



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen

Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Einflussfaktoren auf das Interesse an einem
Prostatakrebs-Gentest: Befragung 45-jähriger Männer im
Rahmen der PROBASE Studie

Alexandra Krenn

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Einflussfaktoren auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest:
Befragung 45-jähriger Männer im Rahmen der PROBASE-Studie

Alexandra Krenn

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer

2. Priv.-Doz. Dr. Andreas Dinkel

Die Dissertation wurde am 28.03.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.10.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie	6
1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.3. Früherkennung/Diagnostik, Staging und Therapie	9
1.3.1. Digital-Rektale-Untersuchung	9
1.3.2. Prostata-Spezifisches-Antigen & Testung	10
1.3.3. Biopsie.....	13
1.3.4. Staging & Therapie.....	14
1.4. Genetische Grundlagen des Prostatakarzinoms	15
1.4.1. Klinische und soziale Aspekte.....	16
1.4.2. Prädiktoren für das Interesse an einem Gentest.....	19
1.5. Fragestellung	23
2. Material und Methodik	25
2.1. Studiendesign- PROBASE Studie	25
2.2. Einschlusskriterien	26
2.3. Zielvariable.....	26
2.4. Einflussfaktoren	27
2.4.1. Soziodemographische Variablen und gesundheitsbezogene Faktoren ...	27
2.4.2. Psychosoziale Faktoren	34
2.4.3. Krankengeschichte.....	37
2.5. Statistische Analyse.....	39

3. Ergebnisse	40
3.1. Probandeneigenschaften	40
3.2. Univariate Analyse	49
3.3. Multivariables Modell	53
4. Diskussion	55
4.1. Vergleich mit anderen Kollektiven zum Interesse an einem Prostatakrebs- Gentest	56
4.2. Interesse am Prostatakrebs-Gentest: Vergleich mit anderen Erkrankungen ..	58
4.3. Vergleich der Prädiktoren für das Interesse am Prostatakrebs-Gentest/ Prostatakrebs-Screening	60
4.4. Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest in Abhängigkeit von soziodemographischen und gesundheitsbezogenen Faktoren.....	61
4.5. Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest in Abhängigkeit von psychosozialen Faktoren	64
4.6. Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest in Abhängigkeit von der Anamnese	66
4.7. Stärken, potentielle Limitationen und Schlussfolgerungen	67
5. Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	73
Danksagung	80

Abstract

Von 12 916 Teilnehmern waren 40,1% an einem möglichen präsymptomatischen Prostatakrebs-Genetest definitiv interessiert.

Probanden mit einem niedrigeren Bildungsniveau, Kindern und der Meinung, dass Prostatakrebs geheilt werden kann, zeigten ein größeres Interesse ($p < 0,001$). Probanden mit einer wahrgenommenen Ambiguität über Vorsorgeempfehlungen zeigten ein geringeres Interesse ($p < 0,001$). Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit von einheitlichen Vorsorgeempfehlungen.

40.1% of 12 916 participants were definitively interested in taking a genetic test for prostate cancer. Men with a lower educational level, children and those who think that prostate cancer was curable, showed higher interest in genetic testing ($p < 0.001$). Perceived ambiguity about cancer prevention recommendations was associated with less interest ($p < 0.001$). These findings underline the necessity of unified screening guidelines.

Abkürzungsverzeichnis

ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1	Breast Cancer 1 (Gen)
BRCA2	Breast Cancer 2 (Gen)
DRU	Digital-rektale-Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
GAD	Generalized Anxiety Disorder
GD	Genetische Diskriminierung
GS	Gleason Score
GWAS	Genome-Wide-Associations
HBOC	Hereditary breast-ovarian cancer syndromes
HOXB13	Homeobox B13 protein (Gen)
HPC	Hereditary prostate cancer
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
ISUP	International Society of Uro pathology
PCa	Prostatakarzinom
PGT	Personalisierte Genomik (Direct to consumer personal genetic testing)
PHQ	Patient-Health-Questionnaire
PIN	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PLCO	Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RR	Relatives Risiko
SF-12	Short Form- 12 (Gesundheitsfragebogen)
SNP	Single nucleotide polymorphism
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms	12
Abb. 2: Verteilung der Antworten zu folgender Frage: "Wenn es einen genetischen Test (Gentest) für Prostatakrebs geben würde, würden Sie diesen Test durchführen lassen, um herauszufinden ob Sie Genträger wären? "	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1a: Eigenschaften der kaukasischen Probanden, die die Frage nach dem genetischen Test beantwortet haben (n = 12.916)	47
Tabelle 1b: Eigenschaften der kaukasischen Probanden, die die Frage nach dem genetischen Test beantwortet haben (n = 12.916)	48
Tabelle 2a: Univariate logistische Regression	51
Tabelle 2b: Univariate logistische Regression	52
Tabelle 3: Multivariable logistische Regression (n = 10.138)	54

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Prostatakrebs (PCa) ist die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Männern und nach dem Lungenkarzinom und dem kolorektalen Karzinom die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache (Rhode et al., 2007; Siegel et al., 2016). Die Lebenszeitprävalenz an einem klinisch manifesten Prostatakarzinom zu erkranken liegt zwischen 10 und 15%. Autopsien haben gezeigt, dass die Rate latenter Prostatakarzinome weitaus höher liegt (Bell et al., 2015).

Laut Datenveröffentlichung des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2016 gab es 2013 knapp 60.000 Neuerkrankungen mit einem prognostizierten Anstieg auf knapp 67.000 Neuerkrankungen im Jahr 2020. Mit einem mittleren Sterbealter von 79 Jahren konnten im Jahr 2013 13.408 prostatakrebs-spezifische Sterbefälle dokumentiert werden. Trotz des häufigen Auftretens ist die prostatakrebs-spezifische Sterblichkeit verglichen mit dem Lungenkarzinom und dem kolorektalen Karzinom verhältnismäßig gering. Während bis 2003 ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz zu beobachten war, hat sich diese seither stabilisiert und zeigt bei den über 75-jährigen sogar einen leichten Rückgang (Barnes et al., 2016). Ursächlich für die hohen Inzidenzraten war die Einführung des Prostata-spezifischen-Antigen (PSA)- Tests Ende der 80er Jahre. Mittels PSA-Bestimmung wurden deutlich mehr Prostatakarzinome diagnostiziert und auch möglicherweise solche, die ein Leben lang nicht symptomatisch geworden wären. Seit der Veröffentlichung zweier großer Studien zum Nutzen der PSA-Bestimmung wird diese Screening-Methode wieder zurückhaltender eingesetzt, was letztendlich zu einem Rückgang der Inzidenz führte (Andriole et al., 2009; Schröder et al., 2012; Barnes et al., 2016). Die 5-Jahres-Prävalenz beträgt laut Daten aus dem Jahr 2013 knapp 280.000, das relative-5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei 93% (Barnes et al., 2016). Grundsätzlich ist das Prostatakarzinom eine Erkrankung des älteren Mannes mit einem mittleren Manifestationsalter von 70 Jahren (Rhode et al., 2007).

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Nach derzeitigem Forschungsstand ist die Entstehung von Prostatakrebs multifaktoriell bedingt. Laut Angaben der European Association of Urology zählen das Alter, die ethnische Zugehörigkeit, sowie die familiäre Prädisposition zu den drei wesentlichen Hauptrisikofaktoren für die Pathogenese (Mottet et al., 2016). Mit einer fast exponentiell ansteigenden Prävalenz für Prostatakrebs spielt ein hohes Alter die wichtigste Rolle. Über 90% aller klinisch manifesten Prostatakarzinome werden bei über 60-jährigen Männern diagnostiziert. Das mittlere Manifestationsalter liegt bei ungefähr 70 Jahren (Rhode et al., 2007).

Des Weiteren konnte ein geographisches West-Ost Gefälle beobachtet werden. Die Tatsache, dass Männer afro-amerikanischer Herkunft die höchste Inzidenz aufweisen, während die im Osten lebenden Männer asiatischer Abstammung das geringste Erkrankungsrisiko haben, verdeutlicht die Bedeutung der ethnischen Zugehörigkeit als Risikofaktor für die Entstehung von Prostatakrebs (Siegel et al., 2016). Es gibt mittlerweile auch Anzeichen dafür, dass die Ernährung und weitere sozioökonomische Faktoren wie das Rauchverhalten und der Alkoholkonsum einen Einfluss auf die Entstehung von Prostatakrebs haben (Hebert et al., 1998; Kenfield et al., 2011; Kolonel et al., 2004). Studien legten dar, dass Asiaten, die ihren Wohnort nach Amerika verlagerten, nach einigen Jahren eine deutlich höhere Inzidenz aufwiesen, als ihre Mitbürger in Asien. Bei den nachfolgenden Generationen war bereits eine vergleichbare Inzidenz zu der von einheimischen Amerikanern zu beobachten. Besonders der Konsum von gesättigten Fettsäuren aus tierischen Produkten wird hierfür als Ursache diskutiert (Hebert et al., 1998; Whittemore et al., 1995). Aufgrund umstrittener Datenlage und mangelnder Evidenz wird jedoch derzeit keine Lebensstiländerung empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Viele Studien haben auch gezeigt, dass eine positive Familienanamnese mit einem erhöhten Risiko an Prostatakrebs zu erkranken korreliert (Carter et al., 1993; Kalish et al., 2000; Steinberg et al., 1990).

In Deutschland geben ca. 19-20% der an Prostatakrebs erkrankten Männer an, bereits einen Angehörigen mit Prostatakrebs zu haben (Herkommer et al., 2011). Auch aus schwedischen Krebsregistern ist zu entnehmen, dass bei 20,2% der Patienten bereits ein Vater oder Bruder an Prostatakarzinom erkrankt ist (Hemminki, 2012). Damit liegt das familiäre Vorkommen an erster Stelle vor dem Brustkrebs (13,6%) und dem kolorektalen Karzinom (12,8%) (Hemminki et al., 2008).

Das familiäre Risiko ist grundlegend davon abhängig, ob ein Verwandter ersten Grades (Vater, Bruder, Sohn) oder ein Verwandter zweiten Grades (Großvater, Onkel, Nefte) betroffen ist (Bruner et al., 2003; Carter et al., 1993).

Des Weiteren spielen die Anzahl der betroffenen Familienmitglieder und das Alter zur Zeit der Diagnosestellung eine wesentliche Rolle für die Risikoabschätzung (Carter et al., 1993; Johns and Houlston, 2003).

Das relative Risiko (RR) ist doppelt so hoch, wenn bereits ein Verwandter ersten Grades erkrankt ist. Bei einem erkrankten Verwandten zweiten Grades liegt das RR mit 1,7 etwas darunter (Carter et al., 1993). Das RR steigt mit Zunahme der betroffenen Familienangehörigen und ist bei zwei oder mehr erkrankten Verwandten ersten Grades um den Faktor 5 bzw. 11 erhöht. Ein geringerer Anstieg zeigt sich bei zwei oder mehr betroffenen Verwandten zweiten Grades (RR = 2,3 und 3,6) (Carter et al., 1993).

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit selbst an Prostatakrebs zu erkranken erhöht ist, wenn ein Verwandter bereits vor dem sechzigsten Lebensjahr erkrankt (Johns and Houlston, 2003).

Anhand der oben beschriebenen Familienanamnese können Prostatakarzinome in „sporadische“, „familiäre“ und „hereditäre“ Formen eingeteilt werden. Die häufigste Form ist das sporadische Prostatakarzinom und liegt definitionsgemäß vor, wenn nur ein Mann in der Familie erkrankt ist. Bei zwei erkrankten Familienangehörigen spricht man von einem familiären Prostatakarzinom. Für das Vorliegen eines hereditären Prostatakarzinoms muss eines der folgenden Kriterien (Johns-Hopkins-Kriterien) zutreffen (Carter et al., 1993):

- Prostatakrebs in drei aufeinanderfolgenden Generationen
- ≥ 3 erstgradig Verwandte mit Prostatakrebs
- ≥ 2 erstgradig Verwandte mit Prostatakrebs vor dem 55. Lebensjahr

Die hereditäre Komponente wird auf 5-10% der familiären Prostatakarzinome geschätzt (American Cancer Society, 2016). Der oben beschriebene Risikoanstieg bei erhöhter Anzahl betroffener Familienangehöriger lässt die Vermutung zu, dass genetische Aspekte bei der Entstehung von Prostatakrebs eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

Die teils ungeklärte multifaktorielle Entstehung von Prostatakrebs macht deutlich, wie schwierig eine adäquate und suffiziente Prävention der Erkrankung ist.

Umso bedeutender sind derzeit die Identifizierung von Risikogruppen, die Früherkennung und die Therapie von Prostatakrebs (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

1.3. Früherkennung/Diagnostik, Staging und Therapie

Da aufgrund multifaktorieller Genese eine adäquate Prävention aktuell nicht möglich ist, ist es umso wichtiger, Prostatakarzinome mit Hilfe effektiver Screening-Maßnahmen frühzeitig zu erfassen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Die aktuelle S3-Leitlinie sieht vor, Patienten über die Möglichkeiten einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr zu informieren, wenn die individuelle Lebenserwartung mindestens weitere 10 Jahre beträgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Männer mit bekannten Risikofaktoren wie einer positiven Familienanamnese oder afrikanischer Herkunft sollten mit der Vorsorge bereits 5 Jahre früher beginnen. Derzeit wird bei Entschluss zur jährlichen Vorsorge eine Digital-rektale-Untersuchung (DRU) empfohlen. Auf Wunsch des Patienten soll des Weiteren über die Vor- und Nachteile einer PSA-Bestimmung aufgeklärt werden. Die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen erfolgt jedoch auch bei bekannten Risikofaktoren erst ab dem 45. Lebensjahr und beinhaltet derzeit lediglich eine DRU. Der PSA-Test ist nicht im Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenkassen inkludiert und gilt aktuell noch als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Gängige bildgebende Verfahren sind als primäre Methoden zur Früherkennung des Prostatakarzinoms aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität nicht geeignet und werden daher von den Leitlinien nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

1.3.1. Digital-Rektale-Untersuchung

Wie bereits erwähnt, stellt die DRU einen wesentlichen Bestandteil der Prostatakrebs-Früherkennung dar und wird ab dem 45. Lebensjahr als Vorsorge-Maßnahme empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Beim Prostatakarzinom handelt es sich in der Regel um einen sehr langsam wachsenden Tumor, der erst im späten Stadium symptomatisch wird. Häufig

auftretende Symptome im fortgeschrittenen Stadium sind unter anderem durch Fernmetastasen ausgelöste Knochenschmerzen, sowie ein durch lokale Tumorausbreitung bedingter Harnverhalt (Mottet et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Die DRU stellt daher eine einfache Methode dar, um karzinomverdächtige Veränderungen auch bereits bei asymptomatischen Patienten erkennen zu können. Trotzdem ist die alleinige Vorsorge mittels DRU laut aktueller Leitlinie nicht ausreichend, da auch bei unauffälligen Tastbefunden bereits karzinomatöse Veränderungen vorliegen können. Des Weiteren ist die Detektionsrate auch von der persönlichen Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängig und daher sehr starken Schwankungen unterlegen. Je nach Literaturangabe erreicht die Sensitivität bis zu 67%. Die Spezifität der DRU liegt zwischen 91-96% (Hoogendam et al., 1999; Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

1.3.2. Prostata-Spezifisches-Antigen & Testung

Beim PSA handelt es sich um eine Serinprotease, die im Drüsenepithel der Prostata gebildet wird und somit einen organspezifischen Biomarker darstellt (Lilja, 1985). Dieser kann auch bei benigner Prostatahyperplasie, manueller oder mechanischer Manipulation, Prostatitis, Harnverhalt o.Ä. erhöhte Konzentrationen aufweisen. Eine Erniedrigung des PSA-Wertes konnte nach Gabe von 5- α -Reduktase-Hemmern, Bestrahlung oder Hormontherapie beobachtet werden und muss demnach bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Eine Veränderung des PSA-Wertes im Blut ist daher nicht Karzinom-spezifisch, sondern stellt lediglich ein Indiz für weitere Diagnostik dar.

Seit Ende der 80er Jahre bietet die Bestimmung des PSA-Wertes eine neue diagnostische Methode zur Früherkennung von Prostatakrebs, die allerdings seit der Einführung hinsichtlich des Nutzens zum Teil umstritten ist. Eine der größten Studien zum Nutzen des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA-Test ist die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Mit einem Kollektiv von 162.243 Probanden im Alter von 55-69 Jahren zeigte sich nach einem Follow-up von 9, 11 und 13 Jahren eine signifikante Reduktion der prostatakrebs-spezifischen Mortalität um insgesamt 21%. Um einen Sterbefall zu verhindern mussten nach 11 Jahren Beobachtungszeitraum 1055 Patienten gescreent und 37 Prostatakarzinomfälle detektiert werden. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der

Screeninggruppe (Schröder et al., 2012; Schröder et al., 2014). Einerseits zeigt die ERSPC Studie durch eine signifikante Reduktion der prostatakrebs-spezifischen Mortalität mittels PSA-Screening einen Benefit für Patienten, macht aber auch deutlich, dass es durch eine hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse möglicherweise zur Überbehandlung asymptomatischer Prostatakarzinome kommen kann (Schröder et al., 2012).

Im Gegensatz zur ERSPC Studie konnten Andriole et al. in dem im Jahr 2009 veröffentlichten Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) keine signifikante Reduktion der prostatakrebs-spezifischen Mortalität in der Screeninggruppe zeigen. Das Kollektiv bestehend aus 76.693 Männern im Alter zwischen 55-74 Jahren wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Während die Screeninggruppe eine jährliche PSA-Bestimmung erhielt, wurde in der Kontrollgruppe lediglich eine DRU durchgeführt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren konnte keine signifikante Mortalitätsreduktion in der Screeninggruppe beobachtet werden (Andriole et al., 2012). Aufgrund hoher Kontaminationsraten in der Kontrollgruppe (PSA-Bestimmungen) hat das Ergebnis allerdings einen deutlich geringeren Aussagewert und muss mit Vorsicht interpretiert werden (Gulati et al., 2012).

Beim PSA-Test handelt es sich in Deutschland um ein sogenanntes opportunistisches Screening. Auf Wunsch des Patienten sollte laut S3-Leitlinie zusätzlich zur DRU dennoch über etwaige Vor- und Nachteile einer PSA-Bestimmung aufgeklärt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Das aktuell von der S3 Leitlinie empfohlene Vorgehen zur Diagnostik von Prostatakrebs ist in Abbildung 1 dargestellt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

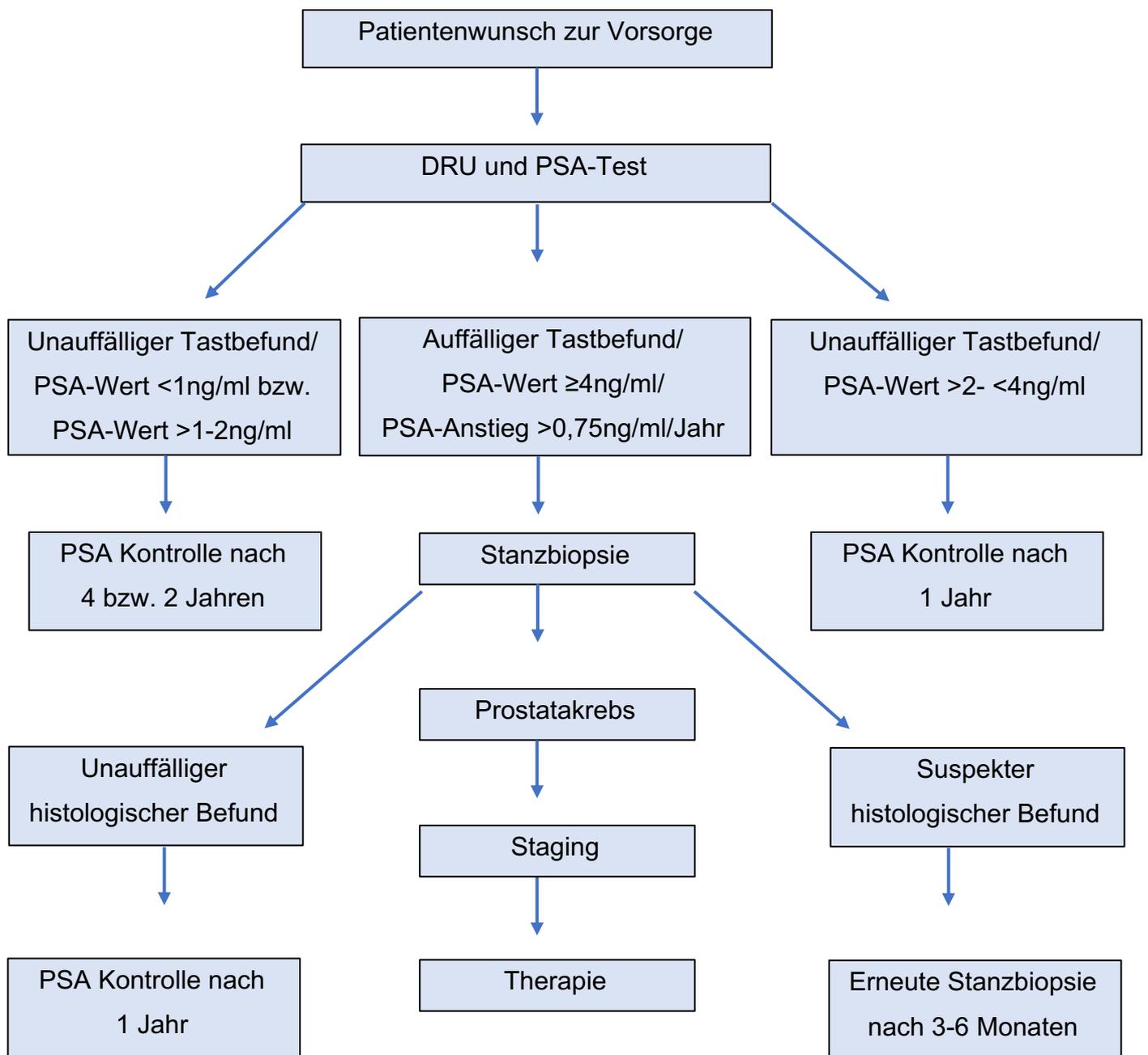


Abbildung 1: Aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016)

Wie aus Abbildung 1 zu entnehmen ist, findet bei einem unauffälligen Tastbefund das Screening-Intervall abhängig von der Höhe des gemessenen PSA-Wertes statt. Bei suspektem Tastbefund bzw. initialen PSA-Wert $\geq 4\text{ng/ml}$ ist eine Biopsie (siehe Kapitel 1.3.3.) der Prostata indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

1.3.3. Biopsie

Gemäß aktueller Leitlinie sollte eine Probeentnahme in Form einer Stanzbiopsie unter transrektal-sonographischer Kontrolle erfolgen. Abhängig vom Prostatavolumen werden 10-12 Gewebezylinder aus den Regionen Apex, Mitte und Basis entnommen (Eichler et al., 2006; Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Die Biopsie sollte unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden, da Studien eine Verminderung postoperativer Bakteriurien und die damit verbundene Gefahr einer Urosepsis darlegen konnten (Bootsma et al., 2008). Weiters bieten anästhetische Verfahren eine Möglichkeit zur Schmerzlinderung während des Eingriffes, sollten allerdings hinsichtlich der Patientensicherheit und des Nutzens abgewogen werden (Hergan et al., 2007).

Bei Vorliegen einer High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (High-Grade-PIN) oder Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) wird eine erneute Biopsie innerhalb der folgenden 3-6 Monate empfohlen. Obwohl eine ASAP und HG-PIN grundlegend gutartige Veränderungen darstellen, haben vergangene Studien gezeigt, dass Patienten mit solchen Neoplasien in der Wiederholungsbiopsie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein invasives Prostatakarzinom haben (Borboroglu et al., 2001; Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Gleason Score:

Ein in der Stanzbiopsie gewonnener Befund sowie Präparate nach Prostatektomie werden anschließend in der Pathologie auf ihren Grad der Differenzierung untersucht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Hierzu hat sich international der Gleason Score (GS) durchgesetzt. Erstmals 1966 von dem Pathologen Donald F. Gleason beschrieben, stellt er heute einen wesentlichen Bestandteil der histologischen Untersuchung von Prostatagewebe dar (Delahunt et al., 2012; Gleason, 1966). Prinzipiell werden die Gewebeproben hinsichtlich ihres Differenzierungsgrades in Grad 1- 5 eingeteilt, wobei Grad 1 einem hochdifferenzierten Gewebe entspricht und Grad 5 einer Entartung, die keine Hinweise mehr auf die Herkunft zulässt. Der Gleason Score bildet sich aus der Summe des am Häufigsten und zweithäufigsten vorkommenden Differenzierungsgrades. Bei einem Gleason Score von 7 erfolgt zusätzlich eine Einteilung in Gleason 7b (4+3) und 7a (3+4). Bei Häufigerem Auftreten von Grad 3 spricht man von einem Gleason 7a (3+4), der in der Regel auch mit einem besseren Outcome verbunden ist. Wenn mehr Gewebeproben mit einem

Differenzierungsgrad 4 vorliegen, handelt es sich um einen Gleason 7b (4+3) (Epstein et al., 2005; Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Seit 2014 wird von der International Society of Urothology (ISUP) eine weitere Untergliederung mit Hilfe eines fünfstufigen Prognosesystems empfohlen, die seit 2016 auch zu der Empfehlung der WHO zählt. Ein Gleason Score in der Höhe von ≤ 6 entspricht der Gruppe 1 und hat aufgrund fehlender Metastasen die beste Prognose. Ein Gleason Score von 7a (3+4) entspricht der Prognosegruppe 2, ein Gleason Score von 7b (4+3) der Prognosegruppe 3 und geht mit einer etwas schlechteren Prognose einher. Während die Gruppe 4 (Gleason 8) eine etwas bessere Prognose hat, als die ältere Einteilung von 8-10, stellt die Gruppe 5 (Gleason 9 und 10) die schlechteste Prognosegruppe dar (Epstein et al., 2016).

1.3.4. Staging & Therapie

Bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms sollten weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden. Es empfiehlt sich hierzu eine DRU, sowie ergänzende bildgebende Verfahren einzusetzen, um die Ausbreitung des Tumors bewerten zu können (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt gemäß der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) mit Hilfe der TNM-Klassifikation maligner Tumore. Die Abkürzungen beschreiben die Ausdehnung des Tumors (T=Tumor), den regionalen Lymphknotenbefall (N=Nodus), sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M=Metastasis). Zusätzlich wird die Einteilung durch ein „c“ ergänzt, wenn sich der Befund auf klinische Diagnostik stützt und durch ein „p“ wenn eine histopathologische Untersuchung die Grundlage darstellt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016; UICC, 2016).

Aufgrund guter Therapiemöglichkeiten bei frühzeitig diagnostizierten Tumoren könnte ein genetischer Test zur Risikoabschätzung zukünftig einen hilfreichen Bestandteil bei der Identifizierung von Risikogruppen darstellen.

Abhängig vom Patientenwunsch und der Tumorausbreitung stehen derzeit folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016):

Active Surveillance: Da nicht alle Prostatakarzinome initial therapiebedürftig sind, bietet die Active Surveillance eine Methode, um den Progress mittels regelmäßiger Kontrollen frühzeitig zu bemerken und erst dann eine entsprechende Therapie

einzuleiten. Der Vorteil besteht darin, Übertherapien und Nebenwirkungen bei nicht behandlungsbedürftigen Prostatakarzinomen zu vermeiden.

Radikale Prostatektomie: Die radikale Prostatektomie kann über einen retropubischen, perinealen oder laparoskopischen Zugangsweg erfolgen und umfasst die Entfernung der Prostata, der Samenblasen und Anteile der Samenstränge. Meist wird im Rahmen der Operation auch eine Lymphadenektomie durchgeführt, um über anschließende Therapiemaßnahmen entscheiden zu können.

Strahlentherapie: Die Strahlentherapie erfolgt entweder in Form einer perkutanen Strahlentherapie oder einer Brachytherapie mit 72 Gray.

Hormontherapie: Die Hormontherapie wird bei metastasierten Karzinomen, palliativen Patienten oder als Ergänzung zu anderen Therapiemaßnahmen eingesetzt und erfolgt für gewöhnlich mittels GnRH-Analoga bzw. Antagonisten, oder Antiandrogenen.

Chemotherapie: Die Chemotherapie stellt eine palliative Behandlungsmöglichkeit für metastasierte Prostatakarzinome und Rezidive nach Versagen einer Hormontherapie dar. Angewandt werden unter anderem Docetaxel, Cyclophosphamid, Doxorubicin o.Ä.

Watchful Waiting: Beim Watchful Waiting handelt es sich um ein palliatives Konzept, bei dem die kurative Therapie unterlassen wird und nur bei Bedarf symptomatisch behandelt wird.

1.4. Genetische Grundlagen des Prostatakarzinoms

Einige Studien beschäftigten sich mit der Identifizierung von genetischen Abschnitten, die mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko einhergehen (Al Olama et al., 2014; Eeles et al., 2013). Die Zunahme der Erkrankungswahrscheinlichkeit bei positiver Familienanamnese (Carter et al., 1993), sowie Ergebnisse aus Zwillingsstudien lieferten ausreichend Evidenz, um von einer genetischen Komponente ausgehen zu können (Hjelmberg et al., 2014; Lichtenstein et al., 2000).

Unter anderem hat sich gezeigt, dass Mutationen in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 neben dem Brustkrebsrisiko auch die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Prostatakrebs erhöhen (Ewing et al., 2012; National Cancer Institute, 2016; Kote-Jarai et al., 2011; Leongamornlert et al., 2012). Mutationen im BRCA2 Gen führen des Weiteren zu einer aggressiveren Form des Prostatakarzinoms und gehen mit einem schlechteren Langzeitüberleben einher (Akbari et al., 2014). Während die 12-Jahres

Überlebensrate bei Patienten ohne Mutation bei über 90% liegt, ist sie bei Patienten mit Mutation im BRCA2 Gen nur knapp über 60% (Akbari et al., 2014). Auch ein Lymphknotenbefall und Fernmetastasen sind häufiger bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen zu finden (Castro et al., 2013).

Gleichermaßen zeigten Veränderungen im HOXB13 Gen einen erheblichen Zusammenhang zum Prostatakarzinom (Ewing et al., 2012). Im Jahr 2012 untersuchten Ewing et al. bei Patienten mit Prostatakarzinom mehr als 200 Gene am Chromosom 17q21-22 und konnten dabei eine seltene Mutation im HOXB13 Gen identifizieren. Es handelt dabei um einen Austausch der Aminosäure Glycin durch Glutaminsäure (G84E), der hauptsächlich bei Patienten mit familiären Prostatakarzinom und frühem Diagnosealter (≤ 55 Jahre) nachgewiesen werden konnte (Ewing et al., 2012).

Neben den oben genannten Hochrisikogenen konnten Genome wide association studies (GWAS) etwa 100 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP's) identifizieren, die ebenfalls mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko assoziiert sind (Al Olama et al., 2014). 2013 beschrieben Eeles et al. in einer Studie 77 dieser SNP's, die für etwa 30% der familiären Prostatakarzinome verantwortlich sein sollen (Al Olama et al., 2014; Eeles et al., 2013).

Zur Erstellung individueller Risikoprofile, wurden in einigen Studien bereits Polygenetische-Risiko-Scores mit Hilfe oben genannter SNP's erprobt (Eeles et al., 2013; Szulkin et al., 2015).

Ferner hat eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 dargelegt, dass auch ein Zusammenhang zwischen Mismatch-Repair-Genmutationen (Lynch Syndrom) und einem erhöhten Prostatakrebsrisiko besteht. Molekulare Nachweise beweisen zwar nicht, dass Prostatakrebs durch eine Mismatch-Repair-Genmutation verursacht wird, die Studien zeigen aber durchaus ein stärkeres Auftreten in Familien mit Lynch Syndrom (Ryan et al., 2014).

1.4.1. Klinische und soziale Aspekte

Grundsätzlich wird der Begriff „Gentest“ nicht einheitlich verwendet, sondern hinsichtlich seines Nutzens und seiner Aussagekraft in verschiedene Kategorien eingeteilt. Man unterscheidet zwischen diagnostischen Tests, prädiktiven Tests, Genträger Tests, pränatalen Tests, Pre-Implantations-Gentest, Neugeborenenenscreening, pharmakogenetischen Tests und genetischen Tests für

Forschungszwecke (National Human Genome Research Institute, 2015; National Institutes of Health, 2010).

Im Rahmen der Brustkrebs- und Prostatakrebsvorsorge spielen prädiktive Tests und Genträger Tests eine Rolle. Prädiktive Tests dienen dazu, genetische Variationen (SNP's) zu identifizieren, die dann in weiterer Folge zur Erstellung persönlicher Risikoprofile genutzt werden können. Mit Hilfe von Genträger-Tests lässt sich eine Aussage darüber treffen, ob jemand Träger einer bestimmten genetischen Veränderung ist (Bspw. Mutation im BRCA Gen). Einige der oben erwähnten Tests werden bereits im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung abgedeckt, andere müssen vom Patienten selbst finanziert werden (National Human Genome Research Institute, 2015; National Institutes of Health, 2010).

Die schnellen Fortschritte in der Genforschung führen dazu, dass oben beschriebene Tests nicht nur im klinischen Setting (Fulda and Lykens, 2006), sondern auch außerhalb davon eine zunehmende Rolle spielen. Vermehrt werden heutzutage DNA Untersuchungen zur Erstellung individueller Risikoprofile auch in Form von „Direct-to-consumer personal genetic testing“ (PGT) über das Internet und andere kommerzielle Wege angeboten. PGT wird seit der Einführung im Jahr 2007 aus medizinischen und ethischen Gesichtspunkten kontrovers diskutiert (Preinsack et al., 2010). Während in der Klinik angebotene Sequenzierungen der DNA dem Gendiagnostikgesetz unterliegen und stets eine medizinische Beratung durch einen Arzt beinhalten, stellen im Internet angebotene genetische Tests eine Grauzone dar (Preinsack et al., 2010). Beim PGT handelt es sich um eine Selbstzahler-Leistung, die komplett ohne ärztliche Beratung und ohne Erstattungsmöglichkeiten durch die Krankenkassen durchgeführt wird. Kunden erhalten ein entsprechendes Test Kit und können dann eine Speichelprobe direkt an den Anbieter zurücksenden. Die Kosten variieren stark, abhängig von den zu untersuchenden Genen, zwischen mehreren 100 und mehreren 1000 Dollar (National Human Genome Research Institute, 2015). Ein Grund für die Nachfrage an PGT könnte die Angst vor genetischer Diskriminierung sein (Taylor et al., 2008; Thomas, 2006). Der Begriff genetische Diskriminierung (GD) wurde erstmals zu Beginn der 90er Jahre definiert und bezeichnet eine Benachteiligung durch vermutete oder tatsächlich vorliegende genetische Veränderungen (Billings et al., 1992). Zahlreiche Studien in den USA, Australien und Großbritannien konnten bereits zeigen, dass GD durch Krankenversicherungen, Lebensversicherungen, Arbeitgeber, Banken uvm. tatsächlich eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen (Taylor et al.,

2008; Thomas, 2006). Diese empirischen Untersuchungen führten 2010 in Deutschland dazu, dass im Rahmen des Gendiagnostikgesetzes eine neue Regelung eingeführt wurde, die Ungleichbehandlungen aufgrund genetischer Eigenschaften untersagt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2009; Preinsack et al., 2010).

Doch auch PGT birgt viele Risiken, die den Konsumenten oft nicht bewusst sind. Derzeit gibt es noch keine festen Regelungen, wer derartige genetische Tests im Internet anbieten darf. Aus diesem Grund ist zu bedenken, dass es hier zu Datenmissbrauch kommen kann und es keine Garantie gibt, dass es sich bei dem angebotenen Test um eine erprobte und valide Methode handelt. In vielen Fällen ist beim PGT die Interpretation der Ergebnisse den Kunden selbst überlassen und kann zu falschen Einschätzung des eigenen Risikos führen (Hunter et al., 2008; Preinsack et al., 2010). Neben der genetischen Komponente spielen auch Umweltfaktoren, Familienanamnese und der Lebensstil eine Bedeutung für die Gesundheit (Preinsack et al., 2010). Ein genetischer Test im klinischen Setting bietet daher den Vorteil einer umfassenden ärztlichen Beratung und der sicheren Validität des Tests (Giri et al., 2016).

Während im klinischen Rahmen genetische Untersuchungen beim familiären Mammakarzinom bereits einen wesentlichen Bestandteil in der Vorsorge darstellen (Moyer, 2014), haben SNP Testungen zur Risikoabschätzung für die Entstehung von Prostatakrebs noch keinen ausreichenden klinischen Nutzen gezeigt (Lindström et al., 2012).

Eine Möglichkeit der klinischen Umsetzung wurde in einer Studie von Giri et al. im Jahr 2016 erprobt (Giri et al., 2016). Ziel der Studie war es, die Relevanz genetischer Testung für Prostatakrebs zur persönlichen Risikoabschätzung aufzuzeigen. Hierzu wurde Patienten mit einer Prädisposition für urogenitale Krebserkrankungen eine genetische Beratung angeboten. Mindestens eines der folgenden Kriterien musste für eine Überweisung gegeben sein:

- Prostatakrebs Diagnose im Alter von 65J. oder jünger
- Gleason Score >7 und positive Familienanamnese in Assoziation mit hereditary breast-ovarian cancer syndromes (HBOC)
- Positive Familienanamnese von Krebserkrankungen bezogen auf HBOC, hereditary prostate cancer (HPC), oder Lynch Syndrom (erst- oder zweitgradig)

Anschließend erfolgte eine genetische Beratung, in der sowohl eine detaillierte krebsbezogene Familienanamnese erfasst wurde, als auch Informationen zu Vererbungsmustern, Vor- und Nachteile, Unsicherheiten von Testergebnissen, zusätzliche Krebsrisiken basierend auf spezifischen Genen (BRCA1/2, HOXB13) und Auswirkungen auf den Patienten und die Familie gegeben wurden. Nach der genetischen Testung erfolgte erneut ein persönliches Gespräch, in dem die Ergebnisse mitgeteilt und entsprechende Screening-Empfehlungen diskutiert werden konnten. Einen wichtigen Aspekt stellt hier die auf Patienten ausgerichtete Interpretation und Übermittlung der Ergebnisse dar, um die Gefahr von Missinterpretationen und unbegründeter Angst, wie zum Beispiel beim PGT abzuwenden (Giri et al., 2016).

1.4.2. Prädiktoren für das Interesse an einem Gentest

Die Einführung eines oben beschriebenen klinischen genetischen Tests wäre ein vielversprechender Schritt, um Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom und aggressiven Verläufen frühzeitig identifizieren zu können (Kopper and Tímár, 2005). Da das Prostatakarzinom grundsätzlich ein Tumor ist, der bei frühzeitiger Entdeckung gut auf Therapien anspricht, könnten zukünftig viele Patienten davon profitieren.

Vergangene Studien haben bereits gezeigt, dass Prädiktoren für das Interesse an einem Gentest stark von der untersuchten Erkrankung abhängen und daher nicht verallgemeinert werden können (Sweeny et al., 2014). Umso wichtiger gilt es herauszufinden, welche Faktoren für das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest ausschlaggebend sind.

Eine niederländische Studie ergab, dass 69% der Teilnehmer Interesse an einem Gentest hätten, wenn die Krankheit mit Hilfe der genetischen Information verhindert werden könnte und 57% der Teilnehmer, wenn es sich um eine heilbare Erkrankung handle (Vermeulen et al., 2014). Ferner zeigte die Studie, dass insbesondere Teilnehmer mit einem niedrigen Bildungsniveau einen Gentest befürworten (Vermeulen et al., 2014). Bezogen auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest konnten Harris et al. in einer amerikanischen Studie diese Erkenntnis nicht untermauern. Die Studie analysierte das Interesse am Prostatakrebs-Gentest bei gesunden und erkrankten Männern aus HPC Familien in Abhängigkeit von soziodemographischen, psychosozialen und gesundheitsbezogenen Faktoren. In der

Gruppe der nicht erkrankten Männer stellte sich heraus, dass ein hohes Bildungsniveau auch mit einem erhöhten Interesse einherging (Harris et al., 2009). Zahlreiche Studien zielten außerdem auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf das Screening-Verhalten und dem Interesse an genetischen Tests ab (Kasparian et al., 2008). Eine Studie von Kasparian et al. legte dar, dass eher Frauen die Sonne meiden würden, um das Risiko eines malignen Melanoms zu vermindern, als Männer (Kasparian et al., 2008). Auch hinsichtlich der Brustkrebsvorsorge zeigten Frauen in vergangenen Studien eine positive Einstellung (Olsson et al., 2000; Swedish Organised Service Screening Evaluation Group, 2006) und ein hohes Interesse an Testungen von BRCA Mutationen (Holloway et al., 2008; Lynch et al., 2009). Studien zum Interesse an Gentests für psychiatrische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen oder einem kolorektalen Karzinom zeigten indessen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Cragun et al., 2012; Laegsgaard et al., 2009; Wroe and Salkovskis, 2000). Da es sich beim Prostatakarzinom um eine Erkrankung des Mannes handelt, stellt der Beziehungsstatus und damit der Einfluss der Frau einen interessanten Aspekt dar.

Untersuchungen zum Prostatakrebs-Screening-Verhalten zeigten bereits, dass speziell verheiratete oder in einer Partnerschaft lebende Männer eher eine PSA-Bestimmung durchführen ließen, als Alleinstehende. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen eine bedeutende Rolle dabei spielen, Männer zur Vorsorge anzuregen (Meiser et al., 2007; Ross et al., 2008). Auch die Risikoabschätzung der eigenen Kinder stellt einen wesentlichen Grund für BRCA Testungen bei gesunden Verwandten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom oder Brustkrebs dar (Lerman et al., 1994). Ergebnisse aus einer Screening-Studie ergaben ebenfalls, dass Männer mit Kindern eine höhere Inanspruchnahme von Prostatakrebs-Vorsorgeuntersuchungen haben (Meiser et al., 2007). Weitere Studien zum Interesse an einem Gentest für BRCA Mutationen und psychiatrischen Erkrankungen konnten den Einfluss von Kindern verdeutlichen (Foster et al., 2004; Laegsgaard et al., 2009).

Neben den Kindern hat sich auch die Familienanamnese als Prädiktor für das Prostatakrebs-Vorsorgeverhalten und das Interesse an genetischen Tests herausgestellt. Männer, die selbst bereits eine Krebserkrankung hatten, oder von einer positiven Familienanamnese berichteten, hatten in der Vergangenheit auch eher eine PSA-Bestimmung durchführen lassen (Ross et al., 2008). Hinsichtlich des Interesses an einem genetischen Test zeigten sich wiederum abhängig von der Erkrankung

uneinheitliche Ergebnisse (Sweeny et al., 2014). Eine positive Familienanamnese ging mit einem höheren Interesse an einem genetischen Test für Hypercholesterinämie und dem allgemeinen Krebsrisiko einher, zeigte allerdings uneinheitliche Erkenntnisse in Bezug auf das Interesse an einem Gentest für BRCA1/2 Mutationen und dem Prostatakrebsrisiko (Sweeny et al., 2014).

Darüber hinaus können in der Literatur psychosoziale Faktoren gefunden werden, die sich als bedeutende Prädiktoren für die Inanspruchnahme von Vorsorgemaßnahmen und das Interesse an genetischen Tests herausgestellt haben (Sweeny et al., 2014). Unter anderem gibt es bereits Daten zum Einfluss des „wahrgenommenen Risikos“, der Angst eine bestimmte Erkrankung zu bekommen, dem wahrgenommenen Gesundheitszustand und der wahrgenommenen Ambiguität über Vorsorgeempfehlungen (Han et al., 2007; Harris et al., 2009; Sweeny et al., 2014). In der bereits oben erwähnten Studie von Harris et al. zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest zeigte sich, dass ein höheres eigenes wahrgenommenes Risiko (OR 2,05; $p < 0,001$) sowie eine stärkere Angst an Prostatakrebs zu erkranken (OR 1,82; $p < 0,007$) auch mit einem höheren Interesse einhergingen. Die Auswirkungen durch eine wahrgenommene Ambiguität über Krebsfrüherkennungsuntersuchungen wurde von Han et al. untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass eine hohe wahrgenommene Ambiguität über Vorsorgeuntersuchungen zu einem höheren wahrgenommenen Erkrankungsrisiko, sowie größeren Krebsängsten führt (Han et al., 2007).

Des Weiteren wird das Vorsorgeverhalten und das Interesse an genetischen Tests durch gesundheitsbezogene Faktoren beeinflusst. Eine Studie zeigte, dass Männer mit Übergewicht verstärkt zu Vorsorgeuntersuchungen gehen (Scales et al., 2007). Auch Harris et al. untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest (Harris et al., 2009), konnten allerdings keinen signifikanten Zusammenhang beobachten (Harris et al., 2009).

Die öffentliche Einstellung gegenüber Gentests hat sich im Laufe der Jahre verändert. Dies untersuchten Henneman et al. in einer niederländischen Studie, in der die Haltung der Gesellschaft gegenüber Gentests aus dem Jahr 2002 und 2010 verglichen wurde. Bei Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den beiden Jahren, zeigte sich, dass 2010 deutlich mehr Probanden an der eigenen genetischen Struktur interessiert waren und wissen wollten, an welchen Erkrankungen sie aufgrund ihrer Genetik zukünftig

erkranken werden (Henneman et al., 2013). Ferner waren um 15% mehr der Befragten der Meinung, dass genetische Tests gefördert und vertrieben werden sollten (Henneman et al., 2013).

Doch auch eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2004 zum Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest ergab bereits eine positive Resonanz. Die mittels telefonischen Interviews erhobenen Daten ergaben, dass 82% definitiv oder wahrscheinlich an einem Genetest zur Ermittlung des Erkrankungsrisikos interessiert wären (Doukas and Li, 2004).

Da Einflussfaktoren auf genetische Tests abhängig von der untersuchten Erkrankung sind, gilt es herauszufinden, welche Prädiktoren bei der männlichen Bevölkerung in Deutschland ausschlaggebend sind.

1.5. Fragestellung

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel konzipiert, Prädiktoren für das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest in Abhängigkeit von soziodemographischen, gesundheitsbezogenen und psychosozialen Parametern darzustellen. Vergangene Studien haben bereits gezeigt, dass Einflussfaktoren für das Interesse an einem Gentest stark von der untersuchten Erkrankung abhängen und nicht einfach verallgemeinert werden können (Sweeny et al., 2014). Es ist daher wichtig herauszufinden, welche spezifischen Faktoren für das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest in Deutschland ausschlaggebend sind.

Die Tatsache, dass das familiäre Vorkommen mit 19-20% (Herkommer et al., 2011) sogar an erster Stelle vor dem Brustkrebs und dem kolorektalen Karzinom liegt (Hemminki et al., 2008), verdeutlicht die Bedeutung der genetischen Komponente bei der Entstehung von Prostatakrebs. Neben einem Zusammenhang mit Mutationen in den Genen BRCA1/2 (Kote-Jarai et al., 2011; Leongamornlert et al., 2012) und HOXB13 (Ewing et al., 2012), konnten mittlerweile mehr als 100 SNP's identifiziert werden, die mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko assoziiert sind (Al Olama et al., 2014). Da die genetischen Fortschritte der Medizin auch Eingang in den klinischen Alltag finden werden, ist es wichtig zu erfahren, wie die Haltung der Gesellschaft gegenüber Prostatakrebs-Gentests ist.

Bisherige Studien zum Interesse an Prostatakrebs-Gentests unterscheiden sich dadurch, dass die Befragungen meist bei Studienteilnehmern aus HPC Familien durchgeführt wurden (Bratt et al., 2000; Harris et al., 2009), deutlich kleinere Kollektive umfassten und nicht in Deutschland erfolgten. Da anzunehmen ist, dass Probanden aus HPC Familien aufgrund der positiven Familienanamnese bereits vertrauter mit dem Thema sind, können die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf die deutsche Allgemeinbevölkerung übertragen werden.

Ziel der Studie ist, anhand eines großen deutschen Kollektivs, bestehend aus 45-jährigen kaukasischen Männern, die Einflussfaktoren auf das Interesse für einen möglichen Prostatakrebs-Gentest zu untersuchen. Hierzu wurden in den ersten zwei Jahren der PROBASE Studie im Zeitraum von April 2014 bis April 2016 soziodemographische, gesundheitsbezogene und psychosoziale Parameter mittels strukturiertem Anamnesegespräch, kurzer körperlicher Untersuchung und zum Teil standardisierter Fragebögen erhoben und mit dem Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest korreliert. Das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest wurde mit folgender

Frage erhoben: „Wenn es eine genetische Untersuchung („Gentest“) für Prostatakrebs geben würde, würden Sie diesen Test durchführen lassen, um herauszufinden, ob Sie Genträger wären?“ (Harris et al., 2009) Die Probanden konnten zwischen den vier Antwortmöglichkeiten „auf alle Fälle“, „eher ja“, „eher nein“ und „sicher nicht“ wählen.

Es entstand das Interesse an bereits bestehende Erkenntnisse zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest anzuknüpfen und mit Hilfe eines großen Kollektivs zu ergänzen. Einerseits bietet die Studie die Möglichkeit, das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest erstmals anhand eines großen deutschen Kollektivs aus der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen. Andererseits liefern die Ergebnisse Erkenntnisse darüber, wie hoch die Nachfrage eines Prostatakrebs-Gentests im klinischen Setting ist.

Einer der vermuteten Einflussfaktoren auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest ist die positive Prostatakrebs-Familienanamnese. Eine positive Familienanamnese stellte sich sowohl in Studien zum Interesse an einem Gentest anderer Erkrankungen (Sweeny et al., 2014), als auch in Studien zum Prostatakrebs-Vorsorgeverhalten (Drazer et al., 2015; Ross et al., 2008) als bedeutender Prädiktor für ein größeres Interesse/eine höhere Inanspruchnahme heraus. Dies lässt die Erwartung zu, dass auch in der vorliegenden Studie ein signifikanter Zusammenhang besteht.

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign- PROBASE Studie

Die Datenerhebung für das Projekt „Interesse an einem möglichen genetischen Test für Prostatakrebs“ erfolgt im Rahmen der PROBASE Studie.

Die PROBASE Studie ist eine prospektive, randomisierte, klinische Studie zur Früherkennung von Prostatakrebs anhand eines individuellen Basis PSA-Wertes. Hierfür werden seit April 2014 deutschlandweit Probanden in vier verschiedenen Studienzentren (Klinik und Poliklinik für Urologie der technischen Universität München, Urologische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, Klinik für Urologie und urologische Onkologie der medizinischen Hochschule Hannover, urologische Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg) rekrutiert (Arsov et al., 2013). Derzeit liegt das Rekrutierungsziel bei einer Anzahl von 50.000 Probanden bis zum Jahr 2020. Zur Rekrutierung werden ausschließlich 45-jährige Männer anhand einer Zufallsstichprobe über die jeweiligen Einwohnermeldeämter kontaktiert. Die Probanden erhalten hierzu eine schriftliche Studieninformation, inklusive Terminvorschlag für die Teilnahme an der Studie. Um Verzerrungen zu vermeiden, ist eine eigenständige Teilnahme ohne Einladung an der Studie nicht möglich.

Überblick zum Studienablauf

Bei der Vorstellung in einem der Studienzentren erfolgt eine zufällige 1:1 Randomisierung in die zwei Gruppen A und B. Teilnehmer der Gruppe A erhalten ihren ersten PSA Wert direkt im Alter von 45 Jahren. In der Gruppe B erfolgt die erstmalige Bestimmung des Wertes erst verzögert im Alter von 50 Jahren.

Je nach Höhe des individuell gemessenen PSA-Wertes findet eine Wiedervorstellung im Abstand von 5 Jahren, 2 Jahren oder kurz nach der ersten Vorstellung statt. Der Gesamt-Beobachtungszeitraum beträgt für jeden Teilnehmer insgesamt 15 Jahre (Arsov et al., 2013).

Datenerhebung

Die Probanden erhalten bei Ihrem Termin in unseren Studienzentren ein strukturiertes, standardisiertes Anamnesegespräch, eine kurze körperliche Untersuchung sowie eine Blutabnahme zur Bestimmung des PSA-Wertes und zur Erstellung einer Biobank für zukünftige Fragestellungen in Bezug auf Prostatakrebs.

Anschließend werden mittels standardisierter Fragebögen Daten zu soziodemographischen Faktoren, Lebensstil, Psychoonkologie und Sexualität erhoben. Diese Daten werden anschließend in einer elektronischen Datenbank (Onkostar) gespeichert und verwaltet.

Mit Hilfe dieser umfangreichen Datenerhebung wird es möglich sein, sowohl Querschnitt- als auch Längsschnittstudien durchzuführen.

2.2. Einschlusskriterien

Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich kaukasische Probanden, die im Zeitraum von April 2014 bis April 2016 an der Studie teilgenommen haben, eingeschlossen.

Weiteres obligates Kriterium für diese Analyse war die Beantwortung folgender Frage aus dem „Psychoonkologie-Fragebogen“:

„Wenn es eine genetische Untersuchung („Gentest“) für Prostata-Krebs geben würde, würden Sie diesen Test durchführen lassen, um herauszufinden, ob Sie Genträger wären?“ (Harris et al., 2009)

2.3. Zielvariable

Die abhängige Zielvariable „Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs“ wurde mit folgender Frage aus dem „Psychoonkologie-Fragebogen“ erhoben:

„Wenn es eine genetische Untersuchung („Gentest“) für Prostata-Krebs geben würde, würden Sie diesen Test durchführen lassen, um herauszufinden, ob Sie Genträger wären?“ (Harris et al., 2009)

1	2	3	4
Auf alle Fälle	Eher ja	Eher nicht	Sicher nicht

Entsprechend dieser Antwortmöglichkeiten auf einer 4-stufigen Likert-Skala wurden folgende zwei Gruppen gebildet:

- Interessiert (auf alle Fälle, eher ja)
- Nicht Interessiert (eher nicht, sicher nicht)

2.4. Einflussfaktoren

Für die Analyse wurden folgende unabhängige Einflussfaktoren festgelegt, mittels oben genannter Fragebögen erhoben und mit dem „Interesse an einem genetischen Test“ assoziiert und analysiert: Partnerschaft, Kinder, Bildungsstatus, wirtschaftliche Situation, Vorsorgeverhalten, Body-Mass-Index, Rauchverhalten, Trinkverhalten, Versicherungsstatus, allgemeiner Gesundheitszustand, Depression, Angst sowie die persönliche und familiäre Krankengeschichte.

2.4.1. Soziodemographische Variablen und gesundheitsbezogene Faktoren

Partnerschaft:

Der Beziehungsstatus der Probanden wurde mit folgender Frage aus dem „Basis-Fragebogen“ erhoben:

Haben Sie einen festen Partner / eine feste Partnerin?

- Ja Nein Weiß nicht

Die Einteilung der Befragten erfolgte folgendermaßen:

- In einer Partnerschaft (Ja)
- In keiner Partnerschaft (nein)

Teilnehmer, die diese Frage mit „Weiß nicht“ beantwortet haben, wurden als „missings“ gewertet.

Kinder:

Die Anzahl der leiblichen Kinder wurde mit folgender Frage aus dem „Basis-Fragebogen“ erhoben:

Wie viele leibliche Kinder haben Sie?

- Anzahl Töchter _____
- Anzahl Söhne _____
- Keine Kinder

Für vorliegende Analyse wurde lediglich berücksichtigt, ob der Proband Kinder hat. Die Anzahl wurde bei der Einteilung nicht miteinbezogen.

Folgende Kategorien wurden demnach gebildet:

- Ja (Angabe >0 bei „Anzahl Töchter“ und / oder „Anzahl Söhne“)
- Nein (keine Kinder oder Angabe 0 bei „Anzahl Töchter“ und „Anzahl Söhne“)

Bildungsstatus:

Der Bildungsstatus wurde mit folgender Frage aus dem „Basis-Fragebogen“ erfasst:

Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie?

- Von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)
- Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)
- Realschulabschluss (Mittlere Reife)
- Polytechnische Oberschule der DDR mit Abschluss der 8. oder der 9. Klasse
- Polytechnische Oberschule der DDR mit Abschluss der 10. Klasse
- Fachhochschulreife, Abschluss einer Fachoberschule
- Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife/ Abitur (Gymnasium bzw. Erweiterte Oberschule, auch Erweiterte Oberschule mit Lehre)
- Abitur über zweiten Bildungsweg nachgeholt
- Einen anderen Schulabschluss: _____
- Weiß nicht

Die oben genannten Antwortmöglichkeiten wurden folgendermaßen klassifiziert:

- Niedrig (Von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss, Hauptschulabschluss)
- Mittel (Realabschluss, Polytechnische Oberschule der DDR)
- Hoch (Fachhochschulreife, Abschluss einer Fachoberschule, Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife / Abitur, Abitur über zweiten Bildungsweg nachgeholt)

Die Angaben „Weiß nicht“ wurden in der Einteilung nicht berücksichtigt und als „missings“ gewertet. Eine detaillierte Zuordnung bei der Angabe „Ein anderer Schulabschluss“ ist nachfolgender Übersicht zu entnehmen:

hoch	mittel	niedrig
(USA) High School Diploma A-Level (Großbritannien) A Level, Bachelor Bachillerato Canada - Highschool - 13 Klasse Canadian High-School Diploma Dipl Kaufmann Dipl. Kfm. Diplom Diplom Mineralogie English A Levels Fernstudium griechisch lycioun Griechisches Technik Lyzeum Gymnasium in Polen High School High School USA Highschool HTBL In Sri Lanka GCE A Level Internationales Baccalaureat Italienische wissenschaftliche Reife Liceo Scientifico Maschinenbautechniker (Fachholschulreife) Master of Science (MSMM) Matric MBA Pädagogische Hochschule Polytechnische Oberschule SU Promotion Scottish Highers + CSYS schottische High School Technikum (Abitur)	Berufsschule Erweiterter Sekundarstufenabschluss Erweiterter Hauptschulabschluss/Fachschule Fachberufsschule Handelsschule Handelsschule Österreich Handwerksmeister 2. Bildungsweg HTBL HTL1 Fachschule Kunstschule-Reife Licenza Media Maschinenbautechniker Meister Meister Hochbau Meisterprüfung Meisterschule - Industrie Meister Meistertitel O-Levels Oberschulreife mit Qualifikation staatl. geprüfter Betriebswirt für Hotellerie und Gastronomie staatl. geprüfter wirtsch. Assistent Technikum Elektronik	im Ausland Berufsausbildung Sanitärinstallateur Schiffsbauer Hamburg

Wirtschaftliche Situation:

Die subjektiv wahrgenommene wirtschaftliche Situation der Probanden wurde mit folgender Frage aus dem „Basis-Fragebogen“ erhoben:

Wie würden Sie Ihre wirtschaftliche Situation beschreiben?

- Sehr gut
- Gut
- Zufriedenstellend
- Weniger gut
- Schlecht

Die Einteilung erfolgte in folgende Kategorien:

- Gut (Sehr gut, Gut)
- Zufriedenstellend
- Schlecht (Weniger gut, Schlecht)

Vorsorgeverhalten:

Bereits erfolgte Vorsorgemaßnahmen in Bezug auf Prostatakrebs wurden mittels zwei Fragen aus dem „Basis-Fragebogen“ erfasst.

Wurde bei Ihnen schon einmal eine Prostata-Tastuntersuchung durchgeführt?

- Nein
- Ja. Wann war die (letzte) Untersuchung?
 - In den vergangenen 12 Monaten
 - Vor 1 bis 2 Jahren
 - Vor 3 bis 5 Jahren
 - Vor mehr als 5 Jahren
 - Weiß nicht

Die Einteilung erfolgte entsprechend der Antwortmöglichkeiten:

- Nein
- Ja

Wurde bei Ihnen schon einmal ein PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen im Blut) bestimmt?

- Nein
- Ja. Wann wurde der PSA-Wert (zuletzt) bestimmt?
 - In den vergangenen 12 Monaten
 - Vor 1 bis 2 Jahren
 - Vor 3 bis 5 Jahren
 - Vor mehr als 5 Jahren
 - Weiß nicht

Die Klassifikation wurde folgendermaßen vorgenommen:

- Nein
- Ja

Der zurückliegende Zeitraum der Vorsorgeuntersuchung wurden in der Einteilung bei vorliegender Analyse nicht berücksichtigt.

Des Weiteren wurde nicht erfasst, ob die Tastuntersuchung aus Vorsorgegründen, oder aufgrund anderer Beschwerden durchgeführt wurde.

Body-Mass-Index (BMI):

Die Werte zur Körpergröße und dem Körpergewicht wurden im Rahmen der körperlichen Untersuchung erhoben. Daraus wurde der BMI mit folgender Formel berechnet:

(BMI= Körpergewicht / (Körpergröße in m)²)

Der BMI wurde als stetige Variable verwendet.

Rauchverhalten:

Das Rauchverhalten der Probanden wurde mit folgendem Item aus dem „Lebensstil-Fragebogen“ erfasst:

Rauchen Sie gegenwärtig regelmäßig Tabakwaren?

- Ja Wie viele Zigaretten pro Tag? _____ Stück
 Seit wann? _____ (Jahr)
 Wie viele Zigarren pro Tag? _____ Stück
 Seit wann? _____ (Jahr)
- Nein, ich bin Nichtraucher seit _____ (Jahr)
- Nein, ich habe noch nie regelmäßig geraucht

Folgende Klassifikation wurde durchgeführt:

- Nein, noch nie regelmäßig (Nein, ich habe noch nie regelmäßig geraucht)
- Ehemalig (Nein, ich bin Nichtraucher seit _____(Jahr))
- Ja, aktuell (Ja)

Die Höhe des Zigaretten- / Zigarrenkonsums, sowie der Zeitraum, seitdem ein Proband Nichtraucher ist, wurden in der Einteilung nicht berücksichtigt.

Trinkverhalten:

Das Trinkverhalten der Probanden wurde mit folgender Frage aus dem „Lebensstil-Fragebogen“ erfasst:

Wie oft nehmen Sie ein alkoholisches Getränk, also z.B. ein Glas Wein, Bier, Mixgetränk, Schnaps, oder Likör zu sich?

- Nie
- 1 Mal pro Monat oder seltener
- 2 bis 4 Mal im Monat
- 2 bis 4 Mal pro Woche
- 5 bis 6 Mal pro Woche
- 1 Mal pro Tag oder öfter

Folgende Kategorien wurden aus diesen Antwortmöglichkeiten gebildet:

- Niemals/Selten (Nie, 1 Mal pro Monat oder seltener, 2 bis 4 Mal im Monat)
- Regelmäßig/Oft (2 bis 4 Mal pro Woche, 5 bis 6 Mal pro Woche, 1 Mal pro Tag oder öfter)

Versicherungsstatus:

Der Versicherungsstatus der Probanden wurde im Rahmen des Anamnesegesprächs erhoben:

Bei welcher Krankenversicherung ist der Proband versichert?

- Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Private Krankenversicherung (PKV)
- Beihilfe
- Ausländische Krankenkasse
- Sonstiger Anspruch auf Krankenversorgung (z.B. freie Heilfürsorge, Sozialhilfeempfänger, Kriegsschadenrentner, Lastenausgleich)
- Keine Krankenversicherung, Selbstzahler
- Private Zusatzversicherung

Die Einteilung erfolgte in zwei Gruppen:

- Allgemein (Gesetzliche Krankenversicherung, Beihilfe, ausländische Krankenkasse)
- Privat (Private Krankenversicherung, private Zusatzversicherung, sonstiger Anspruch auf Krankenversorgung)

2.4.2. Psychosoziale Faktoren

Die persönliche Risikoeinschätzung der Probanden an Prostatakrebs zu erkranken, wurde mit folgender Frage aus dem „Psychoonkologie-Fragebogen“ ermittelt:

Was meinen Sie: Wie hoch ist Ihr Risiko an Prostatakrebs zu erkranken im Vergleich zu dem typischen Mann Ihres Alters? (Shavers et al., 2009)

1	2	3	4	5
deutlich niedriger	etwas niedriger	genauso hoch	etwas höher	deutlich höher

Die Einteilung der 5-stufigen Likert Skala erfolgte in drei Untergruppen:

- niedrig (deutlich niedriger, etwas niedriger)
- genauso hoch
- hoch (etwas höher, deutlich höher)

Die Sorge der Probanden an Prostatakrebs zu erkranken, wurde mit folgendem Item aus dem „Psychoonkologie-Fragebogen“ erhoben:

Wie oft haben Sie sich im letzten Monat Sorgen darüber gemacht an Prostatakrebs erkrankt zu sein oder künftig daran zu erkranken? (Wallner et al., 2008)

1	2	3	4	5
überhaupt nicht	selten	gelegentlich	oft	sehr oft

Die Einteilung der 5-stufigen Likert Skala erfolgte in drei Untergruppen:

- Nie/selten (überhaupt nicht, selten)
- Gelegentlich
- Oft (oft, sehr oft)

Die wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen, wurde mit folgender Frage aus dem „Psychoonkologie-Fragebogen“ erfasst:

Was ist Ihre Meinung zu der folgenden Aussage:

Es gibt so viele unterschiedliche Empfehlungen zur Prostatakrebs-Vorsorge, dass es schwer fällt zu wissen, welcher man folgen soll. (Han et al., 2007)

1	2	3	4
stimme gar nicht zu	stimme eher nicht zu	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu

Entsprechend dieser Antwortmöglichkeiten auf einer 4-stufigen Likert-Skala wurden folgende zwei Gruppen gebildet:

- Stimme nicht zu (stimme gar nicht zu, stimme eher nicht zu)
- Stimme zu (stimme eher zu, stimme voll und ganz zu)

Ob Probanden der Meinung sind, dass Prostatakrebs geheilt werden kann, wurde mit nachfolgender Frage aus dem „Psychoonkologie-Fragebogen“ erfragt:

Prostatakrebs ist eine Krankheit, die typischerweise geheilt werden kann, wenn man sie frühzeitig entdeckt.

1	2	3	4
stimme gar nicht zu	stimme eher nicht zu	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu

Entsprechend dieser Antwortmöglichkeiten auf einer 4-stufigen Likert-Skala wurden folgende zwei Gruppen gebildet:

- Stimme nicht zu (stimme gar nicht zu, stimme eher nicht zu)
- Stimme zu (stimme eher zu, stimme voll und ganz zu)

Allgemeiner Gesundheitszustand:

Der subjektiv wahrgenommene allgemeine Gesundheitszustand der Probanden, wurde mit folgender standardisierter und validierter Frage aus dem SF-12 Gesundheitsfragebogen ermittelt (Ware Jr., 1996):

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

1	2	3	4	5
ausgezeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht

Die Einteilung der 5-stufigen Likert Skala erfolgte in drei Untergruppen:

- Sehr gut (ausgezeichnet, sehr gut)
- Gut (gut)
- Schlecht (weniger gut, schlecht)

Depression:

Der Patient-Health-Questionniere-2 (PHQ-2) ist ein standardisiertes, aus zwei Fragen bestehendes Screening Tool zur Erfassung des psychischen Befindens (Kroenke et al., 2003):

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0	1	2	3
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3

Der Cut-off-Wert wurde hier bei > 3 festgelegt.

Demnach wurde folgende Einteilung durchgeführt:

- ≤ 3
- >3

Angst:

Beim Generalized Anxiety Disorder (GAD-2) handelt es sich um ein standardisiertes, aus zwei Fragen bestehendes Screening Tool zur Erfassung von Angststörungen (Spitzer et al., 2006):

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
Nervosität, Ängstlichkeit, Anspannung	0	1	2	3
Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	0	1	2	3

Der Cut-off-Wert wurde hier bei > 3 festgelegt.

Demnach wurde folgende Einteilung durchgeführt:

- ≤ 3
- >3

2.4.3. Krankengeschichte

Die persönliche Krankengeschichte der Probanden wurde mit folgenden Fragen aus dem „Basis-Fragebogen“ ermittelt:

Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Krebserkrankung diagnostiziert?

- Ja Nein Weiß nicht

Um welche Krebserkrankung handelt es sich?

Die Gliederung der Antworten erfolgte folgendermaßen:

- Keine Krebsdiagnose
- Nicht urologische Krebsdiagnose
- Urologische Krebsdiagnose

Bereits aufgetretene Prostatakreberkrankungen bei Familienangehörigen wurden mit nachfolgender Frage aus dem „Basis-Fragebogen“ ermittelt:

Sind / waren in Ihrer Familie Angehörige an Prostatakrebs erkrankt?

- Ja Nein

Falls ja, geben Sie bitte an, welche Angehörigen betroffen sind / waren, und ob diese verstorben sind.

- | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------|
| <input type="radio"/> Großvater | <input type="radio"/> verstorben | Jahr: _____ |
| <input type="radio"/> Vater | <input type="radio"/> verstorben | Jahr: _____ |
| <input type="radio"/> Bruder | <input type="radio"/> verstorben | Jahr: _____ |
| <input type="radio"/> Onkel | <input type="radio"/> verstorben | Jahr: _____ |

Die Antwortmöglichkeiten wurden in folgende Gruppen gegliedert:

- Nein
- Ja, Angehörige ersten Grades
- Ja, Angehörige nicht ersten Grades

Die Gruppe „Ja, Angehörige nicht ersten Grades“ beinhaltet auch Angaben zu Prostatakreberkrankungen von nicht Blutsverwandten (Bsp. Schwiegervater).

Die Erhebung anderer bereits aufgetretener Kreberkrankungen in der Familie wurde mittels nachfolgender Frage aus dem „Basis-Fragebogen“ ermittelt:

Sind in Ihrer Familie Angehörige an einer anderen Krebsart erkrankt oder verstorben?

- Ja Nein

Falls ja, bitte geben Sie an, welcher Angehörige (auch Frauen) und welche Krebsart:

Angehöriger	Krebsart	verstorben
_____	_____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

Die Antwortmöglichkeiten wurden folgendermaßen klassifiziert:

- Nein
- Ja, Angehörige ersten Grades
- Ja, Angehörige nicht ersten Grades

Die Gruppe „Ja, Angehörige nicht ersten Grades“ enthält auch Angaben zu Krebserkrankungen von nicht Blutsverwandten (Bsp. Brustkrebs der Ehefrau).

2.5. Statistische Analyse

Für die vorliegende Analyse wurden Variablen einer fünf-stufigen Likert-Skala in drei Gruppen unterteilt und Variablen einer vier-stufigen Likert-Skala in zwei Gruppen gegliedert. Die Zielvariable „Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs“ wurde wie bereits in 2.3. erläutert, in folgende zwei Kategorien klassifiziert:

- Interessiert (auf alle Fälle, eher ja)
- Nicht Interessiert (eher nicht, sicher nicht).

Es wurde eine univariate logistische Regression durchgeführt, um die Assoziation zwischen „Interesse an einem genetischen Test“ mit den jeweils einzelnen Variablen zu beurteilen. Variablen, die hier eine signifikante Verbindung zur Zielvariable gezeigt haben, wurden identifiziert und für die Bildung eines multivariaten Modells eingesetzt. Hierzu wurde eine schrittweise Modellsuche mittels Bayesschem Informationskriterium (BIC) durchgeführt. Um die Signifikanz der Variablen im multivariaten Modell zu untersuchen, wurden zweiseitige Wald Tests angewandt.

Alle statistischen Tests wurden in einem 0,05 Konfidenzintervall vorgenommen und für die gesamte Analyse wurde das R Paket für Statistik angewandt.

3. Ergebnisse

Insgesamt konnten in den ersten zwei Jahren der PROBASE Studie im Zeitraum von April 2014 bis April 2016 17.082 Probanden rekrutiert werden. Davon wurden 12.916 Teilnehmer in die vorliegende Analyse miteingeschlossen.

Die Diskrepanz von 4.166 Probanden ergab sich durch folgende zwei Ausschlusskriterien:

- Fehlende Beantwortung der Hauptfrage nach dem Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs
- Nicht kaukasische Herkunft

Die Ursachen für die ausgebliebene Beantwortung der Frage waren unzureichende sprachliche Kompetenzen oder eine Ablehnung die entsprechenden Fragebögen auszufüllen. 3.870 Probanden haben die Frage nach dem Interesse am Prostatakrebs-Genetest nicht beantwortet. Demnach lag die Responserate für die Hauptfrage bei 77,3%. 1,0% (n = 174) der Probanden konnten aufgrund afrikanischer und 0,7% (n = 118) aufgrund asiatischer Herkunft nicht in die vorliegende Analyse miteingeschlossen werden. Bei 477 Probanden fehlten die entsprechenden Daten zur Herkunft.

3.1. Probandeneigenschaften

Von den 12.916 Probanden, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, ergab sich folgende Verteilung auf der in 2.3. beschriebenen Likert-Skala zur Hauptfrage nach dem Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs:

40,1% (n = 5.175) der Probanden gaben an auf alle Fälle und 44,7% (n = 5.775) eher an einem genetischen Test für Prostatakrebs interessiert zu sein. Hingegen berichteten 13,2% (n = 1.701) der Probanden eher kein, und 2,1% (n = 265) der Probanden gar kein Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs zu haben (Verteilung in Abbildung 2).

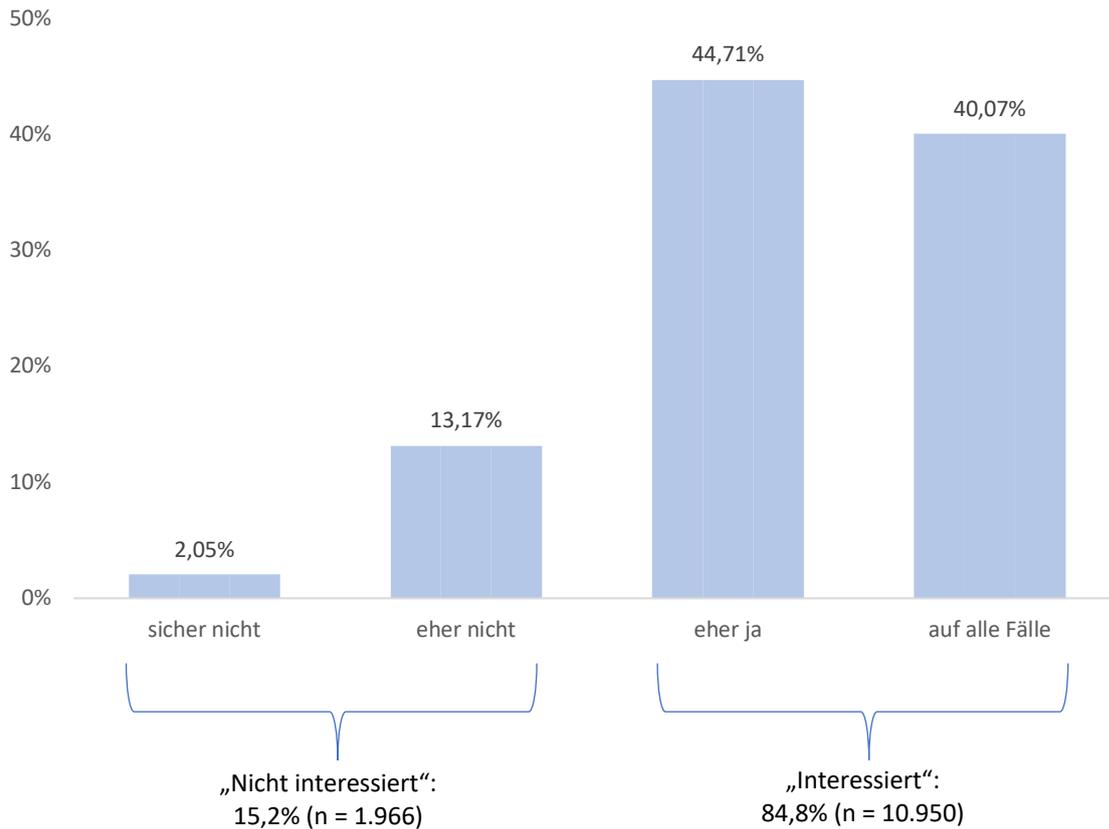


Abbildung 2: Verteilung der Antworten zu folgender Frage: "Wenn es einen genetischen Test (Gentest) für Prostatakrebs geben würde, würden Sie diesen Test durchführen lassen, um herauszufinden ob Sie Genträger wären?"

Alle untenstehenden Angaben zu den Probandeneigenschaften beziehen sich nur auf die Teilnehmer, die in die vorliegende Analyse miteingeschlossen wurden (n = 12.916) und sind in Tabelle 1a und 1b zusammengefasst.

Die Probanden, die in dieser Analyse berücksichtigt wurden, waren ausschließlich 45-jährige kaukasische Männer, ohne Prostatakrebs Vorerkrankung.

Body-Mass-Index:

Der Mittelwert für die Körpergröße der Probanden lag bei 181,2 cm bei einer Range von 156 cm - 214 cm. Das mittlere Körpergewicht der Teilnehmer wurde bei 88,3 kg, bei einer Range von 50 kg - 202 kg, ermittelt. Daraus ergibt sich für den BMI ein Mittelwert von 26,9 kg/m² (Def. in 2.4.1). Die Range lag bei 15,7 kg/m² - 64,5 kg/m². (Tabelle 1a)

Versicherungsstatus:

Der Großteil der Probanden hatte zur Zeit der Befragung einen gesetzlichen Krankenversicherungsstatus (71,2%). Etwas weniger als ein Drittel gab an, eine private Krankenversicherung zu haben (28,8%). (Tabelle 1a)

Partnerschaft:

Fast 90% der Probanden lebten zur Zeit der Befragung in einer Partnerschaft. Nur Wenige (13,6%) berichteten, keinen Partner zu haben. (Tabelle 1a)

Kinder:

Die Mehrheit der Probanden hatte zur Zeit der Datenerhebung mindestens ein, oder mehrere Kinder. Folgende Daten wurden ermittelt: 25,5% gaben an ein Kind zu haben, 39,0% der Probanden berichteten zwei Kinder zu haben und 12,9% der Probanden berichteten von drei oder mehr Kindern. 22,6% der Teilnehmer gaben an, keine Kinder zu haben.

Zusammenfassend ergab sich daraus folgende Verteilung (Tabelle 1a):

- Kein Kind: 22,6%
- Kinder (≥ 1): 77,4%

Bildungsstatus:

Mehr als 60% der Probanden hatten ein hohes Bildungsniveau, 25,3% einen mittleren und 12,9% einen niedrigen Bildungsstatus. (Tabelle 1a)

Wirtschaftliche Situation:

20,0% der Probanden beschrieben ihre wirtschaftliche Situation als „sehr gut“, 55,2% als „gut“ und 20,6% als „zufriedenstellend“. 3,1% waren zur Zeit der Befragung der

Meinung, dass Ihre wirtschaftliche Situation weniger gut sei und 1,1% berichteten von einer schlechten wirtschaftlichen Lage. (Tabelle 1a)

Entsprechend der in 2.4.1. beschriebenen Kategorien ergaben sich demnach folgende Ergebnisse:

- gut (75,2%)
- zufriedenstellend (20,6%)
- schlecht (4,2%)

Persönliche Krankengeschichte:

Die Mehrheit hatte bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine eigene Karzinomerkrankung (97,3%). Nur ein geringer Anteil (2,7%) der Probanden hatte bereits eine Krebserkrankung, wovon 0,8% (n = 108) dem urologischen Bereich und 1,9% (n = 236) anderen Bereichen zugeordnet wurden. (Tabelle 1a)

Prostata-Tastuntersuchung:

Fast 60% der Probanden hatten bis zur Studienteilnahme noch keine DRU durchführen lassen. 40,5% berichteten hingegen von einer bereits stattgefundenen rektalen Tastuntersuchung. In vorliegender Analyse wurde nicht berücksichtigt, ob die Tastuntersuchung aus internistischen Gründen (z.B. aufgrund von Morbus Chron, Hämorrhoiden, rektaler Blutung o.Ä.) durchgeführt wurde, oder ob es sich um eine urologische Vorsorgeuntersuchung handelte. (Tabelle 1a)

PSA-Bestimmung:

Die Mehrheit der Probanden hatte laut eigener Angabe noch keine PSA Bestimmung durchführen lassen (81,6%). 18,4% berichteten, dass bereits eine Bestimmung des PSA-Wertes erfolgte. (Tabelle 1a)

Prostatakrebs in der Familie:

Mehr als 80% der Probanden berichteten, keinen Familienangehörigen mit Prostatakrebs zu haben. Soweit es ihnen bekannt war, gaben 17,4% der Teilnehmer an, bereits einen oder mehrere Verwandte mit Prostatakrebs zu haben.

24,4% davon berichteten von einem an Prostatakrebs erkrankten Großvater, mehr als zwei Drittel (62,0%) gaben an, dass ihr Vater bereits an Prostatakrebs erkrankt sei und 20,2% berichteten von einem erkrankten Onkel. Ein geringer Anteil der Probanden

(1,2%) hatte bereits einen an Prostatakrebs erkrankten Bruder in der Familie. 1,9% der Prostatakrebs Erkrankungen bezogen sich auf andere Familienangehörige. In zwei Kategorien zusammengefasst, beziehen sich demnach fast zwei Drittel (63%) der Prostatakrebserkrankungen auf Familienangehörige ersten Grades und 37% auf Familienangehörige nicht ersten Grades. (Tabelle 1a)

Andere Krebserkrankungen in der Familie:

Eine positive Familienanamnese bezüglich Krebserkrankungen ohne PCa lag bei ungefähr der Hälfte der Probanden vor.

Davon sind 62,1% Angehörige ersten Grades und 37,9% Angehörige nicht ersten Grades.

Die andere Hälfte der Probanden hatte zur Zeit der Datenerhebung noch keinen an Krebs erkrankten Familienangehörigen. (Tabelle 1a)

Rauchverhalten:

Mehr als die Hälfte der Probanden gab an, noch nie regelmäßig Tabak konsumiert zu haben. 19,5% berichteten ehemalige Raucher zu sein und 28,1% teilten mit, aktuell zu rauchen. (Tabelle 1b)

Trinkverhalten:

Die Mehrheit gab an, regelmäßig bzw. öfter Alkohol zu konsumieren (78,6%). Hingegen berichteten 21,4% nur selten oder nie Alkohol zu sich zu nehmen. (Tabelle 1b)

Wahrgenommener Gesundheitszustand:

Die erste Frage des SF-12 Fragebogens zur Erhebung des subjektiv wahrgenommenen Gesundheitszustandes wurde folgendermaßen beantwortet:

6,6% gaben an einen „sehr guten“, 35,8% einen „guten“ und 51,6% einen zufriedenstellenden Gesundheitszustand zu haben. Im Gegensatz dazu berichteten 5,6% der Probanden sich in einem weniger guten und 0,4% in einem schlechten Gesundheitszustand zu befinden.

Entsprechend der in 2.4.2. erläuterten Kategorien ergab sich demnach folgende Verteilung (Tabelle 1b):

- Gut (42,4%)
- Zufriedenstellend (51,6%)
- Schlecht (6,0%)

Depression:

Mehr als 90% der Probanden hatten in der Auswertung des PHQ-2 zur Erfassung des psychischen Befindens (Depression) einen Wert von <3 und damit keinen Anhalt für das Vorliegen einer depressiven Störung. Bei 5,7% konnte aufgrund von Werten ≥ 3 eine Depression angenommen werden. (Tabelle 1b)

Angst:

Wie bereits beim PHQ-2, hatten auch beim GAD-2 über 90% der Probanden einen Wert von <3 . Beim Großteil der Probanden konnte somit kein Hinweis auf eine Angststörung erfasst werden. 5,4% hatten in der Auswertung einen Wert von ≥ 3 . (Tabelle 1b)

Risikoeinschätzung an Prostatakrebs zu erkranken im Vergleich zu gleichaltrigen Männern:

Knapp die Hälfte der Probanden schätzte ihr Risiko an Prostatakrebs zu erkranken genauso hoch, wie für andere gleichaltrige Männer ein. Ein großer Teil war auch der Meinung, das eigene Erkrankungsrisiko sei etwas niedriger (24,7%) oder sogar deutlich niedriger (15,2%), verglichen mit anderen Gleichaltrigen.

Nur ein geringer Prozentsatz betrachtete sein Risiko etwas höher (8,6%) oder deutlich höher (0,8%), verglichen mit dem durchschnittlichen 45-jährigen Mann.

Für die in 2.4.2. beschriebenen Untergruppen ergaben sich demnach folgende Ergebnisse (Tabelle 1b):

- niedriger (39,9%)
- genauso hoch (50,7%)
- höher (9,4%)

Sorge an Prostatakrebs zu erkranken:

Die Mehrheit gab an, nur selten (19,4%) oder nie (73,4%) Sorge zu haben, an Prostatakrebs zu erkranken. 6,4% der Probanden hatten manchmal Angst daran zu erkranken und die Wenigsten gaben an, häufig (0,7%) oder sehr häufig (0,1%) besorgt zu sein.

Für die in 2.4.2. beschriebenen Untergruppen ergaben sich demnach folgende Ergebnisse (Tabelle 1b):

- nie / selten (92,8%)
- gelegentlich (6,4%)
- oft (0,8%)

Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen:

Die Aussage „Es gibt so viele unterschiedliche Empfehlungen zur Prostatakrebs-Vorsorge, dass es schwer fällt zu wissen, welcher man folgen soll“ wurde von den Probanden folgendermaßen beantwortet: Etwas weniger als die Hälfte der Probanden stimmten der Aussage eher nicht und 16,2% gar nicht zu. Hingegen berichteten 31.3%, dass sie der Aussage eher, bzw. 3.8% voll und ganz zustimmen.

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 1b):

- stimme nicht zu (64,9%)
- stimme zu (35,1%)

Meinung zur Heilung von Prostatakrebs:

Die Mehrheit der Probanden stimmten der Aussage „Prostatakrebs ist eine Erkrankung, die typischerweise geheilt werden kann, wenn man sie frühzeitig entdeckt“ eher (60,3%), bzw. voll und ganz zu (33,4%). Wenige Probanden stimmten der Aussage eher nicht (5,4%), oder gar nicht zu (0,9%).

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 1b):

- stimme nicht zu (6,3%)
- stimme zu (93,7%)

Tabelle 1a. Eigenschaften der kaukasischen Probanden, die die Frage nach dem genetischen Test beantwortet haben (n = 12.916)

	Mittelwert (Verteilung)	Missing (n)
Body mass index (kg/m ²)	26,9 (15,7 – 64,5)	175
	N (%)	Missing (n)
Versicherungsstatus		98
allgemein	9.129 (71,2)	
privat	3.689 (28,8)	
Partner		547
nein	1.684 (13,6)	
ja	10.685 (86,4)	
Kinder		1.884
nein	2.498 (22,6)	
ja	8.534 (77,4)	
Bildungsstatus		208
hoch	7.861 (61,8)	
mittel	3.212 (25,3)	
niedrig	1.635 (12,9)	
Subjektiv wahrgenommene wirtschaftliche Situation		127
gut (sehr gut, gut)	9.619 (75,2)	
zufriedenstellend	2.638 (20,6)	
schlecht (weniger gut, schlecht)	532 (4,2)	
Bisherige Krebsdiagnosen		0
keine Krebsdiagnose	12.572 (97,3)	
nicht urologische Krebsdiagnose	236 (1,9)	
urologische Krebsdiagnose	108 (0,8)	
Vorhergegangene Prostata- Tastuntersuchung		413
nein	7.435 (59,5)	
ja	5.068 (40,5)	
Vorhergegangene PSA-Bestimmung		799
nein	9.890 (81,6)	
ja	2.227 (18,4)	
Prostatakrebs in der Familie		391
nein	10.348 (82,6)	
ja- Angehörige ersten Grades	1.371 (10,9)	
ja- Angehörige nicht ersten Grades	806 (6,5)	
Andere Krebsdiagnosen in der Familie		0
nein	6.439 (49,9)	
ja- Angehörige ersten Grades	4.023 (31,1)	
ja- Angehörige nicht ersten Grades	2.454 (19,0)	

Tabelle 1b. Eigenschaften der kaukasischen Probanden, die die Frage nach dem genetischen Test beantwortet haben (n = 12.916)

	N (%)	Missing (n)
Rauchverhalten		189
nein, noch nie regelmäßig	6.668 (52,4)	
ehemalig	2.477 (19,5)	
ja, aktuell	3.582 (28,1)	
Alkoholkonsum		115
niemals, selten	2.744 (21,4)	
regelmäßig, oft	10.057 (78,6)	
Subjektiv wahrgenommener Gesundheitszustand (SF 12- erste Frage)		270
gut (ausgezeichnet, sehr gut)	5.363 (42,4)	
zufriedenstellend	6.527 (51,6)	
schlecht (weniger gut, schlecht)	756 (6,0)	
Depression (Patient-Health-Questionnaire-2)		173
< 3	12.014 (94,3)	
≥3	729 (5,7)	
Angst (Generalized-Anxiety-Disorder-2)		187
< 3	12.041 (94,6)	
≥3	688 (5,4)	
Persönliche Risikoeinschätzung an Prostatakrebs zu erkranken im Vergleich zu gleichaltrigen Männern		248
niedriger (deutlich niedriger, etwas niedriger)	5.055 (39,9)	
genauso hoch	6.418 (50,7)	
höher (etwas höher, deutlich höher)	1.195 (9,4)	
Sorge an Prostatakrebs zu erkranken		26
nie, selten (überhaupt nicht, selten)	11.959 (92,8)	
gelegentlich	822 (6,4)	
oft (oft, sehr oft)	109 (0,8)	
Wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen		625
stimme nicht zu (stimme gar nicht zu, stimme eher nicht zu)	7.979 (64,9)	
stimme zu (stimme eher zu, stimme voll und ganz zu)	4.312 (35,1)	
Prostatakrebs kann normalerweise geheilt werden		237
stimme nicht zu (stimme gar nicht zu, stimme eher nicht zu)	796 (6,3)	
stimme zu (stimme eher zu, stimme voll und ganz zu)	11.883 (93,7)	
Interesse an einem Prostatakrebs- Gentest		0
nicht interessiert (eher nicht, sicher nicht)	1.966 (15,2)	
interessiert (auf alle Fälle, eher ja)	10.950 (84,8)	

3.2. Univariate Analyse

In Tabelle 2 sind die Odds Ratios, 95%-Konfidenz Intervalle und die entsprechenden p-Werte für alle Variablen, die mit dem Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs assoziiert wurden, dargestellt.

Folgende Variablen zeigten in der univariaten logistischen Regression eine signifikante Assoziation zum Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs: Body-Mass-Index, Versicherungsstatus, Kinder, Bildungsstatus, andere Krebsdiagnosen in der Familie, Rauchverhalten, Trinkverhalten, subjektiv wahrgenommener Gesundheitszustand (SF-12 erste Frage), Sorge an Prostatakrebs zu erkranken, wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs Vorsorgeempfehlungen und ob die Probanden der Meinung sind, dass Prostatakrebs geheilt werden kann.

Für die zwei Variablen "Prostatakrebs in der Familie" und "Andere Krebsdiagnosen in der Familie" wurde die univariate Analyse in zwei Varianten durchgeführt: Einerseits mit der bereits oben beschriebenen detaillierten Unterteilung in die Antwortmöglichkeiten "Nein", "Ja- Angehörige ersten Grades" und "Ja- Angehörige nicht ersten Grades", sowie in einer weniger detaillierten Form mit der Gliederung in die Antwortmöglichkeiten "Nein" und "Ja".

Nachstehende Variablen waren in der univariaten logistischen Regression mit einem **signifikant erhöhten Interesse** für einen Prostatakrebs-Genetest assoziiert.

Der größte signifikante Zusammenhang zeigte sich für die Variable "Body-Mass-Index". Ein kontinuierlicher Anstieg des BMI ging gleichzeitig mit einem deutlich höheren Interesse für einen Prostatakrebs-Genetest einher ($p < 0,001$). Einen weiteren wichtigen Einflussfaktor stellte das Bildungsniveau der Probanden dar. Die univariate Analyse zeigte, dass Teilnehmer mit einem mittleren oder niedrigen Bildungsstatus vermehrt an einem Prostatakrebs-Genetest interessiert sind, verglichen mit Probanden, die ein hohes Bildungsniveau haben ($p < 0,001$). Ähnliche p-Werte ergaben sich auch für die Variablen Rauchverhalten, Sorge an Prostatakrebs zu erkranken und ob die Probanden der Meinung sind, dass Prostatakrebs geheilt werden kann. Letzteres ergab, dass Teilnehmer, die der Aussage „Prostatakrebs ist eine Erkrankung, die typischerweise geheilt werden kann, wenn man sie frühzeitig entdeckt“ zustimmten, ebenso ein höheres Interesse zeigten ($p < 0,001$). Als weitere Variable mit deutlicher Signifikanz stellte sich das Rauchverhalten der Probanden heraus. Sowohl ehemalige

Raucher, als auch aktuelle Raucher, zeigten im Vergleich zu Probanden, die noch nie regelmäßig geraucht haben, ein erhöhtes Interesse ($p < 0,001$, $p = 0,001$).

Des Weiteren hatten Probanden, die gelegentlich oder oft Sorgen haben, an Prostatakrebs zu erkranken, Interesse an einem genetischen Test ($p < 0,001$, $p = 0,003$). Einen weiteren, jedoch weniger signifikanten Einfluss stellte die Variable "Kinder" dar. Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Befragung angaben, ein- oder mehrere Kinder zu haben, hatten ein höheres Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs, im Gegensatz zu Probanden ohne Kinder ($p = 0,005$).

Folgende Variablen gingen in der univariaten Analyse mit einem **signifikant niedrigeren** Interesse für einen Prostatakrebs-Genetest einher.

Studienteilnehmer mit einer wahrgenommenen Ambiguität über Prostatakrebs Vorsorgeempfehlungen hatten ein erheblich niedrigeres Interesse am genetischen Test, verglichen mit denjenigen, die nicht dieser Ansicht waren ($p < 0,001$). Ein weiterer relevanter Einflussfaktor stellte der Krankenversicherungsstatus dar. Probanden, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung privat versichert waren, waren deutlich weniger interessiert, verglichen mit den Probanden, die eine gesetzliche Krankenversicherung hatten ($p = 0,001$). Weitere Variablen, mit einem weniger signifikanten Einfluss stellten der subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand (SF-12 erste Frage) und der Alkoholkonsum dar. Probanden, die der Meinung waren, einen sehr guten Gesundheitszustand zu haben, waren folglich auch weniger an einem Prostatakrebs-Genetest interessiert ($p = 0,002$). Gleichmaßen berichteten Studienteilnehmer, die regelmäßig bis oft Alkohol konsumieren weniger Interesse am oben genannten Gentest zu haben, als Probanden, die angaben, nur selten oder nie Alkohol zu sich zu nehmen. Den schwächsten noch signifikanten Einfluss auf das Interesse hatte die Variable, andere Krebserkrankungen in der Familie. Es zeigte sich, dass Teilnehmer mit positiver Familienanamnese auch weniger am Gentest interessiert waren ($p = 0,04$). Ob Angehörige ersten Grades, oder nicht ersten Grades betroffen waren, stellte keinen signifikanten Unterschied dar.

Nachfolgende Variablen zeigten in der univariaten logistischen Regression keine signifikante Assoziation zum Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs und sind in Tabelle 2 grau dargestellt: Partnerschaft, subjektiv wahrgenommene wirtschaftliche Situation, bisherige Krebsdiagnosen, vorhergegangene Prostata-

Tastuntersuchung, vorhergegangene PSA-Bestimmung, Prostatakrebs in der Familie, Depression, Angst und die persönliche Risikoeinschätzung an Prostatakrebs zu erkranken.

Die entsprechenden Odds Ratios, 95%- Konfidenzintervalle und p-Werte können aus Tabelle 2a und 2b entnommen werden.

Tabelle 2a. Univariate logistische Regression				
Variablen [Referenzen]	Odds Ratio	95% Konfidenz-Intervall für die OR		p-Wert
Body mass index (kg/m ²)	1,05	1,04	1,06	< 0,001
Versicherungsstatus [allgemein]				
privat	0,84	0,76	0,94	0,001
Partner [nein]				
ja	0,94	0,81	1,09	0,43
Kinder [nein]				
ja	1,19	1,05	1,34	0,005
Bildungsstatus [hoch]				
mittel	1,63	1,45	1,85	< 0,001
niedrig	1,84	1,56	2,19	< 0,001
Subjektiv wahrgenommene wirtschaftliche Situation [zufriedenstellend]				
Gut (sehr gut, gut)	0,91	0,80	1,02	0,11
Schlecht (weniger gut, schlecht)	1,08	0,83	1,43	0,57
Bisherige Krebsdiagnosen [keine Krebsdiagnose]				
ja	1,08	0,81	1,49	0,61
Bisherige Krebsdiagnosen [keine Krebsdiagnose]				
ja- nicht urologisch	0,94	0,67	1,35	0,72
ja- urologisch	1,59	0,89	3,14	0,15
Vorhergegangene Prostata-Tastuntersuchung [nein]				
ja	1,07	0,97	1,19	0,16
Vorhergegangene PSA-Bestimmung [nein]				
ja	1,07	0,94	1,22	0,33
Prostatakrebs in der Familie [nein]				
ja	1,07	0,94	1,23	0,29
Prostatakrebs in der Familie [nein]				
ja- Angehörige nicht ersten Grades	1,00	0,82	1,22	0,97
ja- Angehörige ersten Grades	1,13	0,96	1,33	0,15
Andere Krebsdiagnosen in der Familie [nein]				
ja	0,90	0,82	1,00	0,04
Andere Krebsdiagnosen in der Familie [nein]				
ja- Angehörige nicht ersten Grades	0,84	0,74	0,96	0,01
ja- Angehörige ersten Grades	0,95	0,85	1,06	0,31

Tabelle 2b. Univariate logistische Regression

Rauchverhalten [nein, noch nie regelmäßig]				
ehemalig	1,30	1,16	1,46	< 0,001
ja, aktuell	1,25	1,10	1,42	0,001
Alkoholkonsum [niemals / selten]				
regelmäßig / oft	0,86	0,76	0,97	0,01
Subjektiv wahrgenommener Gesundheitszustand (SF-12- erste Frage) [gut]				
sehr gut (ausgezeichnet, sehr gut)	0,85	0,77	0,94	0,002
schlecht (weniger gut, schlecht)	0,99	0,80	1,23	0,92
PHQ 2 [< 3]				
≥ 3	1,09	0,88	1,36	0,44
GAD 2 [< 3]				
≥ 3	1,08	0,87	1,36	0,48
Persönliche Risikoeinschätzung an Prostatakrebs zu erkranken [genauso hoch]				
niedriger (deutlich niedriger, etwas niedriger)	0,97	0,88	1,08	0,59
höher (etwas höher, deutlich höher)	1,16	0,97	1,40	0,10
Sorge an Prostatakrebs zu erkranken [nie, selten]				
gelegentlich	1,78	1,41	2,27	< 0,001
Oft (oft, sehr oft)	3,88	1,75	10,99	0,003
Wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen [stimme nicht zu]				
stimme zu	0,83	0,75	0,92	< 0,001
Prostatakrebs kann normalerweise Geheilt werden [stimme nicht zu]				
stimme zu	1,50	1,25	1,79	< 0,001

3.3. Multivariables Modell

Alle Variablen, die in der univariaten logistischen Regression eine signifikante Assoziation zum Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs gezeigt haben, wurden in ein multivariables logistisches Auswahlmodell eingeschlossen. 78,5% von 12.916 (10.138 Probanden) konnten in dieses Modell miteingeschlossen werden.

Das optimale multivariable Modell beinhaltet die Variablen Body-Mass-Index, ob die Probanden Kinder haben oder nicht, den Bildungsstatus, Krebserkrankungen in der Familie, Sorge an Prostatakrebs zu erkranken, die wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs Vorsorgeempfehlungen und ob die Probanden der Meinung sind, dass Prostatakrebs geheilt werden kann.

Aufgrund der in Tabelle 2a beschriebenen Ergebnisse zur Variable "Andere Krebsdiagnosen in der Familie", wurde zur besseren Beurteilung der Signifikanz die weniger detaillierte Variante mit der Untergliederung in die Antwortmöglichkeiten "Nein" und "Ja" in das multivariable Modell aufgenommen.

In Tabelle 3 sind die Odds Ratios, 95%-Konfidenz Intervalle und entsprechenden p-Werte dargestellt.

Nachstehende Variablen waren im multivariablen Modell mit einem **signifikant erhöhten** Interesse für einen Prostatakrebs-Gentest assoziiert.

Wie bereits in der univariaten Analyse beschrieben, zeigte sich auch im multivariablen Modell ein starker Zusammenhang zwischen einer Zunahme des Body-Mass-Index und dem Interesse an einem genetischen Test für Prostatakrebs. Demnach sind Probanden mit einem höheren BMI auch erheblich stärker an einem Prostatakrebs-Gentest interessiert ($p < 0,001$). Auch für die Stellung des Bildungsniveaus ergaben sich äquivalente Ergebnisse zu denen aus dem univariaten Modell. Probanden mit einem mittleren oder niedrigen Bildungsstatus hatten ein höheres Interesse am Prostatakrebs-Gentest, als Teilnehmer mit einem hohen Bildungsniveau ($p < 0,001$). Studienteilnehmer, die der Meinung waren, dass Prostatakrebs geheilt werden kann, hatten ebenfalls ein höheres Interesse am genetischen Test ($p < 0,001$).

Einen etwas niedrigeren Einfluss auf das Interesse hatte die Tatsache, ob die Probanden zum Zeitpunkt der Befragung bereits Kinder hatten. Probanden mit Kindern zeigten ein größeres Interesse am Gentest ($p = 0,02$).

Teilnehmer, die gelegentlich oder häufig Sorge haben an Prostatakrebs zu erkranken, zeigten ebenfalls ein erhöhtes Interesse an einem genetischen Test, im Gegensatz zu denen, die nie oder nur selten Angst haben, daran zu erkranken ($p < 0,001$, $p = 0,02$).

Folgende Variablen waren signifikant mit einem **niedrigeren** Interesse für einen Prostatakrebs-Genetest assoziiert.

Der größte Einfluss zeigte sich bei Probanden mit einer wahrgenommenen Ambiguität über Prostatakrebs Vorsorgeempfehlungen. Probanden, die sich über die Vorsorgeempfehlungen im Unklaren waren, hatten auch ein geringeres Interesse am Prostatakrebs-Genetest ($p < 0,001$). Einen schwächeren Einfluss auf das Interesse hatte die Variable andere Krebserkrankungen in der Familie. Teilnehmer mit positiver Familienanamnese waren weniger am Test interessiert, als Probanden, die noch keinen Krebs in der Familie hatten ($p = 0,04$).

Tabelle 3. Multivariable logistische Regression (n = 10.138)

Variablen [Referenzen]	Odds Ratio	95% Konfidenz-Intervall für die OR		p-Wert
Body mass index (kg/m ²)	1,04	1,02	1,05	< 0,001
Kinder [nein]				
ja	1,16	1,02	1,32	0,02
Bildungsstatus [hoch]				
mittel	1,43	1,25	1,64	< 0,001
niedrig	1,68	1,38	2,06	< 0,001
Andere Krebsdiagnosen in der Familie [nein]				
ja	0,89	0,80	0,99	0,04
Sorge, an Prostatakrebs zu erkranken [nie, selten]				
gelegentlich	1,83	1,40	2,44	< 0,001
oft	3,40	1,41	11,19	0,02
Wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen [stimme nicht zu]				
stimme zu	0,79	0,71	0,89	< 0,001
Prostatakrebs kann normalerweise geheilt werden kann [stimme nicht zu]				
stimme zu	1,55	1,26	1,90	< 0,001

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Einflussfaktoren auf das Interesse an einem möglichen präsymptomatischen Prostatakrebs-Gentest in Abhängigkeit von soziodemographischen, psychosozialen und gesundheitsbezogenen Faktoren untersucht. Hierzu wurden in den ersten zwei Jahren der PROBASE- Studie zwischen April 2014 und April 2016 Daten von 12.916 45-jährigen Männern aus der deutschen Allgemeinbevölkerung erhoben.

Die statistische Auswertung veranschaulicht, dass bei dem untersuchten Kollektiv ein sehr großes Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest vorliegt. 40,1% der Probanden berichteten definitiv und 44,7% eher an einem Prostatakrebs-Gentest interessiert zu sein. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Resultaten bereits durchgeführter Studien zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest, bei denen ebenfalls eine positive Resonanz zu sehen war (Bratt et al., 2000; Doukas and Li, 2004; Doukas et al., 2004). Im Jahr 2000 untersuchten Bratt et al. bereits an einem kleinen schwedischen Kollektiv, bestehend aus 110 Männern im Alter von 40-72 Jahren, das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest. 76% der Probanden berichteten definitiv und 18% wahrscheinlich an einem präsymptomatischen Gentest interessiert zu sein (Bratt et al., 2000). 82% der Probanden gaben auch in der von Doukas et al. durchgeführten Studie an der amerikanischen Ostküste ein Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest an (Doukas and Li, 2004). Die vorliegende Analyse bestätigt diese positive Einstellung gegenüber präsymptomatischen Prostatakrebs-Gentests anhand eines großen deutschen Kollektivs.

Im Jahr 2009 veröffentlichten Harris et al. eine Studie zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest, bei der 54% der gesunden und 45% der erkrankten Männer aus HPC Familien angaben, an einem Gentest interessiert zu sein (Harris et al., 2009). Die Diskrepanz der Ergebnisse ist auf die unterschiedliche Einteilung der Antwortmöglichkeiten zurückzuführen. Während die Kategorie „Interessiert“ in der vorliegenden Analyse die Antwortmöglichkeiten „definitiv interessiert“ und „eher interessiert“ umfasst, wurde in der Vergleichsstudie lediglich die Antwort „definitiv interessiert“ zu dieser Kategorie gezählt. Die Antwortmöglichkeit „eher interessiert“ wurde der Kategorie „nicht interessiert“ zugeteilt (Harris et al., 2009).

4.1. Vergleich mit anderen Kollektiven zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest

Mit einem Kollektiv von fast 13.000 Probanden weist die vorliegende Studie eine erheblich größere Probandenanzahl auf, als bisherige Untersuchungen zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest (Bratt et al., 2000; Doukas and Li, 2004; Hall et al., 2015; Harris et al., 2009). Des Weiteren unterscheidet sich die Analyse von einigen Vergleichsarbeiten dadurch, dass es sich um einen Probandenquerschnitt von 45-jährigen Männern aus der deutschen Allgemeinbevölkerung und nicht ausschließlich um Männer aus HPC Familien handelt (Bratt et al., 2000; Harris et al., 2009). Erstmals wird das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest anhand eines großen deutschen Kollektivs untersucht.

Die vorliegende Analyse umfasst ausschließlich 45-jährige, kaukasische Männer, die im Zeitraum von April 2014 bis April 2016 an der PROBASE-Studie teilgenommen haben. Die Rekrutierung erfolgte mittels Kontaktdaten aus den Einwohnermeldeämtern in Form einer repräsentativen Stichprobe. Da eine eigenständige Teilnahme ohne Einladung an der Studie nicht möglich war, kann somit eine Interessensverzerrung weitestgehend ausgeschlossen werden.

In der Vergleichsstudie von Harris et al. bestand das Kollektiv aus 370 gesunden Männern und 559 Männern mit Prostatakrebs im Alter zwischen 40 und 75 Jahren. Wie auch in der vorliegenden Studie wurde das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest anhand verschiedener soziodemographischer, gesundheitsbezogener und psychosozialer Parameter mit Hilfe uni-/multivariater Analysen untersucht. Bei Gegenüberstellung der Kollektive liegen einige Unterschiede vor. Harris et al. untersuchten das Interesse ausschließlich bei Männern aus HPC Familien, wohingegen im Rahmen der PROBASE-Studie eine Rekrutierung aus der allgemeinen Bevölkerung vorgenommen wurde. Da Männer mit positiver Familienanamnese oder eigener Prostatakrebskrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits einen anderen Informationsstand haben, lassen sich die Ergebnisse nicht einfach auf die Allgemeinbevölkerung übertragen.

Im Gegensatz zu unserem Kollektiv konnten Harris et al. zeigen, dass ein jüngeres Alter ein Prädiktor für ein größeres Interesse an einem Gentest ist. Es wurden 40-75-jährige Männer untersucht, wobei sowohl bei den gesunden, als auch bei den erkrankten Männern ein höheres Alter mit einem geringeren Interesse einherging. Die

OR sank kontinuierlich mit dem Alter, während sie bei den 55-64-jährigen Teilnehmern bei 0,53 lag, sank sie bei den 65-74-jährigen weiter auf 0,37 ab. Das hohe Interesse in vorliegender Analyse könnte demnach auf das junge Alter (45 Jahre) unserer Probanden zurückzuführen sein. Neben dem unterschiedlichen Alter umfasste die Studie von Harris et al. nicht ausschließlich kaukasische Probanden, sondern auch Probanden anderer ethnischer Herkunft (Harris et al., 2009). Da afro-amerikanische Männer ein größeres und asiatische Männer ein geringeres Erkrankungsrisiko aufweisen (Siegel et al., 2016), wurden in die vorliegende Studie ausschließlich Kaukasier eingeschlossen. Männer anderer ethnischer Herkunft wiesen in der Studie von Harris et al. verglichen mit Kaukasiern ein geringeres Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest auf (OR = 0,28; CI: 0,14-0,57) (Harris et al., 2009). Ursächlich dafür könnte ein limitierter Zugang zu Informationen sein, wie er bereits durch Studien nachgewiesen wurde (Satia et al., 2006; Thompson et al., 2003).

Das Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest untersuchten Bratt et al. in Europa anhand eines schwedischen Kollektivs. Neben dem Interesse an einem Genetest wurden gesunde Männer aus HPC Familien auch zur Risikowahrnehmung und dem Screening-Verhalten befragt. Das Kollektiv bestand aus 110 nicht erkrankten Männern im Alter von 40-72 Jahren. Einen wichtigen Prädiktor für Prostatakrebs-Genests stellten Kinder dar. 93% der Probanden mit Kindern zeigten Interesse, um das Erkrankungsrisiko der eigenen Söhne besser abschätzen zu können (Bratt et al., 2000). Auch in der vorliegenden Analyse stellten Kinder einen signifikanten Einflussfaktor auf das Interesse an einem Genetest dar. Ob es dabei um die Risikoeinschätzung für den Probanden selbst oder für seine Kinder geht, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht eruieren. Probanden mit einem oder mehreren Kindern zeigten im Vergleich zu Probanden ohne Kinder ein größeres Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest (OR: 1,16; CI: 1,02-1,32). Eine genauere Analyse psychosozialer und gesundheitsbezogener Einflussfaktoren auf das Interesse, wie bei der Studie von Harris et al. (Harris et al., 2009) und der vorliegenden Arbeit, wurde in der Studie von Bratt et al. nicht durchgeführt (Bratt et al., 2000).

Eine weitere Vergleichsarbeit zum Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest stellt eine im Jahr 2004 veröffentlichte Studie von Doukas et al. dar. Im Gegensatz zu den Arbeiten von Harris et al. (Harris et al., 2009) und Bratt et al. (Bratt et al., 2000) wurden

hier nicht Männer aus Familien mit HPC befragt, sondern Probanden aus der allgemeinen Bevölkerung rekrutiert. Wie bereits beschrieben zeigte sich auch hier eine positive Resonanz. 82% gaben an, definitiv oder wahrscheinlich an einem Prostatakrebs-Gentest interessiert zu sein. Insgesamt 400 Probanden aus der allgemeinen Bevölkerung wurden mittels telefonisch durchgeführter Interviews mit Hilfe verschiedener Aussagen zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest befragt. Die Altersspanne lag zwischen 40 und 69 Jahren und auch hinsichtlich der Ethnizität unterscheiden sich die Kollektive. Neben Kaukasiern wurden auch Männer asiatischer, afro-amerikanischer und hispanischer Herkunft in der Analyse berücksichtigt (Doukas and Li, 2004).

Verglichen mit vorhergegangenen Arbeiten bietet diese Analyse erstmalig die Möglichkeit, das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest anhand eines großen deutschen Kollektivs zu analysieren. Da es hinsichtlich der Einflussfaktoren länderspezifische Unterschiede geben kann, ist es wichtig, die Prädiktoren für das Interesse auch hierzulande zu untersuchen.

Die oben beschriebenen Vergleichsstudien beinhalteten zwar das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest, unterscheiden sich allerdings hinsichtlich des Kollektivs, der Rekrutierung, sowie der untersuchten Faktoren in einigen Punkten von der vorliegenden Arbeit.

4.2. Interesse am Prostatakrebs-Gentest: Vergleich mit anderen Erkrankungen

Während das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest bisher nur anhand weniger Studien untersucht wurde, gab es bereits zahlreiche Arbeiten, die sich mit dem Interesse an einem Gentest anderer Erkrankungen beschäftigten. Diese Studien haben gezeigt, dass Prädiktoren für das Interesse an einem Gentest hinsichtlich der untersuchten Erkrankung variieren (Sweeny et al., 2014). Häufig untersuchte Erkrankungen in Bezug auf das Interesse an einem Gentest sind unter anderem Brustkrebs, Chorea Huntington und das kolorektale Karzinom (Sweeny et al., 2014). Grundsätzlich muss man sich vor Augen führen, dass sich sowohl die Krankheiten, als auch die Art der Gentests unterscheiden und daher nur geringfügig vergleichbar sind. Neben Kindern und der eigenen Familienanamnese zeigte sich, dass auch einige psychosoziale Faktoren eine grundlegende Rolle spielen (Sweeny et al., 2014) (siehe Kapitel 4.4, 4.5 und 4.6).

Zur besseren Vergleichbarkeit mit einem möglichen Prostatakrebs-Gentest, soll im Folgenden ein Beispiel zum Interesse an einer SNP Testung aufgeführt werden.

Graves et al. untersuchten in einer Studie das Interesse an einem SNP Gentest zur Erstellung individueller Risikoprofile für die Entstehung von Brustkrebs (Graves et al., 2011). Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit war eine insgesamt positive Haltung zu beobachten. 77% der Frauen gaben an, definitiv Interesse an einem Gentest zu haben. Wie bei einigen vorhergegangenen Studien zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest unterscheidet sich das Kollektiv dadurch, dass ausschließlich Probanden mit positiver Familienanamnese herangezogen wurden. Es zeigte sich auch hier ein wesentlicher Zusammenhang zu psychosozialen Faktoren. Entsprechend unserer Erkenntnisse hatten Frauen, mit der Angst an Krebs zu erkranken ein größeres Interesse an einem Gentest (Graves et al., 2011). In einem Review aus dem Jahr 2014 zeigte sich, dass die Angst und das wahrgenommene Risiko positiv mit dem Interesse an einem Gentest korrelieren. Nur in wenigen Studien konnte ein inkonsistenter Effekt beobachtet werden.

Ähnliches ist bei den Faktoren Familienanamnese und Kinder zu beobachten. Beispielsweise konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Familienanamnese und dem Interesse an einem Gentest zum allgemeinen Krebsrisiko beobachtet werden, nicht jedoch bei der Erkrankung Chorea Huntington (Sweeny et al., 2014). Die teils unstimmigen Erkenntnisse sind auf wesentliche Unterschiede in den Kollektiven zurückzuführen. Des Weiteren wurden nicht nur aktuelle Studien, sondern bereits ältere untersucht (Sweeny et al., 2014). Gerade die Haltung gegenüber Gentests hat sich in den letzten Jahren erheblich verändert, wobei ein Anstieg des Interesses zu beobachten war (Henneman et al., 2013).

4.3. Vergleich der Prädiktoren für das Interesse am Prostatakrebs-Gentest/ Prostatakrebs-Screening

Einen interessanten Aspekt stellt die Untersuchung dar, ob sich Einflussfaktoren für das Prostatakrebs-Screening-Verhalten auch von den Prädiktoren für das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest unterscheiden.

In Deutschland nehmen ca. 40% der Männer regelmäßig an Prostatakrebs-Früherkennungsuntersuchungen, die von den gesetzlichen Krankenkassen getragen werden, teil (Starker and Saß, 2013). Wichtige, in der Literatur aufgeführte Einflussfaktoren sind unter anderem das Alter, der Beziehungsstatus, sowie die Familienanamnese (Drazer et al., 2015; Guessous et al., 2016).

In Screening-Studien konnte beobachtet werden, dass ältere Männer häufiger Prostatakrebs-Vorsorgemaßnahmen in Anspruch nehmen, als jüngere (Drazer et al., 2015; Guessous et al., 2016). Entgegengesetzte Ergebnisse zeigte die Studie von Harris et al. zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest. Es konnte gezeigt werden, dass ein höheres Alter mit einem geringeren Interesse einherging (Harris et al., 2009).

In Screening-Studien konnte offengelegt werden, dass speziell verheiratete oder in einer Partnerschaft lebende Männer in der Vergangenheit eher eine PSA-Bestimmung im Rahmen der Prostatakrebs-Vorsorgeuntersuchung durchführen ließen, als Alleinstehende (Ross et al., 2008; Weber et al., 2013). Dies lässt die Vermutung zu, dass Frauen eine erhebliche Rolle dabei spielen, Männer dabei zu unterstützen die Prostatakrebs-Vorsorge in Anspruch zu nehmen. Auch hinsichtlich der Hautkrebs- und Brustkrebs-Vorsorge konnte bei Frauen eine positive Haltung beobachtet werden (Kasparian et al., 2008; Olsson et al., 2000; Swedish Organised Service Screening Evaluation Group, 2006). Erstaunlicherweise zeigte sich, dass der Beziehungsstatus sowohl in der Studie von Harris et al., als auch in der vorliegenden Analyse keinen signifikanten Zusammenhang zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest hatte (Harris et al., 2009). Ursächlich dafür könnte sein, dass der Nutzen des Prostatakrebs-Screenings zur Vorsorgeuntersuchung in den Medien sehr präsent ist, ein Prostatakrebs-Gentest im Gegensatz dazu aktuell jedoch nicht diskutiert wird.

Eine positive Prostatakrebs-Familienanamnese führte in vergangenen Studien dazu, dass eher eine PSA-Bestimmung von Seiten der Patienten gewünscht wurde (Ross et al., 2008). Männer mit einer positiven familiären Vorbelastung wollen die Möglichkeit nutzen, ein Karzinom mittels PSA-Test frühzeitig zu erkennen, um infolgedessen

bessere Behandlungsmöglichkeiten zu haben (Ross et al., 2008). Diese Erkenntnis unterscheidet sich ebenfalls von den Ergebnissen in der vorliegenden Studie. Eine positive Prostatakrebs-Familienanamnese konnte nicht als signifikanter Prädiktor für das Interesse an einem Gentest aufgezeigt werden. Auch hier ist wieder anzumerken, dass es sich beim Screening um eine Empfehlung handelt, ein Prostatakrebs-Gentest hingegen aktuell nicht diskutiert wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Die oben beschriebenen Unterschiede verdeutlichen, wie wichtig es ist, Prädiktoren für das Interesse an einem Gentest genauer zu untersuchen. Es zeigt sich, dass Interesse an einem Gentest und Inanspruchnahme von Screening-Maßnahmen nicht nur von der Erkrankung abhängig sind, sondern auch von vielen weiteren Faktoren, die es zukünftig genauer zu analysieren gilt.

4.4. Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest in Abhängigkeit von soziodemographischen und gesundheitsbezogenen Faktoren

Die Ergebnisse legen dar, dass Probanden mit einem höheren Body-Mass-Index auch ein höheres Interesse an einem präsymptomatischen Prostatakrebs-Gentest aufwiesen (OR: 1,04; CI: 1,02-1,05). Übergewicht stellt einen wesentlichen Risikofaktor für größere und aggressivere Formen des Prostatakarzinoms dar (Freedland et al., 2009). Eine dänische Studie aus dem Jahr 2015 kam zu der Erkenntnis, dass die Inzidenz bei Männern mit Übergewicht zwar nicht größer ist, aber durchaus eine höhere prostatakrebs-spezifische Mortalität vorliegt (Møller et al., 2015). Vergangene Untersuchungen, die belegten, dass ein höherer BMI mit tödlicheren Verläufen des Prostatakarzinoms einhergeht, konnten somit untermauert werden (Stocks et al., 2010). Während Harris et al. in ihrer Studie zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest bei HPC Familien keinen signifikanten Zusammenhang zum BMI finden konnten (Harris et al., 2009), spiegelt der oben beschriebene Zusammenhang Ergebnisse aus Untersuchungen zum Prostatakrebs-Screening-Verhalten wider. Laut einer amerikanischen Studie haben übergewichtige Männer in der Vergangenheit eher einen PSA-Test durchführen lassen, als Normalgewichtige (62,1% vs. 56,1%) (Scales et al., 2007). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse zum Screening-Verhalten, bestätigt sich in der vorliegenden Analyse der positive Zusammenhang zwischen einem höheren BMI und einem größeren Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest.

Der Versicherungsstatus stellte sich lediglich in der univariaten Analyse als signifikanter Prädiktor heraus, konnte allerdings aufgrund zu geringer Signifikanz nicht in das multivariable Modell aufgenommen werden. Probanden mit einer privaten Krankenversicherung hatten vergleichsweise ein geringeres Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest (OR: 0,84; CI: 0,76-0,94) als Probanden mit einer gesetzlichen Krankenversicherung. In Deutschland ist der Großteil der Bevölkerung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung pflichtversichert, da ein gewisses Einkommen notwendig ist um eine private Versicherung in Anspruch nehmen zu können. Der Bildungsstatus als signifikanter Prädiktor ergab, dass ein niedriges Bildungsniveau mit einem höheren Interesse verbunden war. Diese Erkenntnisse sind gegensätzlich zu bereits bestehender Literatur aus dem angloamerikanischen Raum. In einer großen amerikanischen Studie mit 7.669 gesunden männlichen Teilnehmern wurde das Prostatakrebs-Screeningverhalten in Abhängigkeit verschiedener Faktoren untersucht. In Widerspruch zu unseren Erkenntnissen zeigte sich in der Studie, dass insbesondere Männer mit einer privaten Krankenversicherung und einem hohen Bildungsniveau in der Vergangenheit einen PSA-Test durchführen ließen (Ross et al., 2008). Hinsichtlich des Interesses an einem Gentest, zeigten auch Harris et al. bei gesunden Männern aus HPC Familien, dass ein hohes Bildungsniveau mit einem höheren Interesse einherging (OR: 0,35; CI:0,18-0,69) (Harris et al., 2009). Zu beachten gilt, dass es sich hierbei um amerikanische Kollektive handelt und sich demnach sowohl das Versicherungs-, als auch das Schulsystem vom deutschen unterscheidet. Mehr als die Hälfte der Bevölkerung ist in Amerika durch eine private Krankenversicherung versichert (Barnett and Vornovitsky, 2016), während es in Deutschland nur knapp 11% sind (Verband der Ersatzkassen, 2017). Diese länderspezifischen Unterschiede können auch die Diskrepanz oben beschriebener Ergebnisse erklären und verdeutlichen die Notwendigkeit, diese Parameter wie in der vorliegenden Studie auch anhand eines deutschen Kollektivs zu untersuchen. Eine niederländische Studie zum Interesse an Gentests für Krebserkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Demenz zeigte hingegen einen negativen Einfluss des Bildungsniveaus und kann aufgrund eines ähnlichen Bildungssystems besser als Vergleich herangezogen werden. Teilnehmer mit einem niedrigen Bildungsstatus waren hier auch eher an einem Gentest interessiert (Vermeulen et al., 2014). Eine Erklärung für diese Erkenntnis könnte sein, dass Männer mit einem niedrigeren Bildungsstatus diesbezüglich eine größere

Wissenslücke aufweisen und auch ein geringeres Bewusstsein für Nachteile und Nebeneffekte genetischer Testung haben (Jallinoja and Aro, 2000).

Männer mit Kindern hatten in der vorliegenden Studie ein signifikant höheres Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest (OR: 1,16; CI: 1,02-1,32). Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da Kinder auch mit einem positiven Screening-Verhalten korrelieren (Meiser et al., 2007). Studien zum Interesse an Gentests für Brustkrebs kamen zu gleicher Erkenntnis (Foster et al., 2004; Lerman et al., 1994). Die Schlüsselmotivation vieler Frauen zur Vorsorge und genetischer Testung zu gehen ist, besser über das Risiko der eigenen Kinder Bescheid zu wissen (Lerman et al., 1994). Eine 2015 veröffentlichte Pilotstudie zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest legte ähnliche Beweggründe dar. Neben der Zukunftsplanung gaben auch knapp 60% der Befragten an, Interesse an einem Gentest zu haben, um besser über das Risiko der eigenen Kinder Bescheid zu wissen (Hall et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht analysiert, ob es sich bei den Kindern um Jungen oder Mädchen handelte. Da das Prostatakarzinom allerdings eine Erkrankung des Mannes ist, könnte dieser Aspekt für zukünftige Studien interessant sein.

Als gesundheitsbezogene Faktoren wurden der Einfluss des Rauchverhaltens und des Alkoholkonsums auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest untersucht. Diese Faktoren zeigten lediglich in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Interesse. Ehemalige (OR: 1,30; CI: 1,16-1,46), oder aktuelle Raucher (OR: 1,25; CI: 1,10-1,42) wiesen im Gegensatz zu Probanden, die noch nie regelmäßig geraucht haben, ein höheres Interesse auf. Demgegenüber hatten Probanden, die regelmäßig Alkohol konsumieren, ein geringeres Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest (OR: 0,86; CI: 0,76-0,97).

Diese Erkenntnisse unterscheiden sich zu bereits bestehender Literatur zum Prostatakrebs-Screening-Verhalten. Es zeigte sich in der Vergangenheit, dass Rauchen einen wesentlichen Faktor für eine verminderte Teilnahme am Prostatakrebs-Screening darstellt (Haque et al., 2009). Auch Harris et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten und dem Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest finden (Harris et al., 2009).

Demgegenüber zeigten Studien zu anderen Erkrankungen sehr wohl einen Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten und dem Interesse an einem Gentest. Eine Studie von Sanderson et al., in der Raucher nach ihrem Interesse an einem Gentest für Lungenkrebs befragt wurden, gaben 63% der Befragten an definitiv und

19% wahrscheinlich daran interessiert zu sein (Sanderson et al., 2010). Dieser Zusammenhang könnte durch die Tatsache bedingt sein, dass Rauchen ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs ist. Ein interessanter Aspekt wäre daher herauszufinden, ob speziell Raucher, die auch der Meinung sind, dass ihr Rauchverhalten einen Risikofaktor für die Entstehung von Prostatakrebs darstellt, eher an einem Prostatakrebs-Genetest interessiert sind. Eine Studie zur Einschätzung des Erkrankungsrisikos an Prostatakrebs zeigte, dass immerhin knapp 60% der Meinung waren, dass das Rauchverhalten das persönliche Risiko beeinflussen kann (Cowan et al., 2008).

Gegensätzliche Ergebnisse konnten, wie bereits oben beschrieben, beim Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Interesse an einem Genetest beobachtet werden. Cowan et al. fanden heraus, dass auch ein geringerer Anteil der Probanden der Meinung war, dass Alkoholkonsum das Prostatakrebsrisiko beeinflussen kann (Cowan et al., 2008). Harris et al. konnten in ihrer Studie zum Interesse am Prostatakrebs-Genetest jedoch auch hier keinen signifikanten Zusammenhang zeigen (Harris et al., 2009). Da sowohl das Rauchverhalten, als auch der Alkoholkonsum aufgrund des geringen Signifikanzniveaus nicht in das multivariable Modell aufgenommen werden konnten, ist der tatsächliche Einfluss auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest mit Bedacht zu interpretieren.

4.5. Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest in Abhängigkeit von psychosozialen Faktoren

Psychosoziale Parameter mit einem signifikanten Zusammenhang zum Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest waren in vorliegender Analyse der wahrgenommene Gesundheitszustand (erste Frage SF12-Fragebogen), die Sorge an Prostatakrebs zu erkranken, die wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen und ob die Probanden der Meinung waren, dass Prostatakrebs geheilt werden kann. Abgesehen vom wahrgenommenen Gesundheitszustand, konnten die anderen oben genannten Parameter in das multivariable Modell aufgenommen werden.

Der wahrgenommene Gesundheitszustand stellte auch in der univariaten Analyse von Harris et al. einen signifikanten Parameter für das Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest dar. Bei gesunden Männern aus Familien mit HPC ging ein geringer wahrgenommener Gesundheitszustand auch mit einem geringeren Interesse einher

(OR: 0,47; CI: 0,27-0,80) (Harris et al., 2009). Die Ergebnisse unterscheiden sich damit zur vorliegenden Arbeit. Es zeigte sich speziell bei Probanden mit einem ausgezeichneten wahrgenommenen Gesundheitszustand ein geringeres Interesse für einen Prostatakrebs-Gentest (OR: 0,85; CI:0,77-0,94). Dieses gegensätzliche Ergebnis verdeutlicht, dass der Einfluss dieses Parameters in zukünftigen Studien genauer untersucht werden sollte.

Wie bereits durch andere Studien bekannt, stellte sich auch die krebsspezifische Angst als signifikanter Prädiktor für das Interesse an einem Gentest heraus (Diefenbach et al., 2000; Harris et al., 2009). Probanden, die gelegentlich (OR:1,83; CI: 1,40-2,44) oder oft Sorge haben (OR: 3,40; CI: 1,41-11,19) an Prostatakrebs zu erkranken, wiesen auch ein höheres Interesse an einem Gentest auf. Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenfalls in der Studie von Harris et al. zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest (OR: 1,82; CI: 1,18-2,83) (Harris et al., 2009). Wenngleich die krebsspezifische Angst auch mit dem wahrgenommenen Risiko zusammenhängt (DiLorenzo et al., 2006), zeigte dieser Prädiktor keinen signifikanten Zusammenhang zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest. Diesbezüglich ergaben sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Die vorliegende Analyse stimmt mit einer Studie zum Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest aus dem Jahr 2000 überein (Diefenbach et al., 2000), unterscheidet sich aber von Ergebnissen aus der Studie von Harris et al., die zeigten, dass ein hohes wahrgenommenes Risiko auch mit einem erhöhten Interesse einhergeht (OR: 2,05; CI: 1,34-3,13) (Harris et al., 2009).

Die Assoziation zwischen der wahrgenommenen Ambiguität und einem geringeren Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest (OR 0,79, CI: 0,71-0,89) könnte unter anderem auf die kontroverse Diskussion über den Nutzen der PSA-Bestimmung (Andriole et al., 2009; Schröder et al., 2012), sowie die Änderung der S3-Leitlinie mit Beginn der Vorsorge ab dem 40. Lebensjahr in 2011, auf das 45. Lebensjahr in 2014, zurückzuführen sein (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016). Seit Ende der 80er Jahre stellt der PSA-Wert eine Methode zur Detektion von Prostatakarzinomen dar und ist hinsichtlich seines Nutzens nach wie vor umstritten. Während die amerikanische PLCO Studie keine signifikante Reduktion der prostatakrebs-spezifischen Mortalität in der Screeninggruppe beobachten konnte (Andriole et al., 2009), zeigte sich in der ERSPC Studie nach einem Follow-up von 11 Jahren eine signifikante Reduktion der prostatakrebs-spezifischen Mortalität um insgesamt 21% (Schröder et al., 2012). Trotz des erheblichen Benefits für Patienten, zeigte die Studie auch eine Zunahme von

Überdiagnosen und Übertherapien bei Prostatakarzinomen, die möglicherweise zeitlebens nicht symptomatisch geworden wären (Schröder et al., 2012). Wenngleich die PLCO Studie aufgrund zahlreicher PSA-Bestimmungen in der Kontrollgruppe mit Bedacht zu interpretieren ist, stützen sich auch deutsche Krankenkassen auf die Erkenntnisse dieser Studie und sehen die PSA-Bestimmung nach wie vor als Selbstzahlerleistung an.

Die oben beschriebenen uneinheitlichen Empfehlungen zur Prostatakrebs-Vorsorge können auch zu starken Unsicherheiten bei Patienten führen. Han et al. zeigten, dass eine wahrgenommene Ambiguität auch zu geringer wahrgenommenen Präventionsmöglichkeiten und größeren Krebsängsten führt (Han et al., 2007). Dieses Erkenntnis, dass Patienten mit wahrgenommener Ambiguität auch eingeschränkte Präventionsmöglichkeiten sehen, könnte eine Erklärung für das verminderte Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest in vorliegender Analyse sein.

Des Weiteren wurde untersucht, ob Probanden, die der Meinung waren, dass Prostatakrebs eine heilbare Erkrankung ist, eher an einem Genetest interessiert sind. Wie erwartet zeigte sich auch hier ein positiver Zusammenhang (OR: 1,55; CI: 1,26-1,90). 2014 untersuchten Vermeulen et al. anhand eines niederländischen Kollektivs die öffentliche Einstellung und das Interesse an Gentests. Die Mehrheit zeigte auch hier Interesse an einem Genetest, wenn es sich um eine heilbare (57%), oder vermeidbare Erkrankung (69%) handelt (Vermeulen et al., 2014).

4.6. Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest in Abhängigkeit von der Anamnese

Wider Erwarten ist der Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest nicht in Übereinstimmung mit bereits bestehender Literatur. Prostatakrebs in der Familie stellte sich nicht als signifikanter Prädiktor für das Interesse an einem Genetest heraus. Typischerweise ist das Interesse an einem Genetest bei familiärem Vorkommen größer (Sweeny et al., 2014). Der fehlende Zusammenhang in vorliegender Arbeit könnte daran liegen, dass es sich normalerweise um eine Erkrankung des höheren Alters handelt (Siegel et al., 2016), und ein Großteil unserer Probanden mit 45 Jahren daher im familiären Bereich noch nicht damit konfrontiert wurde. Lediglich 17,3% der Befragten gaben an, bereits einen Familienangehörigen mit Prostatakrebs zu haben. Es ist daher naheliegend, dass sich viele gar nicht über ihr eigenes Risiko bewusst sind und infolgedessen kein

höheres Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest aufweisen. Diese Schlussfolgerung wird von einer Studie von Gaff et al. unterstützt, in der knapp 60% angeben, unzureichende Informationen über ihr eigenes Erkrankungsrisiko zu haben. Ein wichtiger Aspekt im klinischen Bereich wäre daher, Männer ausreichend über ihr Risiko aufzuklären. Urologen stellen laut einer Befragung die bevorzugte Quelle für derartige Informationen dar (Gaff et al., 2006).

Krebserkrankungen anderer Genese in der Familie hatten indessen sehr wohl einen Einfluss auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest. Probanden mit einem oder mehreren an Krebs erkrankten Familienangehörigen hatten ein geringeres Interesse an einem präsymptomatischen Prostatakrebs-Genetest (OR: 0,89, CI:0,80-0,99) als Probanden ohne positive Familienanamnese.

Das verminderte Interesse am Prostatakrebs-Genetest könnte daran liegen, dass lediglich nach einem hypothetischen Test gefragt wurde, der in Deutschland momentan im Rahmen der Vorsorge weder empfohlen, noch angeboten wird.

Wie bereits oben beschrieben, kann auch hier eine unzureichende Kenntnis über das eigene Risiko ausschlaggebend sein. Neben prostatakrebs-spezifischen SNP's (Al Olama et al., 2014) spielen auch andere genetische Veränderungen wie Mutationen im BRCA1/2 Gen oder im HOXB13 Gen eine Rolle (Ewing et al., 2012; Kote-Jarai et al., 2011; Leongamornlert et al., 2012). Das persönliche Risiko kann daher auch bei Brustkrebserkrankungen in der Familie erhöht sein. Es wäre daher sinnvoll in nachfolgenden Studien zu untersuchen, ob derartige Erkenntnisse in der Bevölkerung bekannt sind, oder zukünftig von Ärzten vermehrt aufgeklärt werden müssen.

4.7. Stärken, potentielle Limitationen und Schlussfolgerungen

Die Arbeit weist im Vergleich zu vergangenen Studien einige Stärken auf. Unter anderem befragten wir deutschlandweit in vier Studienzentren (Düsseldorf, Hannover, Heidelberg und München) insgesamt 12.916 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung. Die Kontaktdaten wurden hierzu in Form einer repräsentativen Stichprobe über die umliegenden Einwohnermeldeämter erfasst. Vergangene Vergleichsarbeiten zeigten diesbezüglich bereits Limitationen, indem sie lediglich Männer aus Familien mit HPC befragten (Bratt et al., 2000; Harris et al., 2009). Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Probanden durch die familiären Gegebenheiten bereits eine andere Einstellung zu dem Thema haben.

Diese Arbeit verfolgte das Ziel herauszufinden, wie Männer ohne persönlicher Prostatakreberkrankung und HPC-Belastung über Prostatakrebs-Gentests denken. Relevante Erkenntnisse diesbezüglich können zukünftig genutzt werden, um adäquate Informationen und eindeutige Empfehlungen im klinischen Alltag zu geben. Mit einem sehr großen Kollektiv ist die vorliegende Arbeit durchaus repräsentativ für diese Untersuchung.

Bei der Interpretation der Ergebnisse, müssen neben den Stärken jedoch auch potentielle Limitationen berücksichtigt werden.

Die Probanden wurden nach einem hypothetischen Prostatakrebs-Gentest befragt, der zurzeit in Deutschland weder empfohlen, noch regulär im klinischen Rahmen angeboten wird. Da es sich aktuell lediglich um einen fiktiven Test handelt, wurden unsere Studienteilnehmer nicht über etwaige Vor- oder Nachteile der Testung aufgeklärt. Des Weiteren wurden keine näheren Informationen zu den Kosten und Konsequenzen für den Probanden und deren Familienangehörige gegeben.

GWAS konnten bis heute etwa 100 SNP's identifizieren, mit deren Hilfe individuelle Risikoprofile hinsichtlich der Prostatakrebs-Erkrankungswahrscheinlichkeit erstellt werden können. Damit kann lediglich das Risiko, verglichen mit dem durchschnittlichen gleichaltrigen Mann vorhergesagt werden, die Analyse lässt aber keine Rückschlüsse zu, ob man definitiv daran erkranken wird (Al Olama et al., 2014). Demgegenüber handelt es sich bei Chorea Huntington beispielsweise um einen autosomal-dominanten Erbgang. Eine genetische Untersuchung würde hier eine klare Aussage darüber zulassen, ob die untersuchte Person zukünftig daran erkranken wird, oder nicht. Unsere Probanden wurden im Rahmen der Studie nicht über die unterschiedlichen Möglichkeiten von Gentests aufgeklärt und hatten somit bei der Beantwortung unserer Frage nach dem Interesse an einem möglichen Prostatakrebs-Gentest einen großen Interpretationsspielraum. Eine Möglichkeit, einen Prostatakrebs-Gentest in das klinische Setting einzubauen, wurde bereits in einer kanadischen Studie von Giri et al. erprobt. Die Studie zielte auf Familien mit HPC ab und beinhaltete neben der Testung auch eine Beratung und Betreuung der Patienten (Giri et al., 2016). Ähnliche Studien könnten in Deutschland durchgeführt werden, um die tatsächliche Nachfrage eines Prostatakrebs-Gentests im Rahmen von Vorsorgeprogrammen zu erproben. Einen möglichen Rahmen zur Verwirklichung einer derartigen Untersuchung würde beispielsweise das Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“ bieten. Seit 1993 werden deutschlandweit Patienten mit

Prostatakarzinom für dieses Projekt rekrutiert. Mit Hilfe von Erhebungsfragebögen und Familienfragebögen können dann weitere Daten und Erkenntnisse zur familiären Vorbelastung gewonnen werden. Die Erprobung eines Gentests zur Erstellung individueller Risikoprofile könnte in einem vergleichbaren Rahmen zukünftig neue Erkenntnisse bringen.

Die vorliegende Studie gibt einen guten Einblick in das Interesse an einem möglichen Prostatakrebs-Gentest in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Aufgrund schneller Fortschritte in der Genforschung, sowie einer positiven Haltung gegenüber einem Gentest in der vorliegenden Studie sollten unter Berücksichtigung oben genannter Limitationen weitere Befragungen durchgeführt werden.

Vergangene Studien zum Interesse an Gentests anderer Erkrankungen veranschaulichten bereits, dass ein hohes Interesse nicht unbedingt auch mit einer hohen Inanspruchnahme einhergehen muss. Eine Studie zum Interesse an einem Gentest für Lungenkrebs zeigte beispielsweise, dass zwar 63% der Befragten angaben definitiv daran interessiert zu sein, allerdings nur 38% davon nachfolgend einen Test durchführen ließen (Sanderson et al., 2010).

Neben dem grundlegenden Interesse gilt es daher auch herauszufinden, welche Faktoren die tatsächliche Inanspruchnahme für einen Prostatakrebs-Gentest beeinflussen würden.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Krebserkrankung des Mannes und nach dem Lungenkarzinom und dem kolorektalen Karzinom die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache. Neben dem Alter und der ethnischen Zugehörigkeit, spielt die familiäre Prädisposition eine bedeutende Rolle in der Entstehung der Erkrankung. Zusätzlich zu Mutationen in den Hochrisikogenen BRCA1/2 und HOXB13 konnten Genome wide association studies mehr als 100 SNP's identifizieren, die mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko korrelieren. Diese Erkenntnisse sowie Ergebnisse aus Zwillingsstudien verdeutlichen die Bedeutung der genetischen Komponente bei der Entstehung von Prostatakrebs. Die Haltung der Gesellschaft gegenüber Gentests ist ein wichtiger zu untersuchender Aspekt, um die potentielle Inanspruchnahme/Akzeptanz eines prädiktiven Tests im klinischen Setting abwägen zu können. Vergangene Studien zum Interesse an Gentests verdeutlichten bereits, dass die Prädiktoren nicht einheitlich sind, sondern sich anhand der untersuchten Erkrankungen unterscheiden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Interesse an einem möglichen präsymptomatischen Prostatakrebs-Gentest in Abhängigkeit von soziodemographischen, psychosozialen und gesundheitsbezogenen Faktoren zu analysieren.

Das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest wurde mittels folgender Frage erhoben: „Wenn es eine genetische Untersuchung („Gentest“) für Prostata-Krebs geben würde, würden Sie diesen Test durchführen lassen, um herauszufinden, ob Sie Genträger wären?“. Die Probanden hatten die Möglichkeit zwischen den vier Antwortmöglichkeiten „auf alle Fälle“, „eher ja“, „eher nein“ und „sicher nicht“ zu wählen. Zu den untersuchten Faktoren mit potentielltem Einfluss auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest zählen der Body-Mass-Index, der Versicherungsstatus, die Partnerschaft, Kinder, der Bildungsstatus, die subjektiv wahrgenommene wirtschaftliche Situation, vorhergegangene DRU, vorhergegangene PSA-Bestimmung, bisherige persönliche Krebsdiagnosen, Prostatakrebs in der Familie, anderer Krebsdiagnosen in der Familie, das Rauchverhalten, der Alkoholkonsum, der subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand, Depression, Angst, die persönliche Risikoeinschätzung an Prostatakrebs zu erkranken, Sorge an Prostatakrebs zu erkranken, die wahrgenommene Ambiguität über Prostatakrebs-

Vorsorgeempfehlungen und ob die Probanden der Meinung sind, dass Prostatakrebs geheilt werden kann.

Die Probanden wurden in den ersten zwei Jahren der PROBASE-Studie zwischen April 2014 und April 2016 durch vier Studienzentren (Urologische Universitätskliniken der TU München, Düsseldorf, Hannover, Heidelberg) aus den Großräumen München, Düsseldorf, Hannover und Heidelberg rekrutiert. Die Akquirierung der Daten erfolgte mit Hilfe eines strukturierten Anamnesegesprächs, einer kurzen körperlichen Untersuchung, sowie teils standardisierter Fragebögen, die die Probanden eigenständig bei ihrem Termin in einem der vier Studienzentren ausfüllten.

In die vorliegende Analyse wurden ausschließlich 45-jährige, kaukasische Probanden, die die Hauptfrage nach dem Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest beantwortet haben, eingeschlossen. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien, konnten insgesamt 12.916 Probanden in die Analyse miteinbezogen werden. Der Einfluss der einzelnen Variablen auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest wurde mit Hilfe univariater und multivariabler logistischer Regression untersucht.

Insgesamt zeigte sich im vorliegenden Kollektiv eine sehr positive Resonanz. Knapp 85% der Probanden gaben an, auf alle Fälle, oder eher an einem Gentest interessiert zu sein. In Übereinstimmung mit anderen Studien zum Interesse an einem Gentest, zeigte sich im multivariablen Modell ein größeres Interesse bei Probanden mit Kindern (OR: 1,16; $p < 0,02$), der Sorge an Prostatakrebs zu erkranken (OR: 1,83; $p < 0,02$), oder die der Meinung waren, dass Prostatakrebs geheilt werden kann (OR: 1,55; $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu, liegt bei den Variablen Body-Mass-Index, Bildungsniveau und andere Krebsdiagnosen in der Familie keine Übereinstimmung zu den Ergebnissen bereits durchgeführter Studien vor. In der vorliegenden Analyse gingen ein höherer Body-Mass-Index (OR: 1,04; $p < 0,001$), oder ein niedriger Bildungsstatus (OR: 1,68; $p < 0,001$) mit einem größeren Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest einher. Bei Probanden mit positiver Familienanamnese anderer Krebserkrankungen in der Familie (OR: 0,89; $p < 0,04$) konnte ein geringeres Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest beobachtet werden. Entgegen bereits bestehender Erkenntnisse anderer Studien zeigte sich wider Erwarten kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Prostatakrebs-Familienanamnese und dem Interesse an einem Prostatakrebs-Gentest.

Erstmals wurde in der vorliegenden Analyse auch der Einfluss der wahrgenommenen Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen auf das Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest untersucht. Im multivariablen Modell zeigte sich, dass Probanden mit einer hohen wahrgenommenen Ambiguität über Prostatakrebs-Vorsorgeempfehlungen ein geringeres Interesse an einem Prostatakrebs-Genetest aufweisen (OR: 0,79; $p < 0,001$).

Die vorliegende Studie zeigt ein hohes Interesse an einem präsymptomatischen Prostatakrebs-Genetest bei fast 13.000 45-jährigen Männern. Da es bisher nur sehr wenige Studien zu oben beschriebener Fragestellung gibt und die Meisten sich auf Probanden aus HPC Familien beziehen, nimmt die vorliegende Studie hinsichtlich des Kollektivs eine Sonderstellung ein.

Vergangene Studien zum Interesse an Gentests anderer Erkrankungen veranschaulichten bereits, dass ein hohes Interesse nicht unbedingt auch mit einer hohen Inanspruchnahme einhergehen muss. Eine Studie zum Interesse an einem Genetest für Lungenkrebs zeigte beispielsweise, dass zwar 63% der Befragten angaben definitiv daran interessiert zu sein, allerdings nur 38% davon nachfolgend einen Test durchführen ließen. Neben dem grundlegenden Interesse an einem Genetest, gilt es daher zukünftig auch herauszufinden, welche Faktoren die tatsächliche Inanspruchnahme für einen Prostatakrebs-Genetest beeinflussen würden.

Literaturverzeichnis

- Akbari, M. R., Wallis, C. J. D., Toi, A., Trachtenberg, J., Sun, P., Narod, S. A. and Nam, R. K.** (2014). The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br. J. Cancer* **111**, 1238–40.
- Al Olama, A. A., Kote-Jarai, Z., Berndt, S. I., Conti, D. V., Schumacher, F., Han, Y., Benlloch, S., Hazelett, D. J., Wang, Z., Saunders, E., Leongamornlert, D., Lindstrom, S., Jugurnauth-Little, S., Dadaev, T., Tymrakiewicz, M., Stram, D. O., Rand, K., Wan, P., Stram, A., Sheng, X., Pooler, L. C., Park, K., Xia, L., Tyrer, J., Kolonel, L. N., Le Marchand, L., Hoover, R. N., Machiela, M. J., Yeager, M., Burdette, L., Chung, C. C., Hutchinson, A., Yu, K., Goh, C., Ahmed, M., Govindasami, K., Guy, M., Tammela, T. L., Auvinen, A., Wahlfors, T., Schleutker, J., Visakorpi, T., Leinonen, K. A., Xu, J., Aly, M., Donovan, J., Travis, R. C., Key, T. J., Siddiq, A., Canzian, F., Khaw, K. T., Takahashi, A., Kubo, M., Pharoah, P., Pashayan, N., Weischer, M., Nordestgaard, B. G., Nielsen, S. F., Klarskov, P., Roder, M. A., Iversen, P., Thibodeau, S. N., McDonnell, S. K., Schaid, D. J., Stanford, J. L., Kolb, S., Holt, S., Knudsen, B., Coll, A. H., Gapstur, S. M., Diver, W. R., Stevens, V. L., Maier, C., Luedeke, M., Herkommer, K., Rinckleb, A. E., Strom, S. S., Peeaway, C., Yeboah, E. D., Tettey, Y., Biritwum, R. B., Adjei, A. A., Tay, E., Truelove, A., Niwa, S., Chokkalingam, A. P., Cannon-Albright, L., Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Kluzniak, W., Park, J., Sellers, T., Lin, H. Y., Isaacs, W. B., Partin, A. W., Brenner, H., Dieffenbach, A. K., Stegmaier, C., Chen, C., Giovannucci, E. L., Ma, J., Stampfer, M., Penney, K. L., Mucci, L., John, E. M., Ingles, S. A., Kittles, R. A., Murphy, A. B., Pandha, H., Michael, A., Kierzek, A. M., Blot, W., Signorello, L. B., Zheng, W., Albanes, D., Virtamo, J., Weinstein, S., Nemesure, B., Carpten, J., Leske, C., Wu, S. Y., Hennis, A., Kibel, A. S., Rybicki, B. A., Neslund-Dudas, C., Hsing, A. W., Chu, L., Goodman, P. J., Klein, E. A., Zheng, S. L., Batra, J., Clements, J., Spurdle, A., Teixeira, M. R., Paulo, P., Maia, S., Slavov, C., Kaneva, R., Mitev, V., Witte, J. S., Casey, G., Gillanders, E. M., Seminara, D., Riboli, E., Hamdy, F. C., Coetzee, G. A., Li, Q., Freedman, M. L., Hunter, D. J., Muir, K., Gronberg, H., Neal, D. E., Southey, M., Giles, G. G., Severi, G., Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3); PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium; COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) Consortium; GAME-ON/ELLIPSE Consortium, Cook, M. B., Nakagawa, H., Wiklund, F., Kraft, P., Chanock, S. J., Henderson, B. E., Easton, D. F., Eeles, R. A., Haiman, C. A.,** (2014). A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat. Genet.* **46**, 1103–9.
- American Cancer Society.** (2016). Cancer Facts & Figures 2016. *Atlanta: American Cancer Society* <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>. accessed on 11.07.2016
- Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N., Gelmann, E. P., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., O'Brien, B., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. L., Hayes, R. B., Kramer, B. S., Izmirlian, G., Miller, A. B., Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Gohagan, J. K., Berg, C. D., PLCO Projekt Team.** (2009). Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1310–9.
- Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N., Isaacs, C., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., O'Brien, B., Ragard, L. R., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. L., Hsing, A. W., Izmirlian, G., Pinsky, P. F., Kramer, B. S., Miller, A. B., Gohagan, J. K., Prorok, P. C., PLCO Project Team.** (2012). Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 125–32.
- Arsov, C., Becker, N., Hadaschik, B. A., Hohenfellner, M., Herkommer, K., Gschwend, J. E., Imkamp, F., Kuczyk, M. A., Antoch, G., Kristiansen, G., Siener, R., Semjonow, A., Hamdy, F. C., Lilja, H., Vickers, A. J., Schröder, F. H., Albers, P.** (2013). Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur. Urol.* **64**, 873–5.
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., Wolf, U.** (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. *Robert Koch Institut* www.krebsdaten.de/krebsbericht accessed on 14.12.2016
- Barnett, J. C. and Vornovitsky, M.** (2016). Health Insurance Coverage in the United States: 2015. *United States Census Bureau.* <https://www2.census.gov/programs-surveys/demo/visualizations/p60/257/figure1.pdf>. accessed on 12.02.2017
- Bell, K. J. L., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J. and Glasziou, P.** (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int. J. Cancer* **137**, 1749–1757.

- Billings, P. R., Kohn, M. a, de Cuevas, M., Beckwith, J., Alper, J. S. and Natowicz, M. R.** (1992). Discrimination as a consequence of genetic testing. *Am. J. Hum. Genet.* **50**, 476–82.
- Bootsma, A. M. J., Laguna Pes, M. P., Geerlings, S. E. and Goossens, A.** (2008). Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur. Urol.* **54**, 1270–86.
- Borboroglu, P. G., Sur, R. L., Roberts, J. L. and Amling, C. L.** (2001). Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J. Urol.* **166**, 866–70.
- Bratt, O., Damber, J. E., Emanuelsson, M., Kristoffersson, U., Lundgren, R., Olsson, H. and Grönberg, H.** (2000). Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur. J. Cancer* **36**, 235–41.
- Bruner, D. W., Moore, D., Parlanti, A., Dorgan, J. and Engstrom, P.** (2003). Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int. J. cancer* **107**, 797–803.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz** (2009). Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen., 1–13. <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf>. accessed on 12.01.2017
- Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B. and Walsh, P. C.** (1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J. Urol.* **150**, 797–802.
- Castro, E., Goh, C., Olmos, D., Saunders, E., Leongamornlert, D., Tymrakiewicz, M., Mahmud, N., Dadaev, T., Govindasami, K., Guy, M., Sawyer, E., Wilkinson, R., Ardern-Jones, A., Ellis, S., Frost, D., Peock, S., Evans, D. G., Tischkowitz, M., Cole, T., Davidson, R., Eccles, D., Brewer, C., Douglas, F., Porteous, M. E., Donaldson, A., Dorkins, H., Izatt, L., Cook, J., Hodgson, S., Kennedy, M. J., Side, L. E., Eason, J., Murray, A., Antoniou, A. C., Easton, D. F., Kote-Jarai, Z., Eeles, R.** (2013). Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **31**, 1748–57.
- Cowan, R., Meiser, B., Giles, G. G., Lindeman, G. J. and Gaff, C. L.** (2008). The beliefs, and reported and intended behaviors of unaffected men in response to their family history of prostate cancer. *Genet. Med.* **10**, 430–8.
- Cragun, D., Malo, T. L., Pal, T., Shibata, D. and Vadaparampil, S. T.** (2012). Colorectal cancer survivors' interest in genetic testing for hereditary cancer: implications for universal tumor screening. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* **16**, 493–9.
- Delahunt, B., Miller, R. J., Srigley, J. R., Evans, A. J. and Samaratunga, H.** (2012). Gleason grading: past, present and future. *Histopathology* **60**, 75–86.
- Diefenbach, M. A., Schnoll, R. A., Miller, S. M. and Brower, L.** (2000). Genetic testing for prostate cancer. Willingness and predictors of interest. *Cancer Pract.* **8**, 82–6.
- DiLorenzo, T. A., Schnur, J., Montgomery, G. H., Erblich, J., Winkel, G. and Bovbjerg, D. H.** (2006). A model of disease-specific worry in heritable disease: the influence of family history, perceived risk and worry about other illnesses. *J. Behav. Med.* **29**, 37–49.
- Doukas, D. J. and Li, Y.** (2004). Men's values-based factors on prostate cancer risk genetic testing: a telephone survey. *BMC Med. Genet.* **5**, 28.
- Doukas, D. J., Localio, A. R. and Li, Y.** (2004). Attitudes and beliefs concerning prostate cancer genetic screening. *Clin. Genet.* **66**, 445–51.
- Drazer, M. W., Huo, D. and Eggener, S. E.** (2015). National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J. Clin. Oncol.* **33**, 2416–23.
- Eeles, R. A., Olama, A. A., Benlloch, S., Saunders, E. J., Leongamornlert, D. A., Tymrakiewicz, M., Ghousaini, M., Luccarini, C., Dennis, J., Jugurnauth-Little, S., Dadaev, T., Neal, D. E., Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Muir, K., Giles, G. G., Severi, G., Wiklund, F., Gronberg, H., Haiman, C. A., Schumacher, F., Henderson, B. E., Le Marchand, L., Lindstrom, S., Kraft, P., Hunter, D. J., Gapstur, S., Chanock, S. J., Berndt, S. I., Albanes, D., Andriole, G., Schleutker, J., Weischer, M., Canzian, F., Riboli, E., Key, T. J., Travis, R. C., Campa, D., Ingles, S. A., John, E. M., Hayes, R. B., Pharoah, P. D., Pashayan, N., Khaw, K. T., Stanford, J. L., Ostrander, E. A., Signorello, L. B., Thibodeau, S. N., Schaid, D., Maier, C., Vogel, W., Kibel, A. S., Cybulski, C., Lubinski, J., Cannon-Albright, L., Brenner, H., Park, J. Y., Kaneva, R., Batra, J., Spurdle, A. B., Clements, J. A., Teixeira, M. R., Dicks, E., Lee, A., Dunning, A. M., Baynes, C., Conroy, D., Maranian, M. J., Ahmed, S., Govindasami, K., Guy, M., Wilkinson, R. A., Sawyer, E. J., Morgan, A., Dearnaley, D. P., Horwich, A., Huddart, R. A., Khoo, V. S., Parker, C. C., Van As, N. J., Woodhouse, C. J., Thompson, A., Dudderidge, T., Ogden, C., Cooper, C. S., Lophatananon, A., Cox, A., Southey, M. C., Hopper, J. L., English, D. R., Aly, M., Adolfsson, J., Xu, J., Zheng, S. L., Yeager, M., Kaaks, R., Diver, W. R., Gaudet, M. M., Stern, M. C., Corral, R., Joshi, A. D., Shahabi, A., Wahlfors, T., Tammela, T. L., Auvinen, A.,**

- Virtamo, J., Klarskov, P., Nordestgaard, B. G., Roder, M. A., Nielsen, S. F., Bojesen, S. E., Siddiq, A., Fitzgerald, L. M., Kolb, S., Kwon, E. M., Karyadi, D. M., Blot, W. J., Zheng, W., Cai, Q., McDonnell, S. K., Rinckleb, A. E., Drake, B., Colditz, G., Wokolorczyk, D., Stephenson, R. A., Teerlink, C., Muller, H., Rothenbacher, D., Sellers, T. A., Lin, H. Y., Slavov, C., Mitev, V., Lose, F., Srinivasan, S., Maia, S., Paulo, P., Lange, E., Cooney, K. A., Antoniou, A. C., Vincent, D., Bacot, F., Tessier, D. C.; COGS-Cancer Research UK GWAS-ELLIPSE (part of GAME-ON) Initiative; Australian Prostate Cancer Bioresource; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; UK ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) Study Collaborators; PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium, Kote-Jarai, Z., Easton, D. F. (2013). Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat. Genet.* **45**, 385–91, 391e1–2.
- Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L. M. and Kleijnen, J. (2006). Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J. Urol.* **175**, 1605–12.
- Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Amin, M. B., Egevad, L. L. and ISUP Grading Committee (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* **29**, 1228–42.
- Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A. and Grading Committee (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**, 244–52.
- Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., Wiley, K. E., Isaacs, S. D., Johng, D., Wang, Y., Bizon, C., Yan, G., Gielzak, M., Partin, A. W., Shanmugam, V., Izatt, T., Sinari, S., Craig, D. W., Zheng, S. L., Walsh, P. C., Montie, J. E., Xu, J., Carpten, J. D., Isaacs, W. B., Cooney, K. A. (2012). Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl. J. Med.* **366**, 141–9.
- Foster, C., Evans, D. G. R., Eeles, R., Eccles, D., Ashley, S., Brooks, L., Cole, T., Cook, J., Davidson, R., Gregory, H., Mackay, J., Morrison, P. J., Watson, M. (2004). Non-uptake of predictive genetic testing for BRCA1/2 among relatives of known carriers: attributes, cancer worry, and barriers to testing in a multicenter clinical cohort. *Genet. Test.* **8**, 23–9.
- Freedland, S. J., Bañez, L. L., Sun, L. L., Fitzsimons, N. J. and Moul, J. W. (2009). Obese men have higher-grade and larger tumors: an analysis of the duke prostate center database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **12**, 259–63.
- Fulda, K. G. and Lykens, K. (2006). Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective. *J. Med. Ethics* **32**, 143–7.
- Gaff, C. L., Cowan, R., Meiser, B. and Lindeman, G. (2006). Genetic services for men: the preferences of men with a family history of prostate cancer. *Genet. Med.* **8**, 771–8.
- Giri, V. N., Gross, L., Gomella, L. G. and Hyatt, C. (2016). How I Do It: Genetic counseling and genetic testing for inherited prostate cancer. *Can. J. Urol.* **23**, 8247–53.
- Gleason, D. F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. reports* **50**, 125–8.
- Graves, K. D., Peshkin, B. N., Luta, G., Tuong, W. and Schwartz, M. D. (2011). Interest in genetic testing for modest changes in breast cancer risk: implications for SNP testing. *Public Health Genomics* **14**, 178–89.
- Guessous, I., Cullati, S., Fedewa, S. A., Burton-Jeangros, C., Courvoisier, D. S., Manor, O. and Bouchardy, C. (2016). Prostate cancer screening in Switzerland: 20-year trends and socioeconomic disparities. *Prev. Med.* **82**, 83–91.
- Gulati, R., Tsodikov, A., Wever, E. M., Mariotto, A. B., Heijnsdijk, E. A. M., Katcher, J., de Koning, H. J. and Etzioni, R. (2012). The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. *Cancer Causes Control* **23**, 827–35.
- Hall, M. J., Ruth, K. J., Chen, D. Y., Gross, L. M. and Giri, V. N. (2015). Interest in genomic SNP testing for prostate cancer risk: a pilot survey. *Hered. Cancer Clin. Pract.* **13**, 11.
- Han, P. K. J., Moser, R. P. and Klein, W. M. P. (2007). Perceived ambiguity about cancer prevention recommendations: associations with cancer-related perceptions and behaviours in a US population survey. *Health Expect.* **10**, 321–36.
- Haq, R., Van Den Eeden, S. K., Jacobsen, S. J., Caan, B., Avila, C. C., Slezak, J., Sternfeld, B., Loo, R. K. and Quinn, V. P. (2009). Correlates of prostate-specific antigen testing in a large multiethnic cohort. *Am. J. Manag. Care* **15**, 793–9.
- Harris, J. N., Bowen, D. J., Kuniyuki, A., McIntosh, L., FitzGerald, L. M., Ostrander, E. A. and Stanford, J. L. (2009). Interest in genetic testing among affected men from hereditary prostate cancer families and their unaffected male relatives. *Genet. Med.* **11**, 344–55.

- Hebert, J. R., Hurley, T. G., Olendzki, B. C., Teas, J., Ma, Y. and Hampl, J. S. (1998). Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J. Natl. Cancer Inst.* **90**, 1637–47.
- Hemminki, K. (2012). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J. Urol.* **30**, 143–8.
- Hemminki, K., Sundquist, J. and Bermejo, J. L. (2008). How common is familial cancer? *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **19**, 163–7.
- Henneman, L., Vermeulen, E., van El, C. G., Claassen, L., Timmermans, D. R. M. and Cornel, M. C. (2013). Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010. *Eur J Hum Genet* **21**, 793–799.
- Hergan, L., Kashefi, C. and Parsons, J. K. (2007). Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology* **69**, 520–5.
- Herkommer, K., Schmidt, C. and Gschwend, J. E. (2011). [Ten years national research project “familial prostate cancer”: problems in identifying risk families]. *Urologe. A* **50**, 813–20.
- Hjelmberg, J. B., Scheike, T., Holst, K., Skytthe, A., Penney, K. L., Graff, R. E., Pukkala, E., Christensen, K., Adami, H. O., Holm, N. V., Nuttall, E., Hansen, S., Hartman, M., Czene, K., Harris, J. R., Kaprio, J., Mucci, L. A. (2014). The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **23**, 2303–10.
- Holloway, S. M., Bernhard, B., Campbell, H. and Lam, W. W. K. (2008). Uptake of testing for BRCA1/2 mutations in South East Scotland. *Eur. J. Hum. Genet.* **16**, 906–12.
- Hoogendam, A., Buntinx, F. and de Vet, H. C. (1999). The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam. Pract.* **16**, 621–6.
- Hunter, D. J., Khoury, M. J. and Drazen, J. M. (2008). Letting the genome out of the bottle--will we get our wish? *N. Engl. J. Med.* **358**, 105–7.
- Jallinoja, P. and Aro, A. R. (2000). Does knowledge make a difference? The association between knowledge about genes and attitudes toward gene tests. *J. Health Commun.* **5**, 29–39.
- Johns, L. E. and Houlston, R. S. (2003). A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* **91**, 789–94.
- Kalish, L. A., McDougal, W. S. and McKinlay, J. B. (2000). Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* **56**, 803–6.
- Kasparian, N. A., Butow, P. N., Meiser, B. and Mann, G. J. (2008). High- and average-risk individuals' beliefs about, and perceptions of, malignant melanoma: an Australian perspective. *Psychooncology.* **17**, 270–9.
- Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Chan, J. M. and Giovannucci, E. (2011). Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* **305**, 2548–55.
- Kolonel, L. N., Altshuler, D. and Henderson, B. E. (2004). The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat. Rev. Cancer* **4**, 519–27.
- Kopper, L. and Tímár, J. (2005). Genomics of prostate cancer: is there anything to “translate”? *Pathol. Oncol. Res.* **11**, 197–203.
- Kote-Jarai, Z., Leongamornlert, D., Saunders, E., Tymrakiewicz, M., Castro, E., Mahmud, N., Guy, M., Edwards, S., O'Brien, L., Sawyer, E., Hall, A., Wilkinson, R., Dadaev, T., Goh, C., Easton, D., UKGPCS Collaborators, Goldgar, D., Eeles, R. (2011). BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br. J. Cancer* **105**, 1230–4.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L. and Williams, J. B. W. (2003). The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med. Care* **41**, 1284–92.
- Laegsgaard, M. M., Kristensen, A. S. and Mors, O. (2009). Potential consumers' attitudes toward psychiatric genetic research and testing and factors influencing their intentions to test. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* **13**, 57–65.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion, 2016, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am 15.07.2016)
- Leongamornlert, D., Mahmud, N., Tymrakiewicz, M., Saunders, E., Dadaev, T., Castro, E., Goh, C., Govindasami, K., Guy, M., O'Brien, L., Sawyer, E., Hall, A., Wilkinson, R., Easton, D., UKGPCS Collaborators, Goldgar, D., Eeles, R., Kote-Jarai, Z. (2012). Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br. J. Cancer* **106**, 1697–701.
- Lerman, C., Daly, M., Masny, A. and Balshem, A. (1994). Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.* **12**, 843–50.
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A. and Hemminki, K. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of

- cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.* **343**, 78–85.
- Lilja, H.** (1985). A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest.* **76**, 1899-903
- Lindström, S., Schumacher, F. R., Cox, D., Travis, R. C., Albanes, D., Allen, N. E., Andriole, G., Berndt, S. I., Boeing, H., Bueno-de-Mesquita, H. B., Crawford, E. D., Diver, W. R., Gaziano, J. M., Giles, G. G., Giovannucci, E., Gonzalez, C. A., Henderson, B., Hunter, D. J., Johansson, M., Kolonel, L. N., Ma, J., Le Marchand, L., Pala, V., Stampfer, M., Stram, D. O., Thun, M. J., Tjonneland, A., Trichopoulos, D., Virtamo, J., Weinstein, S. J., Willett, W. C., Yeager, M., Hayes, R. B., Severi, G., Haiman, C. A., Chanock, S. J., Kraft, P.** (2012). Common genetic variants in prostate cancer risk prediction--results from the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **21**, 437–44.
- Lynch, H. T., Snyder, C. L., Lynch, J. F., Ghate, S., Narod, S. A. and Gong, G.** (2009). Family information service participation increases the rates of mutation testing among members of families with BRCA1/2 mutations. *Breast J.* **15 Suppl 1**, S20-4.
- Meiser, B., Cowan, R., Costello, A., Giles, G. G., Lindeman, G. J. and Gaff, C. L.** (2007). Prostate cancer screening in men with a family history of prostate cancer: the role of partners in influencing men's screening uptake. *Urology* **70**, 738–42.
- Møller, H., Roswall, N., Van Hemelrijck, M., Larsen, S. B., Cuzick, J., Holmberg, L., Overvad, K. and Tjønneland, A.** (2015). Prostate cancer incidence, clinical stage and survival in relation to obesity: a prospective cohort study in Denmark. *Int. J. cancer* **136**, 1940–7.
- Mottet, N., Bellmunt, J., Briers, E., Bolla, M., Cornford, P., De Santis, M., Henry, A., Joniau, S., Lam, T., Mason, M. D., Matveev, V., Van der Poel, H., Van der Kwast, T. H., Rouvière, O., Wiegel, T. Guidelines Associates: Van den Bergh, R. C. N., Van den Broeck, T., Van Casteren, N. J., Everaerts, W., Marconi, L., Moldovan, P.** (2016). European Association of Urology Pocket Guidelines. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Pocket-Guidelines-2016-complete-file.pdf>
- Moyer, V. A., U.S. Preventive Services Task Force** (2014). Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* **160**, 271-81.
- National Cancer Institute** (2016). Genetics of Prostate Cancer <http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq>. accessed on 27.08.2016
- National Human Genome Research Institute** (2015). Genetic Testing. <https://www.genome.gov/19516567/faq-about-genetic-testing/>. accessed on 07.08.2016
- National Institutes of Health** (2010). Genetic testing: How it is used for healthcare. [https://archives.nih.gov/asites/report/09-09-2019/report.nih.gov/nihfactsheets/Pdfs/GeneticTesting-HowItsUsedForHealthcare\(NHGRI\).pdf](https://archives.nih.gov/asites/report/09-09-2019/report.nih.gov/nihfactsheets/Pdfs/GeneticTesting-HowItsUsedForHealthcare(NHGRI).pdf) accessed on 08.09.2016
- Olsson, S., Andersson, I., Karlberg, I., Bjurstam, N., Frodis, E. and Håkansson, S.** (2000). Implementation of service screening with mammography in Sweden: from pilot study to nationwide programme. *J. Med. Screen.* **7**, 14–8.
- Preinsack, B., Lahnstein, L.-R. and Kassai, K.** (2010). Die Entstehung des Marktes für Personalisierte Genomik (PG). *Direct-to-Consumer Genomtests im Internet Soziale, ethische, und Rechtl. Dimens. Insbes. im Hinblick auf das Gentechnikgesetz* 4–8. https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/6/3/9/CH1053/CMS1344330844620/pg_bericht_prainsack_oktober_2010.pdf. accessed on 13.12.2016
- Rhode, V., Katalinic, A., Wasem, J. und unter Mitarbeit von Aidelsburger, P.,** (2007). Gesundheitsberichterstattung Des Bundes - Heft 36: Prostataerkrankungen (Hrsg: Robert-Koch-Institut). https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3188/20Vo4CXYDBpeQ_34.pdf?sequence=1&isAllowed=y accessed on 10.07.2016
- Ross, L. E., Berkowitz, Z. and Ekwueme, D. U.** (2008). Use of the prostate-specific antigen test among U.S. men: findings from the 2005 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **17**, 636–44.
- Ryan, S., Jenkins, M. A. and Win, A. K.** (2014). Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **23**, 437–49.
- Sanderson, S. C., O'Neill, S. C., Bastian, L. A., Beppler, G. and McBride, C. M.** (2010). What can interest tell us about uptake of genetic testing? Intention and behavior amongst smokers related to patients with lung cancer. *Public Health Genomics* **13**, 116–24.
- Satia, J. A., McRitchie, S., Kupper, L. L. and Halbert, C. H.** (2006). Genetic testing for colon cancer among African-Americans in North Carolina. *Prev. Med. (Baltim).* **42**, 51–59.
- Scales, C. D., Curtis, L. H., Norris, R. D., Schulman, K. A., Dahm, P. and Moul, J. W.** (2007).

- Relationship between body mass index and prostate cancer screening in the United States. *J. Urol.* **177**, 493–8.
- Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L. J., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L. J., Recker, F., Páez, A., Määtänen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Carlsson, S., Villers, A., Rebillard, X., Van der Kwast, T., Kujala, P. M., Blijenberg, B. G., Stenman, U. H., Huber, A., Taari, K., Hakama, M., Moss, S. M., De Koning, H. J., Auvinen, A., ERSPC Investigators.** (2012). Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.* **366**, 981–90.
- Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Määtänen, L., Lilja, H., Denis, L. J., Recker, F., Paez, A., Bangma, C. H., Carlsson, S., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Hakama, M., Stenman, U. H., Kujala, P., Taari, K., Aus, G., Huber, A., Van der Kwast, T. H., Van Schaik, R. H., De Koning, H. J., Moss, S. M., Auvinen, A., ERSPC Investigators.** (2014). Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet (London, England)* **384**, 2027–35.
- Shavers, V. L., Underwood, W. and Moser, R. P.** (2009). Race/ethnicity and the perception of the risk of developing prostate cancer. *Am. J. Prev. Med.* **37**, 64–7.
- Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A.** (2016). Cancer statistics, 2016. *CA. Cancer J. Clin.* **66**, 7–30.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W. and Löwe, B.** (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch. Intern. Med.* **166**, 1092–7.
- Starker, A. and Saß, A.-C.** (2013). [Participation in cancer screening in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz* **56**, 858–67.
- Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B. and Walsh, P. C.** (1990). Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* **17**, 337–47.
- Stocks, T., Hergens, M.-P., Englund, A., Ye, W. and Stattin, P.** (2010). Blood pressure, body size and prostate cancer risk in the Swedish Construction Workers cohort. *Int. J. cancer* **127**, 1660–8.
- Swedish Organised Service Screening Evaluation Group** (2006). Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **15**, 45–51.
- Sweeny, K., Ghane, A., Legg, A. M., Huynh, H. P. and Andrews, S. E.** (2014). Predictors of genetic testing decisions: a systematic review and critique of the literature. *J. Genet. Couns.* **23**, 263–88.
- Szulkin, R., Whittington, T., Eklund, M., Aly, M., Eeles, R. A., Easton, D., Kote-Jarai, Z. S., Amin Al Olama, A., Benlloch, S., Muir, K., Giles, G. G., Southey, M. C., Fitzgerald, L. M., Henderson, B. E., Schumacher, F., Haiman, C. A., Schleutker, J., Wahlfors, T., Tammela, T. L., Nordestgaard, B. G., Key, T. J., Travis, R. C., Neal, D. E., Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Pharoah, P., Pashayan, N., Khaw, K. T., Stanford, J. L., Thibodeau, S. N., McDonnell, S. K., Schaid, D. J., Maier, C., Vogel, W., Luedeke, M., Herkommer, K., Kibel, A. S., Cybulski, C., Lubinski, J., Kluzniak, W., Cannon-Albright, L., Brenner, H., Butterbach, K., Stegmaier, C., Park, J. Y., Sellers, T., Lin, H. Y., Slavov, C., Kaneva, R., Mitev, V., Batra, J., Clements, J. A., Australian Prostate Cancer BioResource, Spurdle, A., Teixeira, M. R., Paulo, P. Maia, S., Pandha, H., Michael, A., Kierzek, A., Practical Consortium, Gronberg, H., Wiklund, F.** (2015). Prediction of individual genetic risk to prostate cancer using a polygenic score. *Prostate* **75**, 1467–74.
- Taylor, S., Treloar, S., Barlow-Stewart, K., Stranger, M. and Otlowski, M.** (2008). Investigating genetic discrimination in Australia: a large-scale survey of clinical genetics clients. *Clin. Genet.* **74**, 20–30.
- Thomas, L.** (2006). *Die Polizei der Gene, Formen und Felder genetischer Diskriminierung.* Campus Verlag.
- Thompson, H. S., Valdimarsdottir, H. B., Jandorf, L. and Redd, W.** (2003). Perceived disadvantages and concerns about abuses of genetic testing for cancer risk: Differences across African American, Latina and Caucasian women. *Patient Educ. Couns.* **51**, 217–227.
- UICC (Union internationale contre le cancer).** (2016). How to use the TNM classification. https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf accessed on 15.12.2016.
- Verband der Ersatzkassen** (2017). Krankenversicherungsschutz der Bevölkerung. https://www.vdek.com/presse/daten/b_versicherte.html. accessed on 14.05.2017
- Vermeulen, E., Henneman, L., van El, C. G. and Cornel, M. C.** (2014). Public attitudes towards preventive genomics and personal interest in genetic testing to prevent disease: a survey study. *Eur. J. Public Health* **24**, 768–75.
- Wallner, L. P., Sarma, A. V., Lieber, M. M., St Sauver, J. L., Jacobson, D. J., McGree, M. E., Gowan, M. E. and Jacobsen, S. J.** (2008). Psychosocial factors associated with an increased frequency of prostate cancer screening in men ages 40 to 79 years: the Olmsted County study. *Cancer*

Epidemiol. Biomarkers Prev. **17**, 3588–92.

- Ware Jr., J. E., Kosinski, M., Keller, SD.** (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* **34**, 220-33.
- Weber, M. F., Cunich, M., Smith, D. P., Salkeld, G., Sitas, F. and O'Connell, D.** (2013). Sociodemographic and health-related predictors of self-reported mammogram, faecal occult blood test and prostate specific antigen test use in a large Australian study. *BMC Public Health* **13**, 429.
- Whittemore, A. S., Kolonel, L. N., Wu, A. H., John, E. M., Gallagher, R. P., Howe, G. R., Burch, J. D., Hankin, J., Dreon, D. M. and West, D. W.** (1995). Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 652–61.
- Wroe, A. L. and Salkovskis, P. M.** (2000). The effects of “non-directive” questioning on an anticipated decision whether to undergo predictive testing for heart disease: an experimental study. *Behav. Res. Ther.* **38**, 389–403.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend bedanken. Als Leiter der urologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar ermöglichte er es mir, im Rahmen eines so großartigen Projektes wie der PROBASE Studie promovieren zu dürfen.

Der größte Dank gilt meiner außerordentlich engagierten Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Kathleen Herkommer. Durch die intensive und persönliche Betreuung mit Hilfe ihrer fachlichen Kompetenz und konstruktiven Kritik gab sie mir die nötige Motivation, meine Doktorarbeit mit viel Freude und Begeisterung fertigzustellen. Sie stand mir bei der Erstellung meiner Dissertation stets zur Seite und unterstützte mich mit vielen Ideen aus ihrer langjährigen Erfahrung in der klinischen Forschung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Andreas Dinkel, der mich als Mentor durchwegs unterstützte. Durch den außerordentlichen Ehrgeiz und seine wissenschaftliche Kompetenz, erwies er sich als große Stütze, bei der Erstellung meiner Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Frau Katharina Selig MSc. aus dem Lehrstuhl für Mathematische Modelle und biologische Systeme der Technischen Universität München, bedanken. Durch ihr fundiertes mathematisches Wissen ermöglichte Sie eine adäquate Aufbereitung und Auswertung meiner Daten und stand mir stets geduldig und hilfsbereit bei statistischen Fragen zur Seite.

Zudem bedanke ich mich ausdrücklich bei den Mitarbeitern der urologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar. Besonders hervorzuheben ist Frau Helga Schulwitz, die einerseits menschlich sehr viel zu unserem ausgezeichneten Arbeitsklima beitrug, als auch stets bei allen Fragen zur Seite stand.

Außerdem danke ich allen Probanden, die sich zur Teilnahme an der PROBASE Studie entschlossen haben. Nur durch ihre Unterstützung, das Vertrauen in unser Projekt und das geduldige Ausfüllen der Fragebögen war es möglich, diese umfangreiche Datenbank zu erstellen und damit auch mein Promotionsthema zu ermöglichen.

Zum Schluss möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie für ihre unermüdliche und bedingungslose Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation, bedanken. Sie gaben mir stets die nötige Motivation und den Rückhalt auf diesem Weg.