harninkontinenz, gastrointestinalen Störungen und Therapienebenwirkungen angaben. Außerdem hatten diese Patienten auch mehr Angst vor der PSA-Wert-Bestimmung. (van de Wal et al., 2016) Auch in anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der PA und körperlichen Nebenwirkungen dargestellt werden, 2017 wurde bei 817 PCa-Patienten signifikant gezeigt, dass die Anzahl der Nebenwirkungen mit einer erhöhten PA assoziiert ist. (Koch et al., 2013; Maguire et al., 2017; Maguire et al., 2018; Simard et al., 2013) Daraus lässt sich schließen, dass eine Bestimmung der PA nicht nur wichtig ist, um das psychische Wohlbefinden zu verbessern, sondern auch um eine bessere physische Gesundheit zu erreichen.

Erfreulicherweise zeigen erste interventionelle Studien Erfolge bei der Behandlung der PA. In einem Review mit 23 Studien zur Therapie von PA wurde untersucht welche Therapien die besten Behandlungserfolge erzielen konnten. Analysiert wurde das Studiendesign, die Form der Therapie, die Interaktion, PA Erhebung, PA Level und der Zeitpunkt der Therapie. Die besten Ergebnisse erzielten Patienten, die eine kognitive Verhaltenstherapie in Gruppen (durchschnittlich 6,6 Sitzungen), nicht online und möglichst früh nach der Primärtherapie erhielten. Eine Kontrolle der Effekte im Schnitt 7 Monate nach Therapie zeigte vielversprechende langfristige Erfolge. (Tauber et al., 2019)

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der hier vorliegenden Studie die Prävalenz von PA bei Prostatakrebspatienten zu zwei Zeitpunkten 2010 und 2019 bestimmt wurde. Die 2417 deutschen Patienten, hatten 2019 im Schnitt ein Follow-up von 16,3 Jahren nach RP. Zur Erhebung der PA wurde die PA-F-KF verwendet, diese hatte sich schon in vorangegangenen Studien als besonders krebsspezifisch erwiesen. Obwohl eine niedrige Prävalenz von 6,4 bzw. 8,4% beobachtet wurde, kam es doch zu einem Anstieg im Verlauf und zu einigen Assoziationen mit weiteren erhobenen Faktoren. Bei den soziodemographischen Faktoren konnte vor allem bei der Schulbildung ein starker Zusammenhang mit der PA festgestellt werden. Neben Patienten mit einer niedrigen Schulbildung, hatten auch Patienten mit einem biochemischen Rezidiv bis 2010 und Patienten mit einer laufenden Therapie 2019 ein höheres Risiko 2019 PA zu haben. Ein besonders

hohes Risiko 2019 PA zu haben, hatten Patienten, die schon 2010 PA zeigten. Auch Patienten mit einem positiven Screening für eine Depression bei T2 oder eine generalisierte Angststörung bei T1 und T2 hatten ein höheres Risiko zu T2 PA zu zeigen. Eine Minderung der Lebensqualität und eine Assoziation mit körperlichen Störungen ließen sich in anderen Studien beobachten.

Letztendlich konnten wir in unserer Studie an einem großen Kollektiv von knapp 2500 deutschen PCa-Patienten viele wichtige Faktoren im Bezug auf die PA analysieren und einige signifikante Assoziationen feststellen. Als besondere Stärke lässt sich das sehr lange Follow-up von im Durchschnitt 16,3 Jahren nennen, dieses entspricht nach unserem Kenntnisstand im Bezug auf die PA einem der bisher längsten erhobenen Beobachtungszeiträumen. Einen weiteren Vorteil unserer Studie stellt außerdem das longitudinale Design dar, für die Zukunft könnten noch weitere Erhebungszeitpunkte sinnvoll sein um einen genaueren Verlauf der PA zu beobachten. Die Verwendung der PA-F-KF war eine Stärke unserer Studie, da dieser Fragebogen schon in anderen Studien eine gute Validität und Spezifität gezeigt hat, einige weitere Aspekte der PA könnten noch durch die lange Version mit 43 Fragen oder zusätzliche Instrumente ergänzt werden. Besonders hervorzuheben ist die relativ hohe Varianzaufklärung von 42,9% (adjustiert $R^2 = 0,429$) in unserer Studie. Eine einheitliche Erhebung der PA zum Beispiel mittels der PA-F-KF sollte in den klinischen Alltag integriert werden. Im Arztgespräch im Rahmen der Nachsorge könnten die 12 Fragen der PA-F-KF als objektive Erhebungsmethode wichtige Hinweise auf eine eventuell bestehende PA sowie deren Ausprägung bieten. Ob bei Patienten mit PA eine Einschränkung der Lebensqualität vorliegt sollte zusätzlich geprüft werden. Bisher fehlen Empfehlungen zu den idealen Zeitpunkten der Erhebung der PA, es konnte aber gezeigt werden, dass die erste Erhebung nach Primärtherapie erfolgen und in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte, da wie sich in unserer Analyse gezeigt hat, auch im späteren Verlauf eine PA manifestieren kann. Auf Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren für PA sollte ein besonderes Augenmerk liegen um eine Minderung der Lebensqualität frühzeitig zu verhindern. Eine psychoonkologische Betreuung für Patienten mit erhöhter PA erwies sich in interventionellen Studien als sinnvoll. Weitere Studien sollten neben den Therapieoptionen auch Präventionsmöglichkeiten der PA evaluieren.

5 Zusammenfassung

Progredienzangst, die Angst vor dem Fortschreiten und/oder Wiederauftreten einer Erkrankung, gehört bei Krebspatienten zu einem der am häufigsten berichteten Problemen. Diese Angst kann pathologisch ausgeprägt sein und ist mit einer Minderung der Lebensqualität assoziiert. Die Progredienzangst kann, dem Modell von Leventhal et al. folgend, durch interne und externe Stimuli, wie dem Auftreten von Symptomen (intern) oder dem Besuch beim Arzt (extern) beeinflusst werden. Eine Erhebung der Progredienzangst erfolgt meist durch Fragebögen wie dem Progredienzangstfragebogen von Herschbach et al., der in einem großen Review die beste Bewertung erhielt. Longitudinale Studien mit großen homogenen Krebspatientenkollektiven und langen Beobachtungszeiträumen, sowie genaue Daten zur Prävalenz von Progredienzangst und damit assoziierten Faktoren bei Prostatakrebepatienten fehlen bisher.

Ziel dieser Studie war es die Prävalenz der Progredienzangst bei Prostatakrebepatienten 2010 (T1) und 2019 (T2) zu erheben. Außerdem sollten Prädiktoren für eine Progredienzangst zu T2 ermittelt werden. In die Analyse wurden 2417 Prostatakrebsüberlebende nach radikaler Prostatektomie als Primärtherapie aus der nationalen Datenbank "Familiäres Prostatakarzinom" eingeschlossen, die sowohl 2010 und 2019 die Kurzform des Progredienzangstfragebogens mit 12 Fragen vollständig ausgefüllt hatten. Es wurden soziodemographische, klinische und psychologische Faktoren zu beiden Zeitpunkten erhoben. Dank der Datenbank waren wir darüber hinaus in der Lage die Familienanamnese und eine weitere Tumorerkrankung neben dem Prostatakarzinom als Faktoren in die Analyse aufzunehmen. Mittels einer einfachen und multiplen logistischen Regressionsanalyse wurden Assoziationen zwischen diesen Faktoren und der Progredienzangst zu T2 berechnet.

Die Patienten waren bei Befragung 2019 im Mittel 78,4 Jahre alt und die radikale Prostatektomie lag im Schnitt 16,3 Jahre zurück. 2010 konnte bei 6,4% der Patienten und 2019 bei 8,4% der Patienten Progredienzangst nachgewiesen werden, 3,2% hatten zu T1 und T2 Progredienzangst. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass Patienten mit einer niedrigeren Schulbildung, einem biochemischen Rezidiv bis T1

und einer laufenden Therapie bei T2 ein höheres Risiko hatten Progredienzanst zu T2 zu zeigen. Von den psychologischen Faktoren waren eine Progredienzanst bei T1 und ein positives Screening auf eine Depression zu T2 oder eine generalisierte Angststörung zu T1 und T2 mit der Progredienzanst zu T2 positiv assoziiert. Erstaunlicherweise zeigten andere klinische Faktoren wie eine weitere Tumorerkrankung oder eine positive Prostatakrebsfamilienanamnese keine signifikante Assoziation mit der Progredienzanst in unserer Analyse. Die hohe Varianzaufklärung lag bei 42,9%.

Besonders bei Patienten mit den oben genannten Prädiktoren sollte das behandelnde medizinische Personal regelmäßig im Rahmen der Nachsorge auf Anzeichen einer erhöhten Progredienzanst achten. Da eine erhöhte Progredienzanst sowohl mit psychischen als auch physischen Einschränkungen assoziiert ist, sollte Patienten mit erhöhter Progredienzanst eine psychoonkologische Therapie empfohlen werden.

Zukünftige Studien könnten Präventionsmöglichkeiten zum Beispiel durch eine patientengerechtere Aufklärung hinsichtlich des Langzeitverlaufs einer Prostatakrebskrankung untersuchen. Auch Interventionsstudien, die Patienten mit Prädiktoren für Progredienzanst psychoonkologisch betreuen, sollten in Zukunft folgen.

6 Literaturverzeichnis

- Bellizzi, K. M., Latini, D. M., Cowan, J. E., DuChane, J. & Carroll, P. R. (2008). Fear of recurrence, symptom burden, and health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*, 72(6), 1269-1273.
- Carter, B. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B. & Walsh, P.C. (1992). Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89(8), 3367-3371.
- Crist, J. V. & Grunfeld, E. A. (2013). Factors reported to influence fear of recurrence in cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*, 22(5), 978-986.
- D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., Tomaszewski, J. E., Renshaw, A. A., Kaplan, I., Beard, C. J. & Wein, A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280(11), 969-74.
<https://www.doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
- Dankert, A., Duran, G., Engst-Hastreiter, U., Keller, M., Waadt, S., Henrich, G. & Herschbach, P. (2003). Fear of progression in patients with cancer, diabetes mellitus and chronic arthritis. *Rehabilitation (Stuttg)*, 42(3), 155-163.
- Götze, H., Taubenheim, S., Dietz, A., Lordick, F. & Mehnert-Theuerkauf, A. (2019). Fear of cancer recurrence across the survivorship trajectory: Results from a survey of adult long-term cancer survivors. *Psychooncology*, 28(10), 2033-2041.
- Hager, B., Kraywinkel, K., Keck, B., Katalinic, A., Meyer, M., Zeissig, S. R., Stabenow, R., Froehner, M. & Huber, J. (2015). Integrated prostate cancer centers might cause an overutilization of radiotherapy for low-risk prostate cancer: A comparison of treatment trends in the United States and Germany from 2004 to 2011. *Radiotherapy and Oncology*, 115(1), 90-95.
- Hart, S. L., Latini, D. M., Cowan, J. E., Carroll, P. R. & Ca, P. I. (2008). Fear of recurrence, treatment satisfaction, and quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer. *Support Care Cancer*, 16(2), 161-169.
- Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F. & Mottet, N. (2014). European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.*, 65(1), 124-37.
<https://www.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>.

- Herschbach, P., Dankert, A., Duran-Atzinger, G., Waadt, S., Engst-Hastreiter, U., Keller, M. & Henrich, G. (2001). *Diagnostik von Progredienzangst – Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation*. Deutsche Rentenversicherung. Abgerufen am 01.07.2020, von <http://forschung.deutsche-rentenversicherung.de/ForschPortalWeb/rehaDoc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D>
- Herschbach, P., Berg, P., Dankert, A., Duran, G., Engst-Hastreiter, U., Waadt, S., Keller, M., Ukat, R. & Henrich, G. (2005). Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *J Psychosom Res*, 58(6), 505-511.
- Herschbach, P. & Dinkel, A. (2014). Fear of Progression. *Psycho-Oncology*, 11-29.
- Hinz, A., Mehnert, A., Ernst, J., Herschbach, P. & Schulte, T. (2015). Fear of progression in patients 6 months after cancer rehabilitation-a validation study of the fear of progression questionnaire FoP-Q-12. *Support Care Cancer*, 23(6), 1579-1587.
- Hong, Y. M., Hu, J. C., Paciorek, A. T., Knight, S. J. & Carroll, P. R. (2010). Impact of radical prostatectomy positive surgical margins on fear of cancer recurrence: results from CaPSURE. *Urol Oncol*, 28(3), 268-273.
- Koch, L., Jansen, L., Brenner, H. & Arndt, V. (2013). Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥5 years) cancer survivors-a systematic review of quantitative studies. *Psycho-Oncology*, 22(1), 1-11.
- Koch-Gallenkamp, L., Bertram, H., Eberle, A., Holleczeck, B., Schmid-Hopfner, S., Waldmann, A., Zeissig, S. R., Brenner, H. & Arndt, V. (2016). Fear of recurrence in long-term cancer survivors-Do cancer type, sex, time since diagnosis, and social support matter?. *Health Psychol*, 35(12), 1329-1333.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W. & Löwe, B. (2009). An Ultra-Brief Screening Scale for Anxiety and Depression: The PHQ-4. *Psychosomatics*, 50(6), 613-621.
- Lebel, S., Ozakinci, G., Humphris, G., Mutsaers, B., Thewes, B., Prins, J., Dinkel, A. & Butow, P. (2016). From normal response to clinical problem: definition and clinical features of fear of cancer recurrence. *Supportive Care in Cancer*, 24(8), 3265-3268.
- Lee-Jones, C., Humphris, G., Dixon, R. & Hatcher, MB. (1997) Fear of cancer recurrence a literature review and proposed cognitive formulation to explain exacerbation of recurrence fears. *Psychooncology*, 6, 95-105.

- Leitlinienprogramm Onkologie. (2019). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1*. Abgerufen am 01.07.2020 von https://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf
- Leventhal, H., Diefenbach, M. & Leventhal, E.A. (1992). Illness cognition: using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cog. Ther. Res.*, 16, 143–163.
- Liesenfeld, L., Kron, M., Gschwend, J. E. & Herkommer, K. (2017). Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy. *J Urol*, 197(1), 143-148.
- Löwe, B., Wahl, I., Rose, M., Spitzer, C., Glaesmer, H., Wingenfeld, K., Schneider, A. & Brähler, E. (2010). 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*, 122(1-2), 86-95.
- Maguire, R., Hanly, P., Drummond, F. J., Gavin, A. & Sharp, L. (2017). Regret and fear in prostate cancer: The relationship between treatment appraisals and fear of recurrence in prostate cancer survivors. *Psychooncology*, 26(11), 1825- 1831.
- Maguire, R., Hanly, P., Drummond, F. J., Gavin, A. & Sharp, L. (2018). Expecting the worst? The relationship between retrospective and prospective appraisals of illness on quality of life in prostate cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 27(4), 1237-1243.
- Mehnert, A., Herschbach, P., Berg, P., Henrich, G. & Koch, U. (2006). Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF). *Z Psychosom Med Psychother*, 52(3), 274-288.
- Meissner, V. H., Herkommer, K., Marten-Mittag, B., Gschwend, J. E. & Dinkel, A. (2017). Prostate cancer-related anxiety in long-term survivors after radical prostatectomy. *J Cancer Surviv*, 11(6), 800-807.
- Meissner, V. H., Olze, L., Schiele, S., Ankerst, D., Jahnen, M., Gschwend, J. E., Herkommer, K. & Dinkel, A. (2021). Fear of Cancer Recurrence and Disease Progression in Long-Term Prostate Cancer Survivors After Radical Prostatectomy: A Longitudinal Study. *Cancer*. <https://www.doi.org/10.1002/cncr.33836>
- Miller, K. D., Nogueira, L., Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Alfano, C. M., Jemal, A., Kramer, J. L. & Siegel, R. L. (2019). Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), 363-385.

- Paiss, T., Herkommer, K., Chab, A., Haussler, J., Vogel, W., Gschwend, J. E. & Hautmann, R. E. (2002). Familial prostate carcinoma in Germany. *Urologe A*, 41(1), 38-43.
- Parker, P. A., Davis, J. W., Latini, D. M., Baum, G., Wang, X., Ward, J. F., Kuban, D., Frank, S. J., Lee, A. K., Logothetis, C. J. & Kim, J. (2016). Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int*, 117(3), 469-477.
- Robert Koch-Institut. (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Aufgerufen am 01.07.2020, von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
- Shim, E. J., Shin, Y. W., Oh, D. Y. & Hahm, B. J. (2010). Increased fear of progression in cancer patients with recurrence. *Gen Hosp Psychiatry*, 32(2), 169-175.
- Simard, S., Savard, J. & Ivers, H. (2010). Fear of cancer recurrence: specific profiles and nature of intrusive thoughts. *J Cancer Surviv*, 4(4), 361-371.
- Simard, S., Thewes, B., Humphris, G., Dixon, M., Hayden, C., Mireskandari, S. & Ozakinci, G. (2013). Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv*, 7(3), 300-322.
- Tauber, N. M., O'Toole, M. S., Dinkel, A., Galica, J., Humphris, G., Lebel, S., Maheu, C., Ozakinci, G., Prins, J., Sharpe, L., Smith, A. B., Thewes, B., Simard, S. & Zachariae, R. (2019). Effect of Psychological Intervention on Fear of Cancer Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 37(31), 2899-2915.
- Thewes, B., Butow, P., Zachariae, R., Christensen, S., Simard, S. & Gotay, C. (2012). Fear of cancer recurrence: a systematic literature review of self-report measures. *Psychooncology*, 21(6), 571-587.
- van de Wal, M., van Oort, I., Schouten, J., Thewes, B., Gielissen, M. & Prins, J. (2016). Fear of cancer recurrence in prostate cancer survivors. *Acta Oncol* 55(7), 821-827.
- Vickberg, S. M. J. (2003) The Concerns About Recurrence Scale (CARS): a systematic measure of women's fears about the possibility of breast cancer recurrence. *Ann Behav Med*, 25, 16-24.
- Wu, L. M., McGinty, H., Amidi, A., Bovbjerg, K. & Diefenbach, M. A. (2019). Longitudinal dyadic associations of fear of cancer recurrence and the impact of treatment in prostate cancer patients and their spouses. *Acta Oncologica* 58(5), 708-714.

Zimmermann, T., Herschbach, P., Wessarges, M. & Heinrichs, N. (2011). Fear of Progression in Partners of Chronically Ill Patients. *Behavioral Medicine*, 37(3), 95-104.

7 Publikationen

Online-Artikel: "**Fear of Cancer Recurrence and Disease Progression in Long-Term Prostate Cancer Survivors After Radical Prostatectomy: A Longitudinal Study**"

Meissner, V. H., Olze, L., Schiele, S., Ankerst, D., Jahnen, M., Gschwend, J. E., Herkommer, K. & Dinkel, A. (2021). *Cancer*.
<https://www.doi.org/10.1002/cncr.33836>

Vortrag: "**Welche Faktoren prognostizieren Progredienzanxiety bei Prostatakrebs-Langzeitüberlebenden?**"

Olze, L., Meissner, V. H., Dinkel, A., Jahnen, M., Schiele, S., Schulwitz, H., Gschwend, J. E. & Herkommer, K. (2020). Abstracts des 72. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. *Urologe*, 59, 5–132.
<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01304-8>

8 Danksagung

Ich möchte Herrn Universitäts-Professor Dr. Jürgen E. Gschwend, Leiter der Abteilung Urologie am Klinikum rechts der Isar für die Möglichkeit danken in seiner Abteilung meine Dissertation zu schreiben.

Ganz besonders danke ich meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. Kathleen Herkommer, die mir das Thema der Dissertation überlassen hat und mich mit ihrer freundlichen Hilfe immer unterstützt hat. Ihr herzliches Engagement bei wissenschaftlichen wie auch bei persönlichen Themen, hat mich positiv beeinflusst und diese Dissertation erst möglich gemacht.

Auch Herrn PD Dr. Andreas Dinkel, meinem Mentor möchte ich für seine Unterstützung danken. Sein Wissen im Bereich Psychoonkologie hat diese Arbeit bereichert.

Des Weiteren danke ich Herrn Stefan Schiele für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die ständige Erreichbarkeit bei Fragen.

Mein Dank gilt außerdem allen Patienten die an dieser Studie teilgenommen haben, hätten sie sich nicht die Zeit genommen die Fragebögen auszufüllen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Team, allen Angestellten, Doktoranden und Kollegen des Studien- und Datenzentrums, dank ihnen hatte ich eine wunderschöne und wertvolle Zeit.

Schließlich möchte ich meiner Familie ganz herzlich danken, vor allem meinen Eltern, die mich bei dieser Dissertation und bei allen anderen Projekten immer unterstützt haben.