

Philipps



Universität
Marburg

LEBENSQUALITÄT IN DER ONKOLOGIE: DIE ROLLE VON BEHANDLUNGSERWARTUNGEN UND LEBENSZIELEN

ANALYSEN ZU EINFLUSSFAKTOREN UND INTERVENTIONSANSÄTZEN

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Anna Pia von Blanckenburg

aus Langenhagen (Hannover)

Marburg an der Lahn, März 2015

Fachbereich Psychologie

der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1080)

als Dissertation am 30.04.2015 angenommen

Erstgutachterin: Jun. Prof. Dr. Yvonne Nestoriuc, Universität Hamburg

Zweitgutachter: Prof. Dr. Winfried Rief, Philipps-Universität Marburg

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2015

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die auf unterschiedlichste Art und Weise zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter Yvonne Nestoriuc danken. Deine Begeisterungsfähigkeit und deine zahlreichen Ideen haben mir immer wieder Motivation und Inspirationen gegeben. Auch wenn „Babypausen“ und ein Ortswechsel in meine Dissertationszeit gefallen sind, konnte ich dich doch jederzeit ansprechen, wenn es nötig war.

Danke an Winfried Rief, der für mich immer ein gerechter, kreativer und humorvoller Leiter der Arbeitsgruppe war.

Auch meiner Projektpartnerin Franziska Schuricht sei gedankt. Was für eine intensive, prägende, verrückte, anstrengende, kreative, auch mal traurige und lehrreiche Zeit. Es war schön, mit dir gemeinsam in das Feld der Psychoonkologie einzutauchen. Danke an Sarah Heisig. Das intensive gegenseitige Austauschen besonders in der zweiten Hälfte meiner Dissertationszeit hätte ich nicht missen wollen!

Ein großer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, in der ich mich über die Jahre letztlich fast schon zuhause fühlte. Insbesondere meinen „Mitbewohnerinnen“ Inga, Franzi, Natalie und Julia danke ich für die vielen gemeinsam geteilten Stunden.

Danke auch an Japhia, Wiebke, David, Johannes, Katharina, Charlotte, Jenny und Holzi sowie an alle anderen lieben Promotions- und AusbildungskollegInnen. Ohne euch wäre es nur halb so schön gewesen.

Ein großer Dank gilt auch unseren studentischen Hilfskräften und Praktikantinnen, die die Studien erst möglich machten und die uns mit so viel Engagement unterstützt haben. Besonderer Dank gilt dabei: Eva, Tobi, Mareile, Miriam, Lina, Nora, Clara, Nelly und Nadine.

Sabine Rehahn-Sommer danke ich für die wundervolle Supervision und Meike Shedden-Mora für den hilfreichen Beistand aus Hamburg.

Auch dem Team vom Brustzentrum des UKGMs, insbesondere Ute-Susann Albert, Birgit Frank-Hahn und Andrea Rost danke ich für die hilfreiche Unterstützung.

Meinen Eltern und dem Rest meiner Familie danke ich für die vielfältige und liebevolle Unterstützung. Ihr wart immer für mich da!

Björn und Kolja, Danke, dass es euch in meinem Leben gibt!

Insbesondere danke ich allen Menschen mit Krebs, die an unseren Studien teilgenommen, unermüdlich alle Fragebögen ausgefüllt und mich an ihren persönlichen Geschichten haben teilhaben lassen. Ich habe unglaublich viel von ihnen lernen können.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Zusammenfassung und Abstract	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Abstract	2
2	Einleitung	4
2.1	Krebs: Inzidenz und Überlebensraten	4
2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	4
2.2.1	Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	5
2.3	Nebenwirkungen und Behandlungserwartungen	10
2.3.1	Nebenwirkungen: Definition und Operationalisierung	10
2.3.2	Nocebo-Effekte	11
2.3.3	Behandlungserwartungen: Definition und Operationalisierung	13
2.3.4	Nebenwirkungsprävention durch die Modifikation von Erwartungen.....	14
2.4	Lebensziele und Lebenszielanpassung.....	16
2.4.1	Lebensziele: Definition und Operationalisierung	16
2.4.2	Lebensziele in der Onkologie.....	16
2.4.3	Modelle der Lebenszielanpassung	17
2.4.4	Lebenszielinterventionen in der Rehabilitation.....	19
3	Darstellung des Dissertationsvorhabens.....	20
3.1	Relevanz und Herleitung der Fragestellungen	20
3.2	Zielsetzungen und Fragestellungen des Dissertationsvorhabens.....	21
4	Zusammenfassung der Studien	23
4.1	Studie I: Erwartungs-Effekte	23
4.2	Studie II: Erwartungsoptimierung.....	26
4.3	Studie III: Fallberichte zur Erwartungsoptimierung	28
4.4	Studie IV: Lebensziele.....	31
5	Zusammenfassende Diskussion und Ausblick.....	33
5.1	Einschränkungen.....	33
5.2	Vorzüge.....	35
5.3	Implikationen für die Forschung	35
5.4	Klinische Implikationen.....	37
5.5	Schlussfolgerung	38
6	Literatur	39

7	Appendix.....	52
7.1	Studie I: Erwartungs-Effekte.....	53
7.2	Studie II: Erwartungsoptimierung.....	76
7.3	Studie III: Fallberichte zur Erwartungsoptimierung.....	87
7.4	Studie IV: Lebensziele.....	97
8	Publikationen.....	106
9	Erklärung.....	109

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Revidiertes Wilson und Cleary Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Ferrans und Kollegen (2005).	6
Abbildung 2. Schematische Darstellung der Strategien des Dualen Prozess-Modells nach Brandstädter und Kollegen (Conrad, Doering, Rief, & Exner, 2010).....	18
Abbildung 3. Fragestellungen der Dissertation im Kontext des revidierten Wilson und Cleary Modells der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Ferrans und Kollegen (2005).	22

1 ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT

1.1 Zusammenfassung

Durch verbesserte medizinische Behandlungen steigt die Lebenserwartung onkologischer Patienten¹ – die Erhaltung der Lebensqualität über den Erkrankungs- und Behandlungszeitraum hinweg ist daher von zentraler Bedeutung. Ziel dieser Dissertation ist es, zum Einen den Einfluss zweier Prädiktoren (Behandlungserwartungen und Lebensziele) auf verschiedene Ebenen der Lebensqualität bei onkologischen Patienten zu untersuchen und zum Anderen einen Interventionsansatz zur Steigerung der Lebensqualität zu entwickeln.

In der Forschung hat sich gezeigt, dass Behandlungserwartungen von Patienten im Rahmen einer Chemotherapie das tatsächliche Eintreten von Nebenwirkungen beeinflussen und zu einer niedrigeren Lebensqualität führen. Über die Hälfte der Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs bricht die Behandlung mit einer antihormonellen Therapie innerhalb des indizierten Behandlungszeitraums ab, da sie unter Nebenwirkungen und einer reduzierten Lebensqualität leiden. Studie I untersucht, ob und in welchem Rahmen bei dieser Population Erwartungs-Effekte auftreten. Bei den 107 beziehungsweise 88 analysierten Patientinnen mit Brustkrebs zeigte sich, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen und die Lebensqualität nach drei Monaten und nach zwei Jahren Medikamenteneinnahme durch individuelle Patientenerwartungen vorhergesagt werden konnten. Hierbei wurde in multivariaten Modellen für relevante medizinische und psychologische Variablen kontrolliert.

Aufbauend auf den Ergebnissen von Studie I untersuchen Studie II und III, ob ein Nebenwirkungs-Präventionsprogramm (**Antihormonelle Therapie Erfolgreich Meistern -ATEM**) dazu beitragen kann, Erwartungen zu optimieren und hierdurch den Behandlungsverlauf positiv zu beeinflussen. In Studie II werden das Studiendesign, die psychologische Intervention sowie die Forschungsinstrumente zur Überprüfung der Effektivität von ATEM vorgestellt. 184 Patientinnen mit Brustkrebs erhalten zu Beginn der antihormonellen Therapie entweder das Nebenwirkungs-Präventionsprogramm, eine medizinische Standardbehandlung oder eine rein supportive Intervention. Primäre Outcomes sind die Beschwerden und die Lebensqualität der Patientinnen nach drei und sechs Monaten. In Studie III wird anhand zweier Fallbeispiele das konkrete psychologische Vorgehen verdeutlicht und diskutiert. Die Ergebnisse deuten auf die generelle Umsetzbarkeit des

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden bei gemischten Populationen die männliche Form Patienten verwendet. Bei Populationen, die nur aus Frauen bestehen, wird die weibliche Form Patientinnen verwendet.

Programms hin und liefern erste narrative Hinweise für die Wirksamkeit. Allerdings kann die Effektivität des Interventionsansatzes erst mit den Hauptauswertungen beantwortet werden.

Da insbesondere Lebensziele durch eine Krebsdiagnose bedroht werden können, beschäftigt sich Studie IV mit der Frage, ob die Anpassung von Lebenszielen an die Erkrankung einen Einflussfaktor für die globale Lebensqualität bei onkologischen Patienten darstellt. Hierzu wurden 86 Krebspatienten in einem Rehabilitations-Setting untersucht. Es zeigte sich, dass das Erreichen von Lebenszielen, aber auch das Aufgeben von unerreichbaren Zielen mit einer erhöhten globalen Lebensqualität zusammenhängt. Veränderungen in der Lebensqualität lassen sich durch Anpassungsprozesse in den Lebenszielen besser erklären als durch medizinische oder soziodemografische Faktoren.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Studienergebnisse für folgende Aussagen: 1. Negative Behandlungserwartungen beeinflussen das Auftreten von Nebenwirkungen und vermindern die Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs. 2. Die Optimierung von Behandlungserwartungen könnte einen sinnvollen Interventionsansatz darstellen, um die Belastung durch Nebenwirkungen zu minimieren und die Lebensqualität zu steigern. 3. Die Anpassung von Lebenszielen an die Krebserkrankung hängt mit der globalen Lebensqualität zusammen und sollte daher im psychoonkologischen Kontext berücksichtigt werden. Zusammengefasst liefert die Dissertation Ansatzpunkte, die zu einer verbesserten psychoonkologischen Versorgung beitragen könnten.

1.2 Abstract

Due to advanced medical care the life expectancy of oncological patients increases, therefore maintaining and enhancing their quality of life is of high importance. This dissertation has two main purposes. The first aim is to analyze the influence of two predictors (treatment expectations and life goals) on different levels of oncological patients' quality of life. The second aim is to develop an intervention program to enhance quality of life.

Treatment expectations can influence the occurrence of side effects hence influencing quality of life during medication intake. More than half of the patients with breast cancer discontinue their treatment with endocrine therapy during the indicated treatment period because they suffer from side effects and a reduced quality of life. Study I evaluated the role of patients' expectations on side effects and quality of life in this patient population. After three months and two years of medication, in 107 and 88 patients, respectively, pre-treatment expectations significantly predicted

long-term side effects and quality of life in multivariate models controlling for relevant medical and psychological variables.

Building on the results of study I, study II and study III examine if the psychological **Side Effect Prevention Program (SEPT)** can contribute to an optimized treatment through the modification of expectations. Study II presents the study design, the psychological intervention and the measurements in order to evaluate the effects of SEPT. In a randomized controlled trial, 184 female breast cancer patients are assigned to receive either SEPT, standard medical care or a supportive intervention at the start of adjuvant endocrine treatment. Side effects and quality of life three months after the start of endocrine therapy serve as primary outcomes. Study III describes the concrete psychological interventions illustrated by two case reports. While the results support a general feasibility and provide narrative evidence of the success of the program, the effectiveness still has to be proved in the main analysis.

Life goals can be threatened by the diagnosis of cancer. Study IV analyses the influence of life goal adjustment on global quality of life. 86 oncological patients were assessed during rehabilitation. Results show that making more progress in accomplishing attainable life goals and disengaging from probably unattainable goals are associated with higher global quality of life. Cancer patients' perceived global quality of life might be better explained through life goal adjustment processes than through clinical or sociodemographic factors.

Altogether the results of this dissertation indicate that negative pre-treatment expectations increase the risk of side effects and a reduced quality of life in breast cancer patients. Furthermore, optimizing individual expectations might be a promising strategy to improve side effect burden and quality of life during longer-term drug intake. Life goal adjustment is associated with the global quality of life and should be included in rehabilitation programs. Taken together the results presented in this dissertation could help to improve the health care of oncological patients.

2 EINLEITUNG

2.1 Krebs: Inzidenz und Überlebensraten

Im Jahr 2010 erkrankten in Deutschland 252.390 Männer und 224.910 Frauen an Krebs (RKI, 2013). Eine bessere Diagnostik und bessere Behandlungsmöglichkeiten verringerten die Mortalitätsraten der Krebspatienten in den letzten Jahrzehnten deutlich. So steigerte sich die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate in Deutschland über alle Krebsarten hinweg bei Männern von 38% in den 1980er Jahren auf 61% im Jahr 2010 und bei Frauen von 50% auf 67% (RKI, 2013). Damit rückt neben der medizinischen Behandlung vor allem die Erhaltung und Steigerung der Lebensqualität dieser Patienten in den Fokus des deutschen Gesundheitssystems. Die Analyse von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei Krebspatienten sowie die Entwicklung und Evaluation einer Intervention zur Steigerung der Lebensqualität sind darum Inhalt der vorliegenden Dissertation.

Die höchste Inzidenz aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland betrifft mit Abstand die Brustdrüse (31% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2010). Vor dem Hintergrund aktueller Statistiken zur Inzidenz erkrankt ungefähr jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei dieser Patientengruppe ist hoch, sie liegt inzwischen bei 87% (RKI, 2013). Aufgrund der hohen Überlebensrate bei gleichzeitig hoher Inzidenz ist diese Population besonders bedeutsam und soll in dieser Arbeit einen speziellen Fokus erhalten.

2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Seit vielen Jahrzehnten gilt die Lebensqualität als ein wesentliches Outcome-Maß im Bereich der Gesundheitsversorgung und ist eines der Kernziele der Patientenversorgung in der Onkologie. Der Begriff Lebensqualität beschreibt ein breites Konstrukt, für welches keine einheitliche Definition existiert, sondern Maße wie den Gesundheitsstatus, körperliche Symptome, den physischen Funktionsstatus, Lebenszufriedenheit, Glück, aber auch den Lebensstandard oder konkrete Maße wie den Zugang zu Bildung und Transportmöglichkeiten mit einschließen kann (Ferrans, 2005). Der Versuch, den Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ einzuführen, der die Lebensqualität beschreiben soll, welche durch die Krankheit und ihre Behandlung beeinflusst wird, hat nicht zur Homogenisierung der Begrifflichkeiten beigetragen (Fayers & Machin, 2007). Vielmehr ist der Übergang zwischen der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ und „nicht-gesundheitsbezogener Lebensqualität“ fließend, da die meisten Lebensbereiche durch Gesundheit

beziehungsweise durch (chronische) Krankheiten beeinflusst werden können. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff Lebensqualität verwendet, der sich hier auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche durch die Krankheit Krebs und ihre Behandlung beeinflusst wird, bezieht. Die Begriffsbestimmung durch die Weltgesundheitsorganisation lautet: „*Quality of life is defined as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment*“.(WHOQOL-Group, 1993). Somit wird deutlich, dass Lebensqualität das subjektive Erleben eines Menschen beschreibt und verschiedene Komponenten und Lebensbereiche einschließt.

2.2.1 Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zum besseren Verständnis des multidimensionalen Konstrukts orientiert sich die Lebensqualitäts-Forschung an einer Vielzahl von konzeptuellen Modellen. Eines der am häufigsten verwendeten und überprüften Modelle wurde von Wilson und Cleary erstellt (Bakas et al., 2012; Sousa & Kwok, 2006; Wilson & Cleary, 1995) und unter anderem bei onkologischen Patienten eingesetzt (Wettergren, Bjorkholm, Axdorph, & Langius-Eklof, 2004). Das konzeptuelle Modell von Wilson und Cleary integriert eine biomedizinische Sicht und einen sozialwissenschaftlichen Ansatz. Es beschreibt fünf Bereiche der Lebensqualität, die von biologischen Variablen bis zur globalen Lebensqualität reichen (siehe Abbildung 1). Weiterhin geht das Modell von Einflüssen des Individuums und der Umwelt auf die verschiedenen Bereiche aus. Die Autoren betonen jedoch, dass auch reziproke Verbindungen denkbar sind und dass das Nicht-Vorhandensein von Pfeilen nicht ausschließt, dass neben den gekennzeichneten Pfaden auch andere Beziehungen bestehen können. In ihrer Weiterentwicklung des Modells haben Ferrans und ihre Kollegen die Charakteristika der einzelnen Bereiche spezifiziert (Ferrans, Zerwic, Wilbur, & Larson, 2005). Für einen genaueren Überblick siehe Ferrans, Zerwic et al. (2005). Die einzelnen Bereiche werden im Folgenden kurz dargestellt und beispielhaft auf onkologische Patienten übertragen.

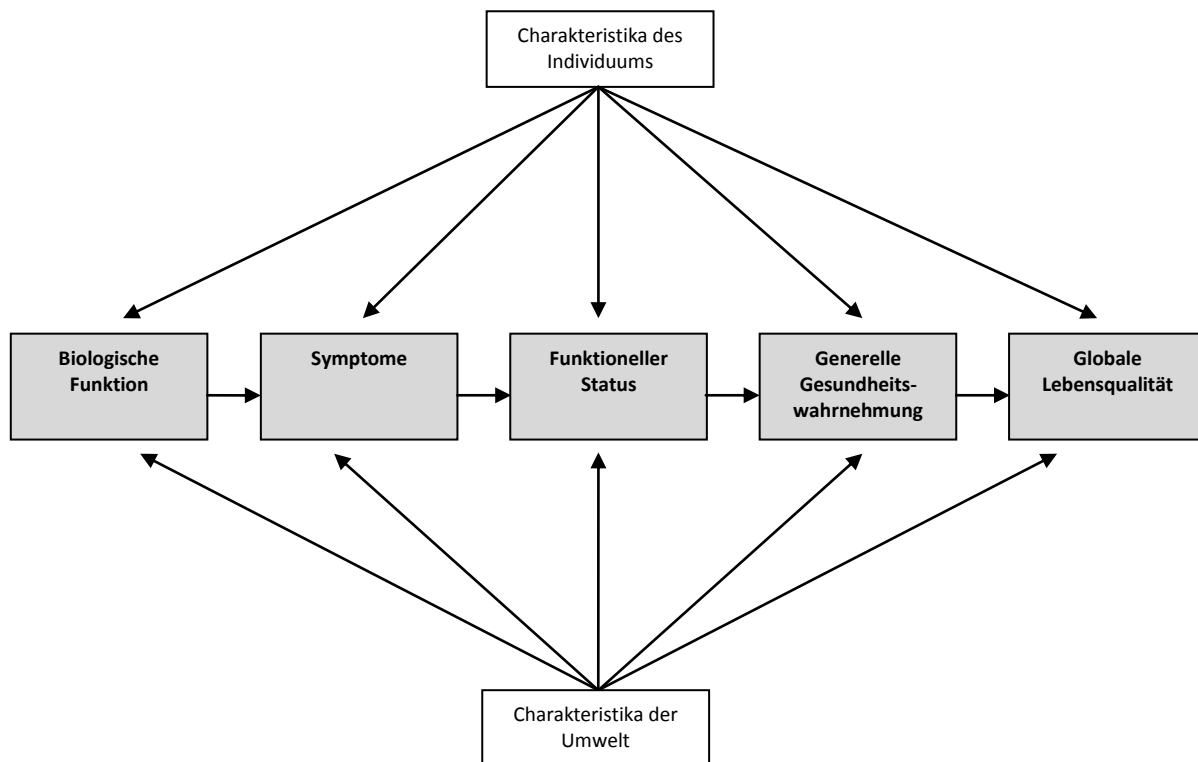


Abbildung 1. Revidiertes Wilson und Cleary Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Ferrans und Kollegen (2005).

Als Charakteristika der Umwelt werden interpersonelle oder soziale Einflüsse durch beispielsweise Familie, Freunde oder Angebote aus dem Gesundheitswesen bezeichnet. Somit fallen unter diese Kategorie auch Kontakte mit medizinischem Personal oder psychologische Interventionen, wie sie in onkologischen Behandlungsleitlinien beschrieben und in onkologischen Zentren angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2014). Obwohl in den letzten Jahrzehnten gerade im Bereich Brustkrebs viele Weiterentwicklungen stattgefunden haben, fehlen noch immer flexible, individualisierbare psychosoziale Interventionsmöglichkeiten, die vor allem auf den Umgang mit Nebenwirkungen eingehen, von nonpharmakologischer psychoedukativer Natur sind und auch eine Kommunikation zwischen Patientinnen und medizinischem Personal berücksichtigen (Fallowfield & Jenkins, 2015). In dieser Dissertation soll ein solches Programm vorgestellt werden (Studie II: „Erwartungsoptimierung“ und Studie III: „Fallbeispiele“).

Charakteristika des Individuums werden kategorisiert als demografische, entwicklungsorientierte, psychologische und biologische Faktoren. Hierbei sind demografische

Faktoren wie das Alter oder der Familienstand und biologische Faktoren wie der Body Mass Index und die genetische Disposition oftmals eher statisch, während psychologische Faktoren wie Einstellungen, Wissen, Ziele und Werte, oder Emotionen sich oft als eher dynamisch darstellen. Für viele onkologische Patienten stellt die Krebs-Diagnose und zugehörige Behandlung eine große Herausforderung dar, die durch zahlreiche psychologische Faktoren beeinflusst wird. Da diese veränderbar sind und hier mittels Interventionen angesetzt werden kann, sollten Studien zu psychologischen Einflussfaktoren auf die Lebensqualität einen hohen Stellenwert in der Forschung einnehmen. Aus diesem Grund untersucht die vorliegende Arbeit im ersten und vierten Artikel zwei psychologische Einflussfaktoren (Behandlungserwartungen, Lebensziele).

Als biologische Funktion werden Prozesse auf der molekularen, zellulären und organischen Ebene betrachtet. Diese können sowohl durch individuelle als auch durch Umwelt-Faktoren sowie durch das Zusammenspiel beider beeinflusst werden. Bei Frauen mit Brustkrebs kann beispielsweise eine genetische Disposition vorliegen, es aber erst durch den Einfluss bestimmter Umweltfaktoren zum Ausbruch der Erkrankung gekommen sein (Feero, Guttmacher, & Collins, 2010).

Symptome definieren Wilson und Cleary als "a patient's perception of an abnormal physical, emotional, or cognitive state" (Wilson & Cleary, 1995), womit Symptome sowohl körperlicher als auch psychischer Natur sein können. In der Onkologie können Symptome durch den Krebs selber oder als Nebenwirkungen der Krebstherapie auftreten. Dass die Lebensqualität durch krankheitsspezifische Symptome eines Tumors eingeschränkt wird, ist oftmals in späteren Phasen relevant, wenn ein Primärtumor beispielsweise gestreut hat, oder sich in einem weit fortgeschrittenen Stadium befindet (Cramarossa et al., 2013; Zimmermann et al., 2011). In der Primärbehandlung stellt meist die Therapie eine gravierende Einschränkung für die Lebensqualität dar (Mols, Vingerhoets, Coebergh, & van de Poll-Franse, 2005; Montazeri, 2008). Dies gilt auch für die antihormonelle Therapie (AHT) bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs: Obwohl das Rezidiv-Risiko und die Sterblichkeit langfristig deutlich gesenkt wird (Dowsett et al., 2010; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005), bricht die Hälfte der Patientinnen die Behandlung innerhalb des indizierten Einnahmezeitraums ab (Chlebowski & Geller, 2006; Partridge et al., 2008; Ziller et al., 2009). Der Hauptgrund hierfür liegt in der Belastung durch Nebenwirkungen (Cella & Fallowfield, 2008; Cella et al., 2006). Das Auftreten, die Bewertung und die Interpretation von Nebenwirkungen kann durch individuelle Faktoren wie beispielsweise Wissen, Behandlungserwartungen, Angst, Depression und Symptom Amplifikation beeinflusst sein. Aber auch Umwelteinflüsse wie die Kommunikation mit medizinischem Personal können eine Rolle

spielen (Barsky, Saintfort, Rogers, & Borus, 2002; Ferrans et al., 2005). Näheres hierzu sowie zur Erfassung von Symptomen ist im Abschnitt 2.3.1 Nebenwirkungen beschrieben. Obwohl die AHT die weltweit am meisten verschriebene Krebsbehandlung darstellt (Burstein et al., 2014), gibt es überraschenderweise bisher wenig Forschung zu veränderbaren Einflussfaktoren auf die Nebenwirkungsentwicklung bei dieser Therapieform. Der Hauptfokus dieser Dissertation liegt darum auf diesem Thema (Artikel I-III).

Die Ebene des Funktionellen Status wird durch Wilson und Cleary definiert als „the ability to perform tasks in multiple domains as physical function, social function, role function, and psychological function“ (Wilson & Cleary, 1995). Im Feld der Onkologie wird der Funktionelle Status oftmals aufgeteilt in die Bereiche Physische Funktionalität, Rollenfunktion, Emotionale Funktionalität, Kognitive Funktionalität und Soziale Funktionalität und mit dem krebsspezifischen Instrument European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) erhoben (Aaronson et al., 1993; Waldmann, Pritzkeleit, Raspe, & Katalinic, 2007). Hinz und seine Kollegen schlagen vor, einen Gesamt-Funktionalitäts-Index über alle diese Bereiche zu bilden (Hinz et al., 2012). Bisherige Forschung in der Onkologie bestätigt Wilson und Clearys Modell insofern, als dass vor allem Symptome einen Einfluss auf den Funktionellen Status haben (Ferreira et al., 2008) und sich die verschiedenen Bereiche der Funktionalität auf die nächsten Ebenen der generellen Gesundheitswahrnehmung und die globale Lebensqualität auswirken (Cramarossa et al., 2013; Den Oudsten, De Vries, Van der Steeg, Roukema, & Van Heck, 2009). Bezüglich veränderbarer Umweltfaktoren scheint die Kommunikation zwischen Patientinnen mit Brustkrebs und medizinischem Personal wichtig zu sein (Engel et al., 2003), bei psychologischen Faktoren zeigen sich vor allem Depression und Angst, aber auch Krankheitswahrnehmungen als relevant (Mols et al., 2005; Montazeri, 2008; Rozema, Völlink, & Lechner, 2009). Die Rolle von Behandlungserwartungen für den funktionellen Status und die Auswirkungen einer Erwartungsoptimierung wurden bisher noch nicht nähergehend untersucht. In den ersten drei Artikeln dieser Arbeit wird sich deshalb unter anderem mit diesem Bereich beschäftigt.

Die Ebene der Generellen Gesundheitswahrnehmung wird von Ferrans und Kollegen beschrieben als „this component is a synthesis of all the various aspects of health in an overall evaluation“ (Ferrans et al., 2005). Er integriert damit als ein globales Maß alle vorherigen Lebensqualitätsbereiche, die in dem Modell genannt werden.

Die Globale Lebensqualität definiert „as subjective well-being related to how happy or satisfied someone is with life as a whole“ (Wilson & Cleary, 1995) ist die letzte und globalste Komponente im Modell. Studien mit Brustkrebspatientinnen und Patienten mit Krebs in einem weit

fortgeschrittenen Stadium zeigen, dass Faktoren wie der funktionale Status, aber auch psychologische Faktoren wie Depression mit den globalen Lebensqualitätseinschätzungen assoziiert sind (Andritsch, Dietmaier, Hofmann, Zloklikovits, & Samonigg, 2007; Beijer, Kempen, Pijls-Johannesma, de Graeff, & Dagnelie, 2008; Cramarossa et al., 2013; Den Oudsten et al., 2009). Allerdings zeigt sich die globale Einschätzung der Lebensqualität anfällig für den Response Shift. Dieser wird unter anderem auf eine Veränderung von internen Standards, Werten und Konzepten als ein Resultat von einschneidenden Lebensereignissen, wie eine Krebsdiagnose zurückgeführt (Sprangers & Schwartz, 1999a, 1999b) (siehe auch Abschnitt 2.4.3. Modelle der Lebenszielanpassung). Somit könnte eine Veränderung in den Fragebogen-Werten zur Messung der Lebensqualität nicht auf eine wirkliche Veränderung dieser zurückzuführen sein, sondern lediglich auf eine Veränderung der Werte und Ziele einer Person. Um diesem Problem beizukommen und globale Lebensqualitätseinschätzungen besser verstehen und erklären zu können, wird von Wilson und Cleary sowie Ferrans und Kollegen gefordert, den Zusammenhang von Präferenzen und Werten (damit auch Lebenszielen als erreichbaren Endpunkt der Werte, siehe Abschnitt 2.4. Lebensziele) und der globalen Lebensqualität in zukünftiger Forschung empirisch zu überprüfen (Ferrans et al., 2005; Wilson & Cleary, 1995). Diesen Forderungen soll in der vorliegenden Arbeit in Studie IV: „Lebensziele“ nachgekommen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Wilson und Cleary Modell beziehungsweise das überarbeitete Modell von Ferrans und Kollegen für die Forschung mit onkologischen Patienten als hilfreiche Rahmenstruktur dienen kann, um eine theoretische Einordnung zu ermöglichen (Bakas et al., 2012). Diese Dissertation fokussiert sich auf die Analyse der zwei psychologischen Einflussfaktoren Behandlungserwartungen und Lebensziele (Charakteristika des Individuums) auf vier verschiedene Ebenen der Lebensqualität (Symptome/Nebenwirkungen, Funktioneller Status, Generelle Gesundheitswahrnehmung und globale Lebensqualität). Außerdem wird ein Interventionsprogramm (Charakteristikum der Umwelt) vorgestellt, welches die Optimierung des psychologischen Einflussfaktors Behandlungserwartungen zum Ziel hat. Siehe auch Abbildung 3. Fragestellungen der Dissertation im Kontext des revidierten Wilson und Cleary Modells der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Ferrans und Kollegen (2005).

2.3 Nebenwirkungen und Behandlungserwartungen

2.3.1 Nebenwirkungen: Definition und Operationalisierung

Nebenwirkungen („side effects“) werden üblicherweise definiert als „an action of a drug other than the one for which it is being used“ (Barsky et al., 2002). Theoretisch können Nebenwirkungen sowohl positiv und nutzbringend als auch negativ und schädlich sein (Barsky et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit wird bei dem Begriff Nebenwirkungen von negativen unerwünschten Wirkungen ausgegangen.

Nebenwirkungen lassen sich in spezifische und unspezifische Nebenwirkungen unterteilen. Hierbei sind spezifische Nebenwirkungen solche, die sich durch die pharmakologische Wirkung eines Medikamentes erklären lassen, damit vor allem von der Dosierung des Medikamentes abhängen und vorhersagbar erscheinen. Unspezifische Nebenwirkungen hingegen lassen sich nicht direkt auf die pharmakologische Wirkweise des Medikamentes zurückführen (Barsky et al., 2002). Vielmehr spielen bei der Entwicklung von unspezifischen Nebenwirkungen individuelle und kontextbezogene Faktoren eine Rolle. Auf diese möglichen Einflussfaktoren wird im nächsten Abschnitt 2.3.2 Nocebo-Effekte eingegangen.

Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgt sowohl über Fremdratings, z.B. durch medizinisches Personal als auch über Selbstberichte sowohl durch die Vorgabe einer Liste zum Auswählen von möglichen Nebenwirkungen als auch durch eine offene Abfrage, ob und welche Nebenwirkungen aufgetreten sind. Eine standardisierte Möglichkeit Nebenwirkungen zu erfassen, stellt das Selbstreport-Instrument „General Assessment of Side Effects –Gase“ (Rief et al., 2011; Rief, Glombiewski, & Barsky, 2009) dar. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse zeigt, dass Nebenwirkungen in der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs oft nicht adäquat berichtet werden (Vera-Badillo, Shapiro, Ocana, Amir, & Tannock, 2013). Somit ist eine angemessene patientenzentrierte Erfassung von Nebenwirkungen und das Berichten hierüber essentiell (Basch, 2010; Basch, Bennett, & Pietanza, 2011). Dem soll in Studie I: „Erwartungs-Effekte“ nachgekommen werden.

2.3.2 Nocebo-Effekte

Der Nocebo-Effekt (lat. „ich werde schaden“) gilt als der „böse Zwilling“ des Placebo-Effekts (lat. „ich werde gefallen“). Nocebo-Effekte werden definiert als: „the development of negative effects that are attributed to a medication, albeit the drug itself does not cause the provocations of these symptoms“ (Enck, Bingel, Schedlowski, & Rief, 2013). Hahn beschreibt Nocebo-Effekte als: „the causation of sickness (or death) by expectations of sickness (or death) and by associated emotional states“ (Hahn, 1997). Colloca und Miller unterscheiden weiterhin zwischen dem Nocebo-Effekt als auftretendes negatives Ereignis und der Nocebo Response, welche die assoziierten inneren Prozesse, die durch Erwartungen hervorgerufen werden, beschreibt (Colloca & Miller, 2011a).

Gerade in klinischen Placebo-kontrollierten Studien lassen sich deutliche Hinweise auf Nocebo-Effekte finden. So berichten Patienten, die keine aktiven Pharmaka sondern Placebos einnehmen, von der Entwicklung von Nebenwirkungen (Rief, Avorn, & Barsky, 2006). Diese Effekte zeigen sich in klinischen Studien zur Behandlung unterschiedlicher medizinischer Krankheitsbilder wie Parkinson (Stathis, Smpiliris, Konitsiotis, & Mitsikostas, 2013), Kopfschmerzen (Mitsikostas, 2012) oder Depression (Mitsikostas, Mantonakis, & Chalarakis, 2014). In der Behandlung von Fibromyalgiepatienten lag die Rate der Patienten, die die Einnahme des Placebos aufgrund der Nebenwirkungen beendeten bei fast 10% (Häuser, Bartram, Bartram-Wunn, & Tolle, 2012), in der Behandlung von Depression war die Abbruchrate in der Placebogruppe genauso hoch wie in der Verumgruppe (Rief, Nestoriuc, et al., 2009). Weiterhin zeigen Überblicksarbeiten, dass die Nebenwirkungsprofile aus den Placebo-Armen zur Behandlung von Migräne oder Depression denen der jeweils zugeordneten aktiven Pharmaka entsprachen (Amanzio, Corazzini, Vase, & Benedetti, 2009; Shedden-Mora, Nestoriuc, & Rief, 2011). Auch in der Onkologie entwickelten fast drei Viertel der Patienten in einer klinischen Studie zur Behandlung von Fatigue aus der Placebogruppe Nebenwirkungen, die auf Nocebo-Effekte hindeuten (de la Cruz, Hui, Parsons, & Bruera, 2010). Diese Ergebnisse werden in einer Überblicksarbeit von Chvetzoff und Tannock bestätigt, die zeigte, dass 10-60% der onkologischen Patienten, die Placebos erhielten, Nebenwirkungen entwickelten (Chvetzoff & Tannock, 2003). Bei Brustkrebspatientinnen, die eine AHT einnahmen, entsprachen die Nebenwirkungsprofile in der Placebogruppe in starkem Maße denen aus der Verumgruppe (Whelan et al., 2005).

Nocebo-ähnliche Effekte sind auch bei der Einnahme von aktiven Medikamenten bedeutsam und von hoher klinischer Relevanz (Barsky et al., 2002; Bingel, 2014a; Faasse & Petrie, 2013; Garg, 2011). Männliche Patienten mit Prostatahyperplasie, die über sexuelle Nebenwirkungen aufgeklärt wurden, entwickelten diese fast dreimal so häufig wie Patienten, die keine Informationen

über sexuelle Nebenwirkungen erhielten (Mondaini et al., 2007). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Erwartungen eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Nebenwirkungen darstellen. Hierfür lassen sich weitere Belege finden, beispielweise bei Arthritis-Patienten, bei denen höhere Erwartungen die Entwicklung unspezifischer Nebenwirkungen vorhersagten (Nestoriuc, Orav, Liang, Horne, & Barsky, 2010). Gerade in der Krebsbehandlung sind solche Erwartungs-Effekte hoch relevant, da die Behandlungen oft schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich bringen können und sich häufig über einen langen Zeitraum hinziehen. Meta-Analysen zeigen deutliche Erwartungs-Effekte, wie das verstärkte Auftreten von Übelkeit als Nebenwirkung der Chemotherapie, wenn diese stärker erwartet wurde (Colagiuri & Zachariae, 2010). Zusammenhänge zwischen Erwartungen und Nebenwirkungen in der Krebstherapie wurden auch für Schmerz ($r=0.58$), Fatigue ($r=0.46$) und Erbrechen ($r=0.19$) gefunden (Sohl, Schnur, & Montgomery, 2009). In derselben Meta-Analyse wird deutlich, dass die Zusammenhänge besonders stark sind, wenn die Patienten vorherige Erfahrungen mit unerwünschten Wirkungen gemacht haben. Untersuchungen zum Einfluss von Erwartungen auf die Entwicklung von Nebenwirkungen bei der Behandlung mit einer AHT stehen noch aus.

Neben Erwartungen scheinen auch Lernen (z.B. durch Konditionierung) und Angst Mechanismen in der Entwicklung von Nocebo-Effekten darzustellen (Benedetti, Lanotte, Lopiano, & Colloca, 2007), wobei das Lernen eine eher untergeordnete Rolle einzunehmen scheint (Colloca, Sigaud, & Benedetti, 2008). Weitere Komponenten in der Entwicklung von Nocebo-Effekten scheinen die Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus auf bestimmte Körperereignisse und die Missattribution von vorher existierenden Symptomen auf das Medikament zu sein (Barsky et al., 2002; Faasse & Petrie, 2013). Auch hohe Depressionswerte sowie das Bestehen vieler körperlicher Symptome vor Beginn der Medikamenteneinnahme scheinen für die Entstehung von Nebenwirkungen von Relevanz zu sein, wie Untersuchungen u.a. bei Patientinnen mit Brustkrebs zeigten (Cameron, Leventhal, & Love, 1998; Liu et al., 2009; Petrie, Moss-Morris, Grey, & Shaw, 2004). Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor scheint die Beziehung und Kommunikation zwischen Arzt und Patient darzustellen, wobei die Art der Informationsvergabe (z.B. mit positiven oder negativen Formulierungen) zentral scheint (Colloca & Finniss, 2012; Varelmann, Pancaro, Cappiello, & Camann, 2010).

2.3.3 Behandlungserwartungen: Definition und Operationalisierung

Im Rahmen des Nocebo-Konzepts werden Behandlungserwartungen als ein psychologischer Einflussfaktor der Symptomebene und der funktionellen Ebene der Lebensqualität untersucht. Behandlungsbezogene Erwartungen finden sich in einer Vielzahl von Theorien wieder und umfassen unterschiedliche Konzepte. Sie können enger gefasst sein auf die Entwicklung bestimmter Nebenwirkungen oder genereller auf eine allgemeine Wirksamkeit der Behandlung, und sie können die Selbstwirksamkeit in der Bewältigung von Krankheit und Behandlung (Coping) betreffen.

In seiner Response-Expectancy-Theorie definiert Kirsch Reaktionserwartungen (eng. response expectancy) als Erwartungen bezüglich der eigenen non-volitionalen Reaktionen als automatisch stattfindende Prozesse (Kirsch, 1985, 1997). Kirsch weist darauf hin, dass Reaktionserwartungen wie beispielsweise die Erwartung, dass die Behandlung schmerzen wird, das Auftreten dieser Reaktion (das tatsächliche Auftreten von Schmerz) antizipieren kann und sich damit selbst bestätigt. Somit sind Reaktionserwartungen als eine spezifische Form der behandlungsbezogenen Erwartungen für die Nocebo-Forschung von hoher Relevanz (Colloca & Miller, 2011b; Roscoe et al., 2006). In der Onkologie ist der Zusammenhang zwischen Reaktionserwartungen (z.B. der Erwartung von Übelkeit) und der tatsächlich Reaktion (Übelkeit) bezüglich der Behandlung mit einer Chemotherapie gut untersucht (Colagiuri & Zachariae, 2010; Roscoe et al., 2006; Sohl et al., 2009). Die vorliegende Dissertation möchte mittels der Studie I: „Erwartungs-Effekte“ die bisherige Forschung durch Untersuchungen im Rahmen einer AHT ergänzen. Hierbei werden spezifische auf Nebenwirkungen bezogene Reaktionserwartungen im Folgenden als Nebenwirkungserwartungen bezeichnet. Die Operationalisierung erfolgt durch eine modifizierte Form des General Assessments of Side Effects (GASE-Expect) (Rief et al., 2011).

Weitere Theorien beinhalten zudem den erwarteten Umgang des Individuums mit der Behandlung. So beziehen sich Selbstwirksamkeitserwartungen nach Banduras Self-Efficacy Theory auf Erwartungen bezüglich des eigenen Vermögens bestimmte Verhaltensweisen in bestimmten Kontexten ausüben zu können (Bandura, 1997). Leventhals Common Sense Modell der Selbstregulation geht davon aus, dass ein Individuum bezüglich einer Krankheit und deren Behandlung sowohl kognitive als auch emotionale Repräsentationen und damit auch unterschiedliche Bewältigungsstrategien (Coping) entwickelt (Leventhal, Brissette, & Leventhal, 2003). Bisherige Studien zur Evaluation des Common Sense Modells bei Patientinnen mit Brustkrebs zeigten, dass Erwartungen über die eigenen Kontrollmöglichkeiten und die Konsequenzen der Erkrankung mit dem Bewältigungsverhalten und der körperlichen Gesundheit

zusammenhängen (Rozema et al., 2009) sowie die psychische Belastung vorhersagten (McCorry et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit werden Selbstwirksamkeitserwartungen darüber, wie gut eine Patientin mit Brustkrebs glaubt, mit auftretenden Nebenwirkungen umgehen zu können mit dem modifizierten GASE (Rief et al., 2011) erfasst. Außerdem werden sowohl kognitive, als auch emotionale Einstellungen und Erwartungen zur Brustkrebserkrankung und zur Behandlung mit der AHT durch den Einsatz der Kurzversion des Illness Perception Questionnaire (IPQ-Brief) (Broadbent, Petrie, Main, & Weinman, 2006) und des Beliefs of Medicine Questionnaire (BMQ) (Horne, Weinman, & Hankins, 1999) operationalisiert.

2.3.4 Nebenwirkungsprävention durch die Modifikation von Erwartungen

Verhaltensmedizinische Interventionen scheinen erfolgreich in der Behandlung von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Angst und Distress sowie Schmerz, welche innerhalb der Krebsbehandlung zu Belastungen und einer reduzierten Lebensqualität führen (Redd, Montgomery, & DuHamel, 2001). Verschiedene Techniken wurden bisher eingesetzt und evaluiert, beispielsweise Kontingenz-Management, Hypnose, systematische Desensibilisierung, Entspannungstraining, Aufmerksamkeitslenkung, kognitive Umstrukturierung und Modelllernen (Redd et al., 2001). Überblicksarbeiten zeigen, dass Selbstmanagementtrainings und verhaltensmedizinische Methoden bei Patienten mit Krebs wirksam zur Steigerung der Lebensqualität eingesetzt werden können (Cockle-Hearne & Faithfull, 2010; Duijts, Faber, Oldenburg, van Beurden, & Aaronson, 2011). Speziell zur Bewältigung der Nebenwirkungen durch die Behandlung mit einer AHT für Patientinnen mit Brustkrebs wurden bisher zwei Programme evaluiert, die insbesondere den Umgang mit spezifischen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen behandelten (Duijts et al., 2012; Mann et al., 2012). Diese Programme bestanden aus sechs Gruppensitzungen und zeigen kleine bis mittlere Effektstärken. Hauptinhalte waren Entspannungstrainings, sportliche Aktivität und Stressmanagement. Bisher gibt es noch keine evaluierten Behandlungsansätze, die einen präventiven Charakter haben und explizit mit der Veränderung von Behandlungserwartungen arbeiten. Bisherige Gruppen-Interventionen zur Veränderung von subjektiven Krankheitseinstellungen bei Patientinnen mit Brustkrebs zeigen inkonsistente Befunde. In einer Untersuchung hing die Veränderung von Krankheitswahrnehmungen nach Ende der Gruppenintervention sowie im Einjahres-Follow-up mit einer geringeren psychischen Belastung zusammen (Fischer et al., 2013). In einer anderen Studie konnten keine Erfolge in der Veränderung der Krankheitseinstellungen und in der Verbesserung der Lebensqualität berichtet

werden, obwohl sich zeigte, dass negative Krankheitseinstellungen mit einer ungünstigeren Lebensqualität zusammenhängen (Jørgensen, Frederiksen, Boesen, Elsass, & Johansen, 2009). Somit wird deutlich, dass hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

Erste explorative Arbeiten zur Modifikation von Übelkeits-Erwartungen bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhielten, zeigen Möglichkeiten der Erwartungsoptimierung durch erwartungsfördernde Informationsgabe (Shelke et al., 2008). Eine weitere Studie, bei der onkologische Patienten vor einer Chemotherapie entweder ein neutrales oder ein erwartungsförderndes Informationsblatt erhielten, zeigte, dass von der erwartungsoptimierenden Intervention nur die Patientinnen profitieren konnten, die das Auftreten von Übelkeit tatsächlich erwarteten und damit eine hohe Erwartungsangst aufwiesen (Roscoe et al., 2010). Aufgrund dieser Befunde soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit explizit mit den Erwartungen zu den Nebenwirkungen gearbeitet werden, die die Patientinnen individuell auch tatsächlich erwarten und vor denen sie sich fürchten.

Das im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Programm zur Prävention von Nebenwirkungen (siehe Studie II: „Erwartungsoptimierung“ und Studie III: „Fallberichte“) soll Behandlungserwartungen optimieren und daher wesentliche Interventionen beinhalten, die in dem Feld der Placebo und Nocebo-Forschung als hilfreich diskutiert werden (Bingel, 2014a; Enck et al., 2013). Hierzu gehören Aufklärung und Informationsgabe über die Erkrankung und die Behandlung, jeweils angepasst an das Vorwissen und die Wünsche der Patientinnen im Sinne eines individualisierten „Informed Consent“ (Wells & Kaptchuk, 2012). Gerade bei der Behandlung mit der AHT scheinen Patientinnen unzufrieden mit der bisherigen Aufklärung zu sein (Wengström, 2007; Wengström, Aapro, Leto di Priolo, Cannon, & Georgiou, 2007). Wichtig ist, den Fokus auf die Wirkmechanismen und die Wirkung des Medikamentes zu legen, um eine positive Erwartungshaltung zu bewirken. Eine gute und authentische Kommunikation zwischen Behandlern und Patienten sollte gefördert werden. Weiterhin sollte über den Nocebo-Effekt und die Rolle von Behandlungserwartungen aufgeklärt werden (Colloca & Miller, 2011a). Lernmechanismen und Konditionierungsprozesse sollten ausgenutzt werden, beispielsweise durch die Kopplung der Medikamenteneinnahme mit sensorischen Ereignissen (z.B. ein schönes Lied) und Assoziation der Gabe von Medikamenten mit angenehmen Gefühlen und Erwartungen, beispielweise durch Imaginationsübungen (Bingel, 2014b; Redd et al., 2001). Ein weiterer wesentlicher Schwerpunkt unseres Präventionsprogramms liegt auf Techniken zur Aufmerksamkeitslenkung und einem Training zur Bewältigung (Coping) von Nebenwirkungen (Bingel, 2014a; Loprinzi & Cardinal, 2013).

2.4 Lebensziele und Lebenszielanpassung

2.4.1 Lebensziele: Definition und Operationalisierung

Als zweiter psychologischer Einflussfaktor wird in dieser Arbeit die Rolle von Lebenszielen für die globalen Maße der Lebensqualität untersucht. Lebensziele können Struktur und Sinnhaftigkeit in das Leben von Menschen bringen und eine wichtige Quelle für das psychologische Wohlbefinden und die Lebenszufriedenheit darstellen (Brunstein, 1993; Emmons, 1986; Lawton, Moss, Winter, & Hoffman, 2002; Little, 1983). In der vorliegenden Arbeit wird der Definition von Nair (Nair, 2003) und Emmons et al. (Emmons, Colby, & Kaiser, 1998) gefolgt: *“Life goals are the desired states that people seek to obtain, maintain or avoid. These goals are the ends that individuals try to achieve by means of their cognitive and behavioral strategies”*, (Nair, 2003, p. 193). Anhand dieser Definition wird die in der psychologischen Literatur angenommene hierarchische Struktur von Zielen deutlich (Austin & Vancouver, 1996; Carver & Scheier, 2001). So werden Lebensziele (z. B. Intimität) am oberen Ende der Hierarchie lokalisiert und als eng verknüpft mit den wichtigsten Werten eines Menschen angesehen. Sie dienen als Orientierungspunkte für individuelle Aktivitätsplanungen in spezifischen Situationen (z.B. einen romantischen Abend mit dem Partner verbringen) und können zielgerichtetes Handeln auslösen.

Ein im deutschsprachigen Raum vielfach verwendeter Fragebogen zur Erfassung von Lebenszielen ist der Lebenszielfragebogen GOALS (Pöhlmann & Brunstein, 1997; Pöhlmann, Brunstein, Koch, Brähler, & Joraschky, 2010). Mit diesem wird die Wichtigkeit, die generelle Realisierbarkeit sowie der subjektiv eingeschätzte Erfolg im Erreichen von sechs Lebenszielkategorien betrachtet (Abwechslung, Affiliation, Altruismus, Intimität, Leistung und Macht).

2.4.2 Lebensziele in der Onkologie

Eine Krebserkrankung kann eine Bedrohung für die eigenen Lebensziele und Lebenspläne darstellen (Roberts et al., 1997). Dies kann zu einer Veränderung der eigenen Werte und Zukunftsperspektiven führen. Unter Berücksichtigung des wahrgenommenen lebensbedrohlichen Charakters einer Krebserkrankung, scheinen sich die Prioritäten dessen, was im Leben als wichtig empfunden wird, zu verändern. Lebensziele werden modifiziert und angepasst. So scheinen sich die Lebensziele von onkologischen Patienten von Lebenszielen bei Personen ohne Erkrankungen zu unterscheiden (Chen, Kasen, & Cohen, 2009; Lampic, Thurfjell, Bergh, Carlsson, & Sjöden, 2002; Pinquart, Fröhlich, & Silbereisen, 2008). Onkologische Patienten zeigen typischerweise einen

stärkeren Fokus auf kurzfristige Ziele, eine geringere Anzahl von Zielen sowie eine Orientierung zu gesundheits- und beziehungsbezogenen, d.h. weg von leistungsorientierten Zielen (Pinquart, Nixdorf-Hanchen, & Silbereisen, 2005).

Schwierigkeiten und Behinderungen im Erreichen von Lebenszielen scheinen mit dem Auftreten psychischer Symptome wie Angst und Depression zusammen zu hängen (Lampic et al., 2002; Nordin, Wasteson, Hoffman, Glimelius, & Sjöden, 2001; Offerman, Schroevers, van der Velden, de Boer, & Pruyn, 2010). Eine Studie mit Krebspatienten zeigte, dass der wahrgenommene Erfolg im Erreichen von Lebenszielen und das Leben nach seinen Werten mit dem psychischen Wohlbefinden und reduziertem krankheitsbezogenem Distress assoziiert war (Ciarrochi, Fisher, & Lane, 2011). Ist eine Person hingegen auf der Suche nach Lebenszielen und ohne Orientierung kann dies gerade im Angesicht einer Krebserkrankung das Auftreten psychischer Schwierigkeiten wie Angst, Depressivität und Demoralisierung vorhersagen (Vehling et al., 2011).

Darüber hinaus hängt die Fähigkeit, sich von unerreichbaren Zielen lösen zu können sowohl längs- als auch querschnittlich mit weniger negativem Affekt bei älteren Menschen (Dunne, Wrosch, & Miller, 2011) und Patientinnen mit Brustkrebs (Thompson, Stanton, & Bower, 2013; Wrosch & Sabiston, 2013) zusammen. Weiterhin beschäftigt sich ein wachsendes Forschungsfeld mit der Beziehung zwischen Zielanpassung und körperlicher Gesundheit. Eine Studie von Wrosch und Kollegen ergab, dass Menschen mit Schwierigkeiten unerreichbare Ziele loszulassen mehr gesundheitliche Probleme berichteten (Wrosch, Miller, Scheier, & de Pontet, 2007). Forschung dazu, ob es einen Zusammenhang zwischen der Anpassung von Lebenszielen und der globalen Lebensqualität gibt, steht bisher noch aus, insbesondere über einen längerfristigen Zeitraum von mehr als drei Monaten. Mit diesen Fragestellungen beschäftigt sich Studie IV: „Lebensziele“.

2.4.3 Modelle der Lebenszielanpassung

Theorien der Selbstregulation (Brandtstädter & Renner, 1990; Brandtstädter & Rothermund, 2002; Carver & Scheier, 2001; Sprangers & Schwartz, 1999b; Wrosch, 2011) bieten einen hilfreichen theoretischen Rahmen um die Anpassungsprozesse, die bei einer Auseinandersetzung mit der eigenen Krebserkrankung stattfinden können, zu untersuchen. Alle Selbstregulationstheorien teilen die Annahme, dass das Streben nach Zielen zur Lebensqualität von Menschen beiträgt. Sie gehen davon aus, dass Ziele sinngebend und richtungsweisend sind, zu Handlungen und Verhalten motivieren. Dies betrifft sowohl Verhaltens-Ziele auf der unteren Ebene als auch Lebensziele auf einer höheren Ebene.

So gehen Carver und Scheier (Carver & Scheier, 2001) in ihrem Selbstregulationsmodell davon aus, dass eine adaptive Zielanpassung auf inneren Prozessen beruht, bei denen die Diskrepanz zwischen einem antizipierten Ziel und dem Erfolg im Erreichen dieses Zieles betrachtet wird. Je nach den Möglichkeiten der Person wird diese versuchen die Diskrepanz zu verkleinern indem sie entweder mit einem erhöhten Aufwand versucht, das Ziel zu erreichen oder aber ihr Ziel zurückschraubt (Carver & Scheier, 2000). Bei andauernden Schwierigkeiten wie einer sich verschlechternden Gesundheit stellen sowohl die Verschiebung des Referenzpunktes als auch das Loslösen von Zielen adaptive Möglichkeiten dar, die psychische Belastung zu reduzieren, die das Erleben des ständigen Nicht-Erreichens von Zielen mit sich bringen könnte. Wrosch betont den wichtigen Part der Loslösung von unerreichbaren Zielen für eine adaptive Selbstregulation (Wrosch, 2011; Wrosch, Scheier, Carver, & Schulz, 2003). So kann das Individuum seine Ziele innerhalb der gleichen Domäne zurückschrauben und anpassen, oder sich ganz von dem Ziel verabschieden und sich neue Ziele setzen.

Eine weitere Theorie, die sich mit der adaptiven Anpassung von Zielen beschäftigt ist das Duale Prozess-Modell, welches von Brandstädter und Kollegen entwickelt wurde (Brandstädter, 2009; Brandstädter & Renner, 1990; Brandstädter & Rothermund, 2002). Wie in Abbildung 2 dargestellt, postuliert dieses Modell zwei verschiedene Strategien der Zielanpassung: Die assimilative Strategie beschreibt die Bemühungen einer Person, ihre persönliche Situation zu verändern und das eigene Verhalten zu modifizieren, um die eigenen Ziele zu erreichen. Die akkomodative Strategie soll zu einer Abschwächung der Zielbindung führen. Die Prozesse sind als antagonistisch zu einander zu sehen.

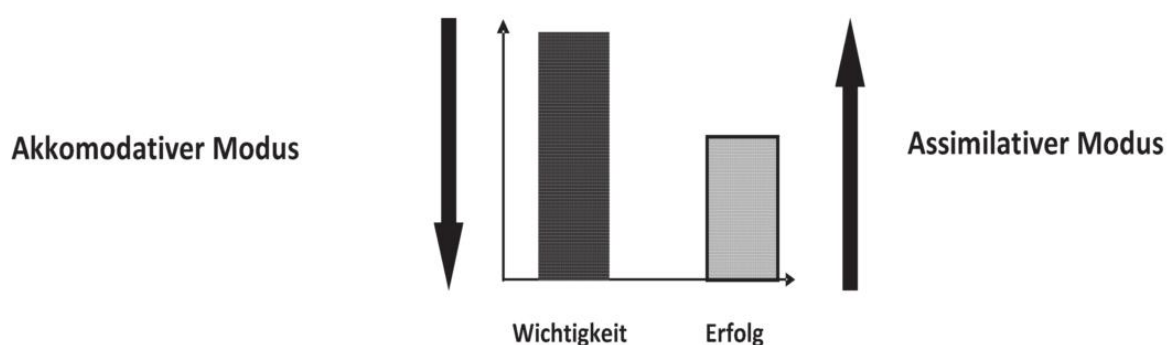


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Strategien des Dualen Prozess-Modells nach Brandstädter und Kollegen (Conrad, Doering, Rief, & Exner, 2010).

Carver und Scheier (Carver & Scheier, 2000) weisen darauf hin, dass Selbstregulationsprozesse auch in dem Response Shift Modell von Sprangers und Schwarz (Sprangers & Schwartz, 1999b) eine Rolle spielen. Das Modell beschreibt, dass Menschen ihre Lebensqualität an ihren jeweiligen Gesundheitsstatus anpassen. Es geht davon aus, dass dies entweder durch die Veränderung der eigenen Standards (Rekalibrierung), durch die Veränderung der Bedeutung des Begriffes Lebensqualität (Neukonzeptualisierung) und durch die Veränderung der eigenen Werte (Repriorisierung) geschieht. Damit könnten Mechanismen der Zielanpassung, in denen beispielsweise bestimmte unerreichbare Ziele als weniger wichtig betrachtet werden sowie innere Werte und Standards verändert werden, den in der Literatur oft zu beobachtenden Response Shift erklären (Rapkin, 2000).

In Anbetracht dieser Theorien wird Lebenszielanpassung in der vorliegenden Arbeit definiert als Erfolg im Erreichen von Lebenszielen sowie als Ablösung von unerreichbaren Lebenszielen. Das breitere Verständnis dieser Mechanismen könnte einen Einblick darin bieten, wie onkologische Patienten ihr Leben im Rahmen einer Krebserkrankung ausrichten können.

2.4.4 Lebenszielinterventionen in der Rehabilitation

Das Setzen von Zielen ist eine weitverbreitete Technik in psychosozialen Unterstützungsprogrammen während der Rehabilitationsphase (Scobbie, Dixon, & Wyke, 2011; Wade, 2009). Der Einbezug von Lebenszielen in psychologische Rehabilitationsprogramme scheint die Teilnahmemotivation der Patienten zu erhöhen (Nair, 2003). Für Patienten mit neurologischen Erkrankungen wurden Lebenszielinterventionen für psychologische Rehabilitationsprogramme entwickelt (Conrad et al., 2010). Allerdings existieren keine evaluierten Interventionen, die sich mit Lebenszielen bei Patienten mit Krebs beschäftigen (Mehnert, Braack, & Vehling, 2011). Um eine theoretische und empirische Basis für die Entwicklung von Lebenszielinterventionen bereitzustellen, ist eine vorherige Analyse des Zusammenhanges zwischen Lebenszielen beziehungsweise der Anpassung von Lebenszielen und der Lebensqualität von onkologischen Patienten unumgänglich. Dies soll in dem vierten Artikel der vorliegenden Arbeit geleistet werden.

3 DARSTELLUNG DES DISSERTATIONSVORHABENS

3.1 Relevanz und Herleitung der Fragestellungen

Neben der medizinischen Behandlung steht vor allem die Erhaltung und Steigerung der Lebensqualität von onkologischen Patienten im Fokus des deutschen Gesundheitssystems. Daraus ergibt sich eine hohe Priorität für die Erforschung der Einflussfaktoren und Interventionsmöglichkeiten. Das überarbeitete Wilson und Cleary Modell eignet sich als konzeptuelles Modell zur Beschreibung der Lebensqualität (Bakas et al., 2012; Ferrans et al., 2005). Dieses geht von individuellen und Umwelteinflüssen auf verschiedene Ebenen der Lebensqualität aus. Insbesondere psychologische Faktoren stellen sich als potentiell modifizierbar dar, so dass ein hoher Forschungsbedarf besteht vor allem psychologische Prädiktoren der Lebensqualität zu identifizieren.

Die adjuvante Behandlungsphase bringt häufige Nebenwirkungen für onkologische Patienten mit sich, welche zu Behandlungsabbrüchen und ungünstigen Behandlungsergebnissen führen. Erwartungen, die Patienten an ihre Behandlung haben, können das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflussen (Barsky et al., 2002; Bingel, 2014a; Faasse & Petrie, 2013; Garg, 2011). So genannte nocebo-ähnliche Erwartungs-Effekte wurden für die Behandlung mit einer Chemotherapie zahlreich bestätigt (Colagiuri & Zachariae, 2010; Sohl et al., 2009). Obwohl die Antihomontherapie (AHT) die weltweit am häufigsten verschriebene Krebstherapie darstellt (Burstein et al., 2014), gibt es bisher noch keine wissenschaftlichen Erkenntnisse darüber, ob sich Erwartungs-Effekte auch bei dieser Behandlung zeigen. Daher soll in einer ersten Studie der vorliegenden Dissertation untersucht werden, ob das Ausmaß der Nebenwirkungen und die funktionelle Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs durch den psychologischen Faktor der Behandlungserwartungen vor Therapiebeginn vorhergesagt wird.

Sollten behandlungsbezogene Erwartungen einen Einflussfaktor auf die Entwicklung von Symptomen und Nebenwirkungen darstellen, könnte die Erwartungsoptimierung einen vielversprechenden Ansatz darstellen, um Nebenwirkungen zu reduzieren sowie einen verbesserten funktionellen Status zu erreichen. Erste Pilotergebnisse deuten darauf hin, dass sich Erwartungen bei Krebspatienten vor Beginn einer Chemotherapie optimieren lassen (Roscoe et al., 2010; Shelke et al., 2008). Bisherige evaluierte Ansätze zur Verringerung von Nebenwirkungen bei der AHT konzentrieren sich vor allem auf die Bewältigung bereits aufgetretener Symptome und lassen den Umgang mit Erwartungen unberücksichtigt (Duijts et al., 2012; Mann et al., 2012). Weiterhin handelt es sich um Gruppenprogramme mit einem ausgedehnten Behandlungszeitraum. Somit steht die

Entwicklung und Evaluation eines präventiven (zu Beginn einer Medikamenteneinnahme), im Einzelsetting unterzubringenden und dadurch flexibleren Kurzzeit-Programms bisher noch aus, welches wesentliche Interventionen beinhaltet, die in dem Feld der Placebo und Nocebo-Forschung als hilfreich diskutiert werden. In einer zweiten und dritten Studie dieser Arbeit werden ein Studienprotokoll und zwei Fallberichte eines RCTs vorgestellt, welche die Entwicklung und Evaluation eines solchen Programmes zum Ziel haben.

Der onkologischen Behandlungsphase folgt eine Phase der Rehabilitation, die unter anderem dem Aufbau einer hohen globalen Lebensqualität dient. In der globalen Lebensqualität zeigt sich häufig ein Response Shift, was bedeutet, dass eine Veränderung dieses Konstrukts möglicherweise vor allem eine Veränderung der Standards, Werte und Ziele einer Person widerspiegelt (Dabakuyo et al., 2013; Sprangers & Schwartz, 1999b). Dieser Veränderungsprozess stellt im Sinne einer Selbstregulation möglicherweise eine wichtige Rolle in der Anpassung an die Krankheit dar (Carver & Scheier, 2000). Bisher gibt es noch keine Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Lebenszielcharakteristika und der globalen Lebensqualität bei onkologischen Patienten, zudem fehlen Studien mit einem längerfristigen Zeitrahmen von mehr als 6 Monaten. Dem soll in der vierten Studie dieser Arbeit nachgekommen werden. Ein größeres Verständnis dieser Zusammenhänge könnte dazu beitragen, die Prozesse eines möglichen Response Shifts besser zu verstehen und Hinweise für möglicherweise hilfreiche Interventionen in der Rehabilitation zu erhalten. Abbildung 3 zeigt das angepasste Wilson und Cleary Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit den hier analysierten Variablen.

3.2 Zielsetzungen und Fragestellungen des Dissertationsvorhabens

Basierend auf der bisherigen Forschungslage sollten die beiden psychologischen Faktoren Behandlungserwartungen und Lebensziele bezüglich ihres Einflusses auf unterschiedliche Ebenen der Lebensqualität bei onkologischen Patienten untersucht werden. Ein Interventionsansatz zur Steigerung der Lebensqualität sollte entwickelt werden. Dem publikationsbasierten Dissertationsvorhaben wurden folgende Fragestellungen zu Grunde gelegt:

Die erste Studie überprüfte, ob die Nebenwirkungsbelastung bei Patientinnen nach drei Monaten Medikamenteneinnahme durch Behandlungserwartungen vor Beginn einer AHT vorhergesagt wird. Es wurde untersucht, ob ein solcher Einfluss der Erwartungen auch nach zwei Jahren der Medikamenteneinnahme bestehen bleibt (Studie I: „Erwartungs-Effekte“).

Ziel der zweiten Studie war die Entwicklung einer psychologischen Kurzzeitintervention zur Prävention von Nebenwirkungen und zur Steigerung der Lebensqualität durch die Optimierung von Behandlungserwartungen bei Patientinnen mit Brustkrebs. Ein Studiendesign wurde zur Überprüfung der Wirksamkeit ausgearbeitet (Studie II: „Erwartungsoptimierung“).

In der dritten Studie wurde anhand zweier Fallberichte die Umsetzbarkeit eines solchen Präventionsprogramms überprüft. Vorteile und mögliche Schwierigkeiten der psychotherapeutischen Arbeit mit Erwartungen wurden herausgearbeitet (Studie III: „Fallberichte“).

Die vierte Studie analysierte, ob die Anpassung von Lebenszielen zu einer verbesserten globalen Lebensqualität von onkologischen Patienten nach 20 Monaten beitragen beziehungsweise Veränderungen in der globalen Lebensqualität möglicherweise besser erklären kann als soziodemographische und medizinische Variablen. (Studie IV: „Lebensziele“)

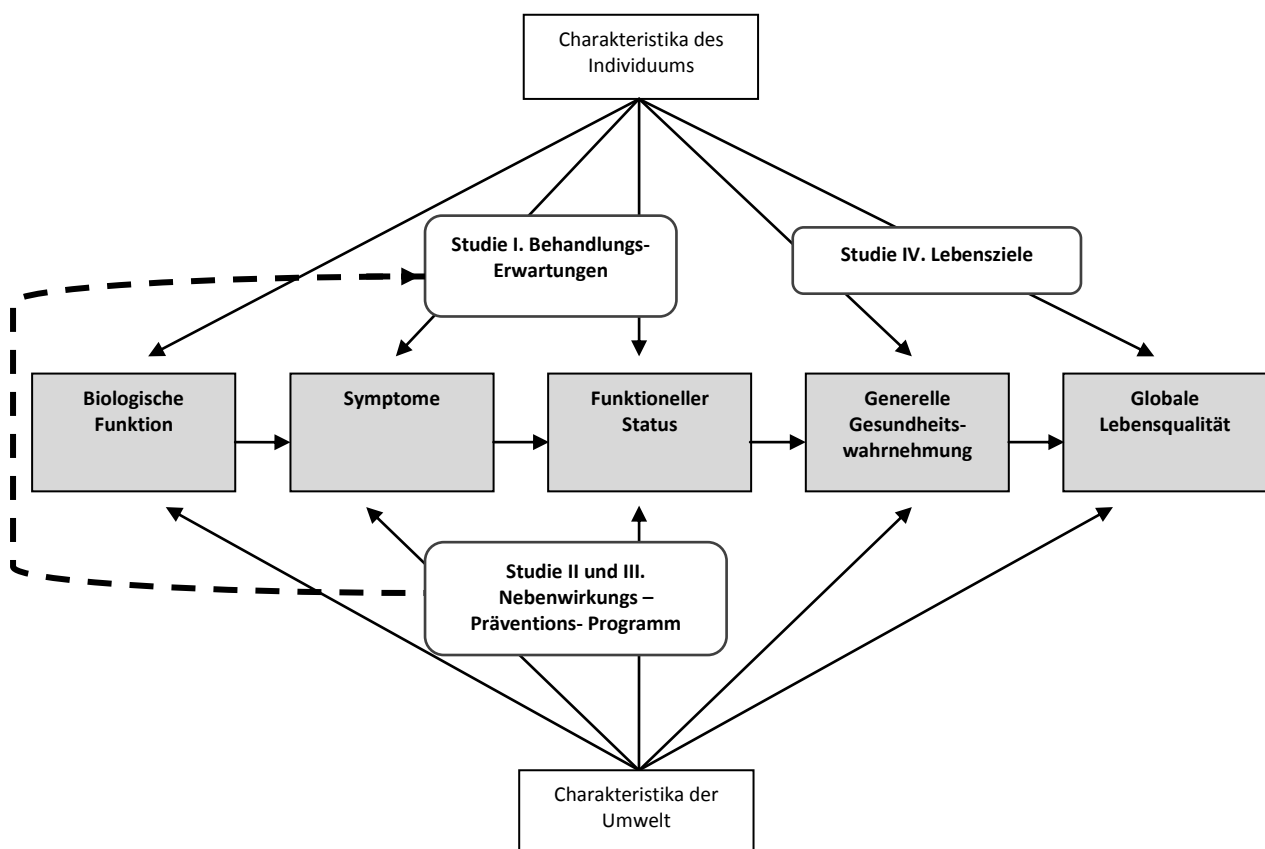


Abbildung 3. Fragestellungen der Dissertation im Kontext des revidierten Wilson und Cleary Modells der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Ferrans und Kollegen (2005).

4 ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIEN

Im Folgenden werden die vier Studien, die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführt wurden, zusammenfassend dargestellt.

4.1 Studie I: Erwartungs-Effekte

Zitation: Nestoriuc, Y., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Barsky, A.J., Hadji, P., Albert, U.-S. & Rief, W. (submitted). Expectation effects in endocrine treatment of breast cancer: A two-year prospective clinical cohort study. Manuscript submitted for publication in *Journal of Clinical Oncology*

Hintergrund. Obwohl die antihormonelle Therapie (AHT) heute als adjuvante Standardtherapie bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs gilt und mit einer reduzierten Mortalität und Wiederauftreten assoziiert ist, brechen über 50% der Patientinnen die Behandlung im indizierten Zeitraum aufgrund von Nebenwirkungen und Lebensqualitätseinschränkungen ab (Partridge et al., 2008; Ziller et al., 2009). Forschungsergebnisse zeigen, dass Symptome auch von nichtpharmakologischen Faktoren wie individuellen Erwartungen und dem Behandlungskontext beeinflusst werden (Nocebo-Effekte) (Bingel, 2014a; Garg, 2011). Nocebo-induzierte Nebenwirkungen zeigen sich in den Placebogruppen von klinischen Studien bei unterschiedlichen medizinischen Krankheitsbildern (Amanzio et al., 2009; Rief, Nestoriuc, et al., 2009). Für die Krebsbehandlung höchst relevant ist, dass negative Erwartungen auch bei der Behandlung mit tatsächlichen Medikamenten die Entwicklung von Nebenwirkungen beeinflussen können, welches im Rahmen der Chemotherapie gut erforscht wurde (Colagiuri & Zachariae, 2010; Sohl et al., 2009). Dringender Forschungsbedarf besteht in Bezug auf die AHT. Weiterhin fehlen Kohorten-Studien mit einem ausgedehnten Follow-up und Studien, die Nebenwirkungen aus einer patientenzentrierten Sicht erfassen (Basch, 2010). Die vorliegende Kohorten-Studie untersucht daher in einem 2-Jahres Längsschnitt, wie Nebenwirkungserwartungen mit dem Auftreten von Nebenwirkungen, mit der Lebensqualität und Adhärenz bei der AHT für Patientinnen mit Brustkrebs zusammenhängen.

Methoden. Die Studie wurde in der Routineversorgung an einem Brustzentrum eines Universitätsklinikums durchgeführt. Eingeschlossen wurden postoperative Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs zwischen 18-80 Jahren, denen eine adjuvante AHT verschrieben wurde. Ausschlusskriterien waren: Schwere komorbide psychische Störungen (Sucht oder Schizophrenie), lebensbedrohliche physische Beeinträchtigungen und unzureichende Deutschkenntnisse. Drei Wochen nach der Operation erhielten die Frauen in 15-minütigen

Einzelgesprächen standardisierte mündliche und schriftliche Informationen über die Wirkweise und Wirkung der AHT sowie über potentielle Nebenwirkungen (Heisig et al., 2015). Dies diente der Standardisierung der Informationen vor Beginn der AHT. Anschließend fand eine strukturierte patientenzentrierte Erfassung von Nebenwirkungen, Nebenwirkungserwartungen, Lebensqualität und Adhärenz statt. Hierzu wurden der GASE (Rief et al., 2011), die modifizierte Version GASE-Expect, der EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) sowie eine validierte Adhärenz-Selbstauskunft (Ziller et al., 2009) verwendet. Drei und 24 Monate nach Beginn mit der AHT wurden die Follow up Fragebögen mit Rückumschlägen postalisch an die Patientinnen gesendet. Um die Vorhersage der Nebenwirkungen und Lebensqualität durch die vorherigen Erwartungen zu analysieren wurden hierarchische multiple lineare Regressionsanalysen gerechnet, wobei für relevante soziodemografische und medizinische Variablen, Baseline Symptome und psychologische Parameter kontrolliert wurde. Erwartungen und Nebenwirkungen wurden nach Schwere dichotomisiert und eine ANCOVA für die abhängige Variable Nebenwirkungen nach zwei Jahren mit den fixen Faktoren Erwartungen und Nebenwirkungen nach drei Monaten gerechnet. Weiterhin wurden Relative Risiko-Analysen mit Konfidenzintervallen, der relativen Risikoreduktion und der Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) mittels Kreuztabellen erstellt.

Ergebnisse. Von 111 Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden, konnten nach drei Monaten $n=107$ und nach 24 Monaten $n=88$ Patienten weiterverfolgt werden. Nach zwei Jahren Behandlung mit der AHT berichteten die Patientinnen hohe Raten an aufgetreten Nebenwirkungen, inklusive solcher, die sich nicht direkt auf die pharmakologische Wirkung des Medikamentes zurückführen lassen. Die berichteten Auftretensraten waren am höchsten für Gelenkschmerzen (71.3%), Gewichtszunahme (53.4%), Hitzewallungen (46.5%), aufgeblähter Bauch (36.8%), Atembeschwerden (28.1%), und Schwindel (25.6%). Behandlungsbezogene Erwartungen sagten längsschnittlich in multivariaten Modellen die Intensität von Nebenwirkungen nach drei Monaten ($\beta_{3\text{-Monate}}=.19$, $p<.05$; $\Delta R^2=.03$, $p<.05$) und nach 24 Monaten ($\beta_{24\text{-Monate}}=.26$, $p<.05$; $\Delta R^2=.06$, $p<.05$) sowie die Lebensqualität nach drei Monaten ($\beta_{3\text{-Monate}}=-.22$, $p<.01$; $\Delta R^2=.04$, $p<.01$) und trendweise nach 24 Monaten ($\beta_{24\text{-Monate}}=-.19$, $p=.10$; $\Delta R^2=.03$, $p=.10$) vorher. Das relative Risiko für das Erleben von Nebenwirkungen nach zwei Jahren Medikamenteneinnahme war für die Patientinnen höher, die ein größeres Ausmaß an negativen Erwartungen vor Einnahmebeginn berichteten als für die Patientinnen mit einer niedrigen Ausprägung an negativen Erwartungen (RR=1.833, CI95%=1.032-3.256). Vor allem die Patientinnen mit vielen Nebenwirkungen nach drei Monaten und sehr negativen Erwartungen berichteten von einer erhöhten Nebenwirkungsbelastung nach zwei Jahren ($F(1,83)=7.385$; $\eta_p^2=.08$). Weiterhin waren höhere Erwartungen vor Beginn der

Medikamenteneinnahme mit einer geringeren Adhärenz nach 24-monatiger Behandlungsdauer assoziiert ($r=-.25, p<.01$).

Diskussion. In dieser Kohorten-Studie mit einer hoher externen Validität und einem Follow up-Zeitraum von zwei Jahren wurde der Einfluss individueller Behandlungserwartungen auf die Nebenwirkungsbelastung und die Lebensqualität untersucht. Das Auftreten von behandlungsspezifischen sowie -unspezifischen Nebenwirkungen während einer AHT bei Patientinnen mit Brustkrebs wurde längsschnittlich von nebenwirkungsbezogenen Erwartungen vorhergesagt. Diese Ergebnisse lassen auf Mechanismen des Nocebo-Effekts schließen. Positive oder leicht negative Erwartungen vor Beginn mit der antihormonellen Behandlung reduzierten das Risiko Nebenwirkungen zu entwickeln um 40 bis 45% in Relation zu dem Risiko der Patientinnen mit negativen oder sehr negativen Erwartungen. Da die Studie über keine Kontrollgruppe verfügte und konfundierende Faktoren nur auf statistische Weise kontrolliert wurden, sollte man in zukünftigen Studien mittels experimenteller Designs in einem ethischen Rahmen Erwartungen induzieren, um weitere Einblicke über den kausalen Charakter von Erwartungen und Nebenwirkungen zu erhalten. Der gezeigte Einfluss von Behandlungserwartungen hat eine hohe klinische Relevanz, da es sich hierbei um einen möglicherweise modifizierbaren Einflussfaktore der Lebensqualität und Adhärenz handelt. Die Optimierung von individuellen Erwartungen könnte ein vielversprechender Ansatz sein, um bei einer langanhaltenden Medikamenteneinnahme die Belastung durch Nebenwirkungen zu verringern, die Lebensqualität zu erhöhen und die Abbruchraten zu minimieren.

4.2 Studie II: Erwartungsoptimierung

Zitation: von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2013). Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 13:426.

Hintergrund. Bei Patientinnen mit Brustkrebs, die mit einer antihormonellen Therapie (AHT) beginnen, zeigen sich nocebo-ähnliche Erwartungs-Effekte, d.h. Patientinnen, die mehr Nebenwirkungen erwarten, entwickeln auch mehr Symptome, als Patientinnen, die weniger Nebenwirkungen erwarten (Studie I: „Erwartungs-Effekte“). Damit könnte die Optimierung nebenwirkungsbezogener Erwartungen ein sinnvoller Weg sein, um die Nebenwirkungsbelastung der Patientinnen zu reduzieren. Nach Studien zur Überprüfung von Leventhal's Common Sense Modell der Selbstregulation (Leventhal et al., 2003) hängen auch Erwartungen über die eigenen Kontrollmöglichkeiten mit dem Bewältigungsverhalten, der körperlichen und psychischen Gesundheit zusammen (McCorry et al., 2013; Rozema et al., 2009). Somit erscheint es ebenfalls sinnvoll, die Bewältigungserwartungen (Coping-Erwartungen) zu steigern.

Erste Pilotergebnisse deuten darauf hin, dass sich Erwartungen bei Krebspatienten vor Beginn mit einer Chemotherapie optimieren lassen (Roscoe et al., 2010; Shelke et al., 2008). Bisherige Programme zur Unterstützung von Brustkrebspatientinnen in der Bewältigung von Nebenwirkungen der AHT beziehen den Nocebo-Effekt und den Umgang mit Erwartungen jedoch bisher nicht mit ein, sondern behandeln die Bewältigung bereits aufgetretener Symptome (Duijts et al., 2012; Mann et al., 2012). Es bedarf weiterer Studien, die sich explizit mit der Optimierung von Erwartungen als möglichen veränderbaren psychologischen Faktor im Rahmen einer AHT beschäftigen. Das Ziel dieser Studie ist es deshalb, ein Nebenwirkungs-Präventionsprogramm („Antihormonelle Therapie erfolgreich meistern“, ATEM, englisch „Side Effect Prevention Training“, SEPT) zu entwickeln und zu evaluieren, das medikamentenbezogene Erwartungen und Kontrollüberzeugungen zu Beginn der AHT modifiziert, um so die Belastung der Patientinnen durch Nebenwirkungen im Verlauf der Medikamenteneinnahme zu verringern.

Methoden. In einer kontrollierten randomisierten Studie erhalten 184 Patientinnen mit Brustkrebs vor Beginn der Antihormonellen Therapie entweder das Nebenwirkungs-Präventionsprogramm, eine medizinische Standardbehandlung oder eine rein supportive Intervention. Das Präventionsprogramm, bestehend aus drei Sitzungen, enthält: Psychoedukation zu Nebenwirkungen und dem Nocebo-Effekt, Optimierung von behandlungsbezogenen Erwartungen, Training von Coping Skills im Umgang mit potentiellen Nebenwirkungen der AHT sowie eine Imaginationsübung.

Entsprechend der CONSORT-Kriterien werden Therapeuten-Effekte kontrolliert, Manualtreue wird mittels Videoratings beurteilt und die Forschungsassistenten sind verblindet für die Interventionsart der Patienten. Primäre Outcomes sind die berichteten Nebenwirkungen der Patientinnen drei und sechs Monate nach Beginn mit der Medikation. Als sekundäre Outcomes werden die Lebensqualität, die Adhärenz und die Bewältigung der Nebenwirkungen nach drei und sechs Monaten erfasst. Als Mediatoren werden die Behandlungserwartungen vor und nach der Intervention erhoben. Weiterhin werden als Kontrollvariablen u.a. Werte der Angst und Depression, somatosensorische Amplifizierung und Progressionsangst gemessen. Die Effektivität des Programms wird mittels einer Multivariaten Varianzanalyse ausgewertet.

Ergebnisse. Die Studie konnte in die bestehende Versorgungsstruktur des Brustzentrums Regio am Universitätsklinikum Marburg und Gießen sowie am Brustzentrum der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf implementiert werden. Bisher nahmen n=55 Patientinnen an dem Nebenwirkungspräventionsprogramm teil. Diese waren im Durchschnitt 54.8 Jahre alt (Spannweite: 39-71 Jahre) und hatten Brustkrebs im Stadium I (69.1%) oder II (27.2%). Dem Großteil der Patientinnen wurde eine Behandlung mit Tamoxifen empfohlen, 30.9% der Patientinnen begannen mit einem Aromatasehemmer.

Diskussion. Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die ein psychologisches Programm zur Prävention von Nebenwirkungen evaluiert. Die Ergebnisse dieses Studienprotokolls zeigen, dass sich eine kurze psychologische Intervention in die Routineversorgung von Patientinnen mit Brustkrebs eingliedern lässt und Brustkrebspatientinnen verschiedenen Alters und mit einem geringeren Erkrankungsgrad, für die die Behandlung mit einer AHT indiziert ist, erreicht werden. Sollte sich die Effektivität eines Nebenwirkungspräventionsprogramms in den Hauptanalysen unter Beweis stellen, könnte die Veränderung von Erwartungen ein wertvoller Ansatz sein, um die Lebensqualität und Medikamenten-Adhärenz zu verbessern und das Auftreten und die subjektive Belastung durch Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Versorgung von Patienten zu Beginn einer langanhaltenden Medikation könnte durch derartige Interventionen nachhaltig verbessert werden.

4.3 Studie III: Fallberichte zur Erwartungsoptimierung

Zitation: von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Heisig, S., Shedden-Mora, M.C., Rehahn-Sommer, S., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (accepted) Psychologische Optimierung von Erwartungen zur Prävention von Nocebo-Nebenwirkungen bei Brustkrebs– Zwei Fallberichte. Manuscript accepted in *Verhaltenstherapie*.

Hintergrund. Nebenwirkungen können nicht nur durch die Pharmakodynamik eines Medikamentes sondern auch durch Nocebo-Mechanismen ausgelöst werden (Studie I: „Erwartungs-Effekte“). Anhand einer psychologischen Kurzzeitintervention („Antihormonelle Therapie erfolgreich meistern“, ATEM), konzipiert für Frauen mit Brustkrebs zu Beginn der AHT, sollen individuelle behandlungsrelevante Erwartungen optimiert werden, um die Belastung durch Nebenwirkungen während der Medikamenteneinnahme zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern (Studie II: „Erwartungsoptimierung“). Um das konkrete psychologische Vorgehen vorzustellen, können Fallberichte hilfreich sein. Diese können durch die Verbindung von qualitativen und quantitativen Analysen wichtige Informationen und erste Ergebnisse über die Umsetzbarkeit und Operationalisierung der Evaluationsstudie (siehe Studie II: „Erwartungsoptimierung“) liefern. Im Rahmen zweier Einzelfallanalysen wird daher in dieser Studie die psychologische Modifikation von Erwartungen dargestellt. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Perspektive der Patientinnen und auf qualitativen und quantitativen Auswertungen von Behandlungserwartungen, der Nebenwirkungsbelastung und der Lebensqualität. Die Umsetzbarkeit der manualbasierten Intervention wird beleuchtet und aufgezeigt, wo Nachteile dieses Vorgehens liegen können.

Methoden. Zwei Patientinnen, die im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie am ATEM-Präventionsprogramm teilnahmen, wurden anhand der CARE-Leitlinie vorgestellt. Die Kurzzeitintervention, die eine patientenzentrierte Aufklärung zu Nocebo-Effekten, Ressourcenaktivierung und Stärkung der Selbstwirksamkeits-Erwartungen im Umgang mit individuell befürchteten Symptomen umfasst, wurde qualitativ und quantitativ ausgewertet. Für die qualitativen Beschreibungen und Auswertungen wurden Videoanalysen und Mitschriften der einzelnen Sitzungen sowie Kopien der bearbeiteten Interventionsmaterialien verwendet. Rückmeldungen der Patientinnen zu einzelnen Abschnitten und Interventionen wurden von der Therapeutin stichpunktartig festgehalten sowie von den Patientinnen mittels Fragebögen mit offenem Antwortformat gegeben. Für die quantitativen Verlaufsanalysen wurden Daten aus standardisierten Fragebögen ausgewertet. Die Nebenwirkungen und Baseline-Beschwerden wurden mit dem GASE (Rief et al., 2011), die Lebensqualität mit dem EORTC (Aaronson et al., 1993) vor

Beginn der antihormonellen Behandlung sowie im Follow-up 3 und 6 Monate nach AHT-Beginn erhoben. Zur Messung Erwartungen wurde der GASE-Expect, eine modifizierte Version des GASE (Rief et al., 2011) vor und nach dem ATEM-Programm verwendet.

Ergebnisse. Beide Patientinnen berichteten, von dem Programm profitiert zu haben, wobei sich unterschiedliche Schlüsselinterventionen zeigten. Durch die qualitative Fallauswertung von Frau Mohn (49 Jahre alt, Ärztin, Brustkrebs im Stadium I, Tamoxifen+GnrH-Analogen), eine Patientin mit hohem Vorwissen und medizinischem Verständnis, wurde deutlich, dass für sie insbesondere die Konkretisierung von Bewältigungsstrategien hilfreich war, um eine höhere Selbstwirksamkeit hervorzurufen. Nach dem Motto „Wissen ist nicht Umsetzen!“ war die Erarbeitung, wie Strategien zum Umgang mit Nebenwirkungen im Alltag tatsächlich umgesetzt werden können am relevantesten. Die Fallauswertung von Frau Mey (58 Jahre alt, kaufmännische Angestellte, Brustkrebs im Stadium II, Aromatasehemmer) zeigte, dass bei einem geringeren Vorwissen und Progredienzangst insbesondere Psychoedukation zur Förderung von relevantem Krankheits- und Behandlungswissen als hilfreich erlebt werden kann, um durch das Verstehen von medizinischen Zusammenhängen ein höheres Kontrollerleben zu erreichen.

Bei beiden Patientinnen verbesserten sich in der quantitativen Fallauswertung die behandlungsrelevanten Erwartungen: Die Nebenwirkungs-Erwartungen verringerten sich nach Beendigung des ATEM-Programms bei Frau Mohn (*Baseline: Summenwert (SW)=37/ Post-Intervention: SW=25*) und Frau Mey (*SW=16/8*). Beide gaben an, dass sie nach Beendigung des ATEM-Programms erwarteten, die Nebenwirkungen besser bewältigen zu können als zuvor. Die Nebenwirkungen stiegen bei Frau Mohn 3 Monate nach Beginn mit der AHT leicht an und blieb 6 Monate nach Einnahmebeginn stabil. Bei Frau Mey erhöhte sich die Anzahl und Intensität der insgesamt aufgetretenen Nebenwirkungen nicht. Die generelle Lebensqualität verbesserte sich sowohl bei Frau Mohn als auch bei Frau Mey.

Diskussion. Die psychologische Unterstützung zum Umgang mit befürchteten Nebenwirkungen erwies sich bei beiden Falldarstellungen als geeignet, um die Erwartungen zu verbessern, die Belastung durch die Behandlung zu reduzieren und die Lebensqualität zu erhöhen. ATEM konnte unabhängig vom Vorwissen über Erkrankung und Behandlung sowie unabhängig von vorheriger Einstellung gegenüber dem Medikament eingesetzt werden und scheint flexibel genug zu sein, um individuell an den Bedarf und die Bedürfnisse unterschiedlicher Patientinnen angepasst zu werden.

Als möglicher unerwünschter Effekt sollte diskutiert werden, ob die Beschäftigung mit Erwartungen und Nebenwirkungen Ängste hervorruft und Nebenwirkungen durch Sensitivierungsprozesse induziert, was in der Forschung zur angemessenen Patientenaufklärung

erörtert wird (Miller & Colloca, 2011). Einerseits zeigen Studien, dass die Beschäftigung mit Nebenwirkungserwartungen nicht zu einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen führte (Colagiuri et al., 2013), andererseits kann die Warnung vor Nebenwirkungen für diese sensibilisieren (Colagiuri, McGuinness, Boakes, & Butow, 2012). Wie bei Frau Mey sollte eine realistische Erwartungshaltung gekoppelt an eine Stärkung der Selbstwirksamkeit durch die Bewältigungsstrategien (Anti-Nocebo-Mechanismen) an die Stelle diffuser impliziter Vorstellungen gegenüber der Behandlung treten. Insgesamt sollte das Vorgehen für jede Patientin spezifisch geprüft und Behandlungswissen immer im Sinne eines individualisierten Informed Consent vermittelt werden (Wells & Kaptchuk, 2012). Sollten sich in den Wirksamkeitsanalysen der Evaluationsstudie positive Effekte zeigen, könnte die Implementierung eines solchen Präventionsprogramms in die psychoonkologische Versorgung sinnvoll sein.

4.4 Studie IV: Lebensziele

Zitation: von Blanckenburg, P., Seifart, U., Conrad, N., Exner, C., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2014). Quality of life in cancer patients during rehabilitation: the role of life goal adjustment. *Psychooncology*, 23(10), 1149-1156.

Hintergrund. Der Erstbehandlung in der Onkologie folgt eine Rehabilitationsphase, in der die Erhaltung der globalen Lebensqualität durch psychosoziale Interventionen ein wesentliches Ziel darstellt (Rehse & Pukrop, 2003; Stanton, 2012). In der Analyse der Lebensqualität von onkologischen Patienten wird oftmals das Phänomen des Response Shift beobachtet (Sprangers & Schwartz, 1999b). Unterschiedliche Modelle gehen davon aus, dass dieses durch die Anpassung von Zielen zustande kommt, wie z.B. das Selbstregulationsmodell (Carver & Scheier, 2000) oder das duale Prozessmodell von Brandstädter und Kollegen (Brandstädter & Rothermund, 2002). Da insbesondere Lebensziele durch eine Krebsdiagnose bedroht werden können (Pinquart et al., 2005), stellt sich die Frage, ob das Erreichen und die Wichtigkeit von Lebenszielen Einflussfaktoren für die globale Lebensqualität bei onkologischen Patienten darstellen. In der vorliegenden Studie soll dieses untersucht werden. Weiterhin wird analysiert, ob Veränderungen in der Lebensqualität evtl. besser durch Anpassungsprozesse von Lebenszielen erklärt werden können als durch medizinische und soziodemographische Variablen.

Methoden. Onkologische Patienten mit unterschiedlichen Tumorlokalitäten und Schweregraden wurden während ihres Aufenthaltes in einer Rehabilitationsklinik in die Studie aufgenommen. Die Einschlusskriterien beinhalteten das Vorliegen einer Krebsdiagnose, Alter 18-65 Jahre und ausreichende Deutschkenntnisse. Ausschlusskriterien waren: Komorbide schwere psychische oder körperliche Erkrankung und kognitive Defizite. In einem einstündigen Interview wurde die globale Lebensqualität als Outcome-Maß mit dem WHOQOL BREF Fragebogen (WHOQOL-Group, 1998) sowie die Wichtigkeit von Lebenszielen und der subjektive Erfolg im Erreichen dieser mit dem GOALS (Pöhlmann et al., 2010) erfasst. Zur Follow-up-Befragung nach 20 Monaten wurden die Fragebögen postalisch an 81 Patienten gesendet. Um Veränderungen zwischen der Baseline und der Follow-up-Zeitpunkt zu analysieren wurden T-Tests für abhängige Variablen berechnet. Es wurden Differenzwerte durch die Subtraktion der Baseline-Werte von den Follow-up-Werten erstellt (t_1-t_2). Mittels hierarchischer Regressionen wurde sowohl im querschnittlich als auch im Längsschnitt analysiert, wie viel Varianz der Lebensqualität durch die Wichtigkeit und den Erfolg im Erreichen von Lebenszielen erklärt werden konnte. Hierbei wurde für relevante soziodemographische und klinische Variablen kontrolliert.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 86 onkologische Patienten eingeschlossen (durchschnittliches Alter: 52.5 Jahre, SD: 8.1, Spannweite: 31-65). Zum Follow-up-Zeitpunkt nach 20 Monaten wurde eine Stichprobe von 44 Patienten (60.3% der Überlebenden) analysiert. Es zeigte sich, dass Lebenszielcharakteristika nach Kontrolle des Geschlechts, der physischen Funktionalität und dem Vorliegen depressiver Symptome zusätzliche Varianz ($\Delta R^2=.08$, $p<.01$) der globalen Lebensqualität aufklären konnten (Gesamtmodell: adjust. $R^2=.46$, $p<.001$). Insbesondere das Erreichen von Lebenszielen hing mit einer höheren Lebensqualität zusammen ($\beta=.421$, $p<.01$). Zum Follow-up Zeitpunkt zeigte sich, dass die globale Lebensqualität, die physische Funktionsfähigkeit und der wahrgenommene Erfolg im Erreichen von Lebenszielen stabil blieben, während die Wichtigkeit von Lebenszielen ($t=2.84$, $p<.01$) niedriger und die depressive Symptomatik höher ($t=-2.07$, $p<.05$) als 20 Monate zuvor eingeschätzt wurde. Die Veränderungswerte der Lebensziele ($\Delta R^2=.23$, $p<.01$) erklärten zusätzlich zur Veränderung der depressiven Symptomatik Varianz der Veränderung der Lebensqualität (Gesamtmodell: adjust. $R^2=.30$, $p<.01$). Hierbei waren ein Zuwachs im Erreichen von Lebenszielen ($\beta=.452$, $p<.01$) sowie eine reduzierte Wichtigkeit ($\beta=-.399$, $p<.01$) mit einer höheren globalen Lebensqualität assoziiert.

Diskussion. Die Stabilität in der globalen Lebensqualität, die sich schon in anderen Studien gezeigt hatte, wurde auch in dieser Studie bestätigt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Anpassung in den Lebenszielen eine Anpassung der Lebensqualität eventuell besser erklären kann, als Veränderungen in der körperlichen Funktionsfähigkeit und in anderen klinische Variablen. Neben des Zusammenhangs des Erreichens von Lebenszielen und einer hohen Lebensqualität scheint auch die Ablösung von Lebenszielen eine Strategie zur Lebensqualitätssteigerung im Angesicht einer onkologischen Erkrankung zu sein (Wrosch et al., 2003). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass dies besonders für Lebensziele gilt, die als nicht mehr erreichbar erscheinen. Die Studienergebnisse weisen auf die Relevanz hin, die Bearbeitung von Lebenszielen in psychologische Rehabilitationsprogramme zu integrieren.

5 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION UND AUSBLICK

Im Rahmen der vorliegenden publikationsbasierten Dissertation wurden Behandlungserwartungen und Lebensziele als potentiell veränderbare Variablen bezüglich ihres Einflusses auf unterschiedliche Ebenen der Lebensqualität bei onkologischen Patienten untersucht. Weiterhin wurde ein Interventionsansatz zur Steigerung der Lebensqualität entwickelt.

In dieser Dissertation wurde in einer längsschnittlichen Kohortenstudie gezeigt, dass die berichtete Intensität von Nebenwirkungen unter anderem durch Behandlungserwartungen vor Beginn der Medikamenteneinnahme vorhergesagt werden (Studie I: „Erwartungs-Effekte“). Somit kann vermutet werden, dass nocebo-ähnliche Prozesse im Rahmen einer Antihormonellen Therapie (AHT) bei Patientinnen mit Brustkrebs eine Rolle spielen. Die Optimierung von Behandlungserwartungen als veränderungssensitive psychologische Variable bietet damit einen potentiellen Ansatzpunkt zur Reduzierung der Nebenwirkungsbelastung und Verbesserung der Lebensqualität. Es ist in dieser Dissertation gelungen, ein kurzes psychologisches Interventionsprogramm zur Erwartungsoptimierung zu entwickeln, das gut in die Routineversorgung von Brustkrebspatientinnen zu integrieren war (Studie II: „Erwartungsoptimierung“). Mithilfe zweier Fallberichte konnte die generelle Umsetzbarkeit des Programms bestätigt werden. Es wurden erste Einblicke in die psychotherapeutische Arbeit mit Erwartungen gewonnen und auch mögliche Schwierigkeiten diskutiert (Studie III: „Fallberichte“). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sowohl das Erreichen von Lebenszielen als auch das Loslassen von Zielen mit einer höheren Lebenszufriedenheit im Sinne der Ebene der globalen Lebensqualität zusammenhängt (Studie IV: „Lebensziele“). Diese psychologischen Faktoren hatten einen höheren Erklärungswert für Veränderungen in der globalen Lebensqualität von onkologischen Patienten als medizinische Variablen.

5.1 Einschränkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch einige Einschränkungen zu berücksichtigen. So könnte die Zusammensetzung der Stichproben der einzelnen Studien zu einer spezifischen Selektion an teilnehmenden Patienten geführt haben, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken würde. In Studie I: „Erwartungs-Effekte“ nahmen fast 40% der gescreenten Patientinnen nicht an der Studie teil. Hierbei könnten vor allem die Patientinnen mit dysfunktionaleren Erwartungen und einer niedrigeren Adhärenz die Studienteilnahme verweigert haben und damit die Erwartungen und die Adhärenz insgesamt zu positiv eingeschätzt worden sein. So schieden die Patientinnen mit negativeren Erwartungen häufiger aus der Studie aus und auch die

Nebenwirkungen und der Abbruch der Medikamenteneinnahme waren bei den Patientinnen häufiger, die die Studienteilnahme vorzeitig beendeten. In Studie III: „Fallberichte“ war die Auswahl der beiden Fallbeispiele nicht randomisiert, sondern zwei Patientinnen wurden ausgewählt, die sich stark voneinander unterschieden und mit denen sich die Arbeit mit Erwartungen als repräsentativ darstellte, d. h. häufig auftauchende Themen bearbeitet wurden. Auch waren die zum deskriptiven Vergleich angegebenen Kontrollgruppen nicht vollständig. Dies könnte zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben. Die nachfolgenden Analysen mit der Gesamtstichprobe sind hier zur Überprüfung sehr wichtig. In Studie IV: „Lebensziele“ war die Auswahl der Stichprobe recht heterogen in Bezug auf Krebsart und Schwere der Krankheit sowie war die Drop-Out-Rate zum zweiten Messzeitpunkt hoch. Da sich die Prozesse der Lebenszielanpassung innerhalb der Patientengruppen stark unterscheiden könnten, wären nachfolgende Studien mit einer größeren Stichprobenanzahl sowie einem geringeren Drop-Out wünschenswert.

Eine weitere Einschränkung betrifft das Fehlen einer Kontrollgruppe sowohl in Studie I als auch in Studie IV. In nachfolgender Forschung zu Studie I: „Erwartungs-Effekte“ wäre es interessant, zwei oder mehr Gruppen mit unterschiedlichen Aufklärungen zur antihormonellen Therapie zu vergleichen um tiefere Einblicke in die Kausalitäten der Zusammenhänge zu erhalten. In Studie IV: „Lebensziele“ wäre eine gesunde Kontrollgruppe zum Vergleich der Anpassungsmechanismen in einer weiteren Studie von wesentlichem Interesse. Außerdem muss kritisch angemerkt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studien ausschließlich auf Selbstberichten beruhen. Die Integration zusätzlicher objektiverer Maße basierend auf Fremdbeurteilungen wäre für alle Studien interessant. So wäre für die ersten drei Studien empfehlenswert, die Adhärenz zusätzlich mit der Methode des Tabletten-Zählens oder pharmazeutischen Berichten durch Apotheken zu überprüfen. Für die vierte Studie wäre es interessant gewesen, eine Fremd-Einschätzung des funktionellen Status zu beiden Messzeitpunkten zu erfassen, beispielsweise durch den Karnofsky Performance Status (Mor, Laliberte, Morris, & Wiemann, 1984).

In nachfolgenden Studien sollte die Thematisierung von Behandlungserwartungen in der medizinischen Standardversorgung systematisch erfasst sowie der Informationsstand der Patientinnen berücksichtigt werden. Auch wenn die standardisierte Aufklärung zur AHT für eine Angleichung des Wissensstandes der Patientinnen sorgte, wurde in den vorliegenden Studien I bis III nicht erfasst, inwieweit und auf welche Art die einzelnen Gynäkologen, Brustschwestern oder auch Freunde, Familienangehörige und das Internet Informationen über die AHT gegeben oder Erwartungen der Patienten thematisiert haben.

Als letzter Punkt soll angemerkt werden, dass die Auswahl der in dieser Arbeit untersuchten Einflussfaktoren für das gesamte Wilson und Cleary Modell der Lebensqualität keinen Anspruch auf

Vollständigkeit erhebt, sondern nur einen kleinen Ausschnitt an Mechanismen abbildet, die eine Rolle für die Lebensqualität bei onkologischen Patienten spielen. So ist es in zukünftiger Forschung interessant, mit sehr großen Stichproben verschiedene Prädiktoren der Lebensqualität simultan z.B. anhand von Strukturgleichungsmodellen zu analysieren (Sousa & Kwok, 2006).

5.2 Vorzüge

Als Stärken dieser Arbeit kann für die erste Studie hervorgehoben werden, dass erstmals Erwartungseffekte in Rahmen einer antihormonellen Behandlung bei Patientinnen mit Brustkrebs untersucht wurden. Dies hat eine hohe Relevanz, da Erwartungen einen potentiell veränderbaren Einflussfaktor von Nebenwirkungen und Adhärenz darstellen. Weitere Stärken sind der lange Follow-up-Zeitraum von zwei Jahren, die Erfassung vieler wichtiger Kontrollvariablen sowie die klinische Kohortenstichprobe, die für eine hohe externe Validität spricht. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Nebenwirkungen in der Betreuung von Patientinnen mit Brustkrebs oft zu wenig berücksichtigt werden (Fallowfield & Jenkins, 2015), kann auch die empfehlungsgetreue Operationalisierung der Nebenwirkungen durch eine Patientenzentrierte Erfassung als ein Vorzug der Studie aufgeführt werden. In der zweiten Studie sind die Neuheit des Ansatzes durch den Einbezug des Nocebo-Konzeptes und der Optimierung von Erwartungen sowie die hohe Qualität der Studie durch die Berücksichtigung der Consort-Kriterien als Vorzüge zu nennen. Insbesondere die Verwendung einer aktiven Kontrollgruppe ist als Qualitätsmerkmal hervorzuheben. In Studie III: „Fallberichte“ wurden Fallbeispiele auch qualitativ analysiert, welche zusätzliche Informationen zu später folgenden Hauptauswertungen liefern und dabei helfen kann, quantitative Ergebnisse zu interpretieren. Die vierte Studie hat erstmals das Zusammenspiel von Lebenszielen und der globalen Lebensqualität im Rahmen der onkologischen Rehabilitation untersucht. Positiv hervorzuheben ist insbesondere die Erfassung vieler wichtiger Kontrollvariablen und der lange Follow-up-Zeitraum der Studie.

5.3 Implikationen für die Forschung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lassen sich, neben den bereits erwähnten Punkten, mehrere Ansatzpunkte für weitere Forschung ableiten. Sowohl in den Studien I: „Erwartungs-Effekte“ und III: „Fallbeispiele“ als auch in einer Metaanalyse (Sohl et al., 2009) werden die von den Patienten gemachten Erfahrungen mit Nebenwirkungen mit ihren Erwartungen in Verbindung gebracht. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass sich auch vorherige

Erfahrungen mit anderen Medikamenten auf den therapeutischen Output eines neuen Medikaments auswirken können (Kessner, Wiech, Forkmann, Ploner, & Bingel, 2013). Patientinnen mit Brustkrebs wird häufig ein Wechsel zwischen verschiedenen antihormonellen Medikamenten empfohlen, welches mit Akzeptanzproblemen verbunden ist (Costantini et al., 2009; Jonat et al., 2006). Es ist daher von hoher Relevanz in weiterer Forschung ein Fokus auf das Zusammenspiel von Erfahrungen und Erwartungen zu legen. Hierbei sollte die Rolle von Internetforen berücksichtigt werden, in denen Patientinnen von ihren Erfahrungen berichten und diese miteinander austauschen (Mao et al., 2013). Da die Ergebnisse von Studie I: „Erwartungseffekte“ Hinweise auf Nocebo-Mechanismen zeigen, sollte in weiteren experimentellen Studien erforscht werden, wie mögliche Nebenwirkungen eines Medikamentes am besten kommuniziert werden können, ohne diese zu induzieren (Tan, Petrie, Faasse, Bolland, & Grey, 2014; Wells & Kaptchuk, 2012).

Das Präventionsprogramm ATEM wurde mit dem Ziel entwickelt, nebenwirkungsbezogene Erwartungen zu optimieren. Die Ergebnisse der Studie III: „Fallberichte“ betreffen zunächst vor allem die Umsetzbarkeit und das Vorstellen der Arbeit mit Erwartungen. In der vorliegenden Arbeit bleibt ungeklärt, ob sich das Präventionsprogramm als effektiv erweist. Dies wird mittels der Hauptanalysen mit der Gesamt-Stichprobe überprüft. Sollte sich das Programm als wirksam darstellen, sollte in zukünftiger Forschung die Wirksamkeit der einzelnen Interventionen analysiert werden. Von Interesse ist hierbei, welche spezifischen Komponenten des Programmes sich auf welche spezifischen Erwartungsaspekte auswirken. Außerdem sollte untersucht werden, welche Patientinnen von dem Präventions-Programm am meisten profitieren. Es liegen Hinweise vor, dass insbesondere onkologische Patienten mit hohen nebenwirkungsbezogenen Erwartungen Nutzen aus Interventionen zur Erwartungsoptimierung bei der Chemotherapie ziehen (Roscoe et al., 2010). Hieraus ergibt sich die Frage, ob dies ebenfalls für Patientinnen mit Brustkrebs im Rahmen einer AHT zutrifft. Klarheit über ausschlaggebende Patientencharakteristika zu erhalten wäre wichtig, um die Interventionen besser anpassen zu können. Interessant wäre auch die Weiterentwicklung eines solchen Programmes für andere Patientengruppen beispielsweise für Männer mit Prostata-Krebs und einer antihormonellen Behandlung.

Ausgehend davon, dass die Einzugsgebiete der Brustzentren oftmals sehr groß sind und einige Patientinnen aus organisatorischen Gründen (z.B. zu weite Entfernung) nicht an Studie I: „Erwartungs-Effekte“ sowie an dem Präventionsprogramm (Studie II und III) teilgenommen haben, könnte analysiert werden, inwiefern andere Kommunikationswege genutzt werden könnten, um Inhalte zu vermitteln. So gibt es bereits einige Smartphone- (Mobasheri et al., 2014) oder internetbasierte (Borosund & Cvancarova, 2014) psychologische Interventionen für Patientinnen mit Brustkrebs. Da im Zuge von Erwartungseffekten die Patient-Behandler-Interaktion jedoch von hoher

Relevanz ist (Colloca & Finniss, 2012) bleibt zu überprüfen, ob damit gleichwertige Effekte erzielt werden können.

Die Ergebnisse der vierten Studie weisen auf Zusammenhänge zwischen der Lebenszielanpassung und der globalen Lebensqualität hin. Allerdings bleiben Mediatoren dieses Effekts bisher ungeklärt. So könnten die vermittelnden Rollen von Coping Strategien (Schroevers, Kraaij, & Garnefski, 2008) und Selbstwirksamkeit (Kuijjer & De Ridder, 2003) untersucht werden. Derartige Forschungsergebnisse könnten hilfreich sein, um Fertigkeiten und Skills zu bestimmen, die in Rehabilitationskliniken für onkologische Patienten einen Fokus erhalten könnten. Weiterhin lassen die Ergebnisse der Studie IV: „Lebensziele“ vermuten, dass nicht erreichbare Ziele weniger wichtig werden. Allerdings sollte die Rolle der Realisierbarkeit von Lebenszielen genauer untersucht werden und damit auch die Strategie der Umorientierung von schwer zu realisierenden hin zu leichter realisierbaren Zielen.

5.4 Klinische Implikationen

Da sich zeigte, dass Erwartungen vor Beginn einer medikamentösen Behandlung in engem Zusammenhang mit der Nebenwirkungsbelastung stehen, können aus der ersten Studie der vorliegenden Arbeit vor allem Implikationen für die Aufklärung und den Umgang mit Erwartungen in der onkologischen Behandlung abgeleitet werden. Eine angemessene Aufklärung, die die Wirkung des Medikamentes betont und auf das Informationsbedürfnis der Patientinnen zugeschnitten ist, erscheint zur Verhinderung des Nocebo-Effekts notwendig (Colloca & Finniss, 2012; Wells & Kaptchuk, 2012). Dies ist vor allem unter Berücksichtigung einer europaweiten Studie hochrelevant, die zeigte, dass die Aufklärung der Patientinnen vor einer antihormonellen Therapie durch einen Mangel an passender Information charakterisiert ist und Patientinnen nicht ausreichend in die Entscheidung für eine AHT einbezogen werden (Wengström et al., 2007). Insbesondere die Erwartungen in Bezug auf mögliche Konsequenzen für die Lebensqualität der Patientinnen werden bisher in der Praxis viel zu wenig thematisiert (Fallowfield, 2008).

Die Studien II: „Erwartungsoptimierung“ und III: „Fallberichte“ zeigen auf, wie behandlungsbezogene Erwartungen von Patientinnen in einer angemessenen Weise bearbeitet werden können. Hierbei sollten Interventionen vor allem auf eine Bildung von realistischen nebenwirkungsbezogenen Erwartungen abzielen sowie die Selbstwirksamkeitserwartungen der Patientinnen, mit möglichen Nebenwirkungen umgehen zu können (Coping) optimieren. Interventionen wie Psychoedukation zur Förderung von relevantem Krankheits- und Behandlungswissen, das Erarbeiten von individuellen Bewältigungsstrategien (Coping-Plan) und

Imaginationsübungen zur Integration der Wirkweise des Medikamentes werden vorgeschlagen. Eine patientenzentrierte Anpassung der Interventionen erscheint wesentlich. Die Ergebnisse der ersten und dritten Studie deuten weiterhin daraufhin hin, dass die Thematisierung von Erwartungen nicht nur vor Beginn einer Behandlung, sondern auch während der Medikamenteneinnahme wichtig sein kann, insbesondere für Patientinnen, die eine starke Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen erfahren haben. Die abschließende Bewertung des hier angewendeten psychologischen Interventionsprogramms sollte jedoch erst mit der Auswertung der Effektivität des Programmes mit der Gesamtstichprobe vorgenommen werden. Anschließend sollte die Implementierung in die klinische Routineversorgung erfolgen.

Die Ergebnisse der vierten Studie weisen auf die Wichtigkeit hin, Lebensziele in psychologische Rehabilitationsprogramme zu integrieren. Dies ist bisher keine klinische Routine in der onkologischen Versorgung (Mehnert et al., 2011). Spezielle Programme, wie sie für Menschen mit Hirnschädigungen (Conrad et al., 2010) oder chronischem Schmerz (Vowles & McCracken, 2008) entwickelt wurden, könnten adaptiert werden. Interventionen der Acceptance And Commitment Therapy (Hayes, Luoma, Bond, Masuda, & Lillis, 2006), die bewirken sollen, dass Patienten sich einerseits über ihre Ziele und Werte bewusst werden und diesen nachgehen, andererseits Unerreichbares loslassen, könnten hier eine sinnvolle Bereicherung darstellen.

5.5 Schlussfolgerung

Behandlungserwartungen bilden einen ernstzunehmenden Einflussfaktor für die Lebensqualität. Durch negative Erwartungen wird das Risiko einer hohen Nebenwirkungsbelastung und mangelhaften Adhärenz von Patientinnen mit Brustkrebs während der Einnahme einer AHT gesteigert. Die Modifikation von Behandlungserwartungen bietet einen vielversprechenden Interventionsansatz zur Verringerung der Belastung und zum Umgang mit den Beschwerden. Unter Berücksichtigung der derzeit mangelhaften Aufklärung und Unterstützung hinsichtlich der AHT (Fallowfield & Jenkins, 2015) und den niedrigen Adhärenzraten (Partridge et al., 2008) könnte ein solches psychologisches Programm einen bedeutenden Fortschritt im Gesundheitswesen darstellen. Einzelfallanalysen bestätigen die Umsetzbarkeit. Ob die systematische Optimierung der Erwartungen in der Folge zu einer verbesserten Lebensqualität bei den Patientinnen führt, muss in Hauptanalysen noch gezeigt werden. Die Anpassung von Lebenszielen hängt mit der globalen Lebensqualität zusammen und sollte daher im psychoonkologischen Kontext berücksichtigt werden. Zusammengenommen liefert die Arbeit Ansatzpunkte, die zu einer verbesserten psychoonkologischen Versorgung beitragen könnten.

6 LITERATUR

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, I. A., Duez, N. J., . . . de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *National Cancer Institute*, 85(5), 365-376.
- Amanzio, M., Corazzini, L. L., Vase, L., & Benedetti, F. (2009). A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain*, 146(3), 261-269.
- Andritsch, E., Dietmaier, G., Hofmann, G., Zloklikovits, S., & Samonigg, H. (2007). Global quality of life and its potential predictors in breast cancer patients: an exploratory study. *Support Care Cancer*, 15(1), 21-30.
- Austin, J. T., & Vancouver, J. B. (1996). Goal constructs in psychology: Structure, process, and content. *Psychological bulletin*, 120(3), 338.
- Bakas, T., McLennon, S. M., Carpenter, J. S., Buelow, J. M., Otte, J. L., Hanna, K. M., . . . Welch, J. L. (2012). Systematic review of health-related quality of life models. *Health Qual Life Outcomes*, 10, 134-134.
- Bandura, A. (1997). *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman.
- Barsky, A. J., Saintfort, R., Rogers, M. P., & Borus, J. F. (2002). Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. *JAMA*, 287, 622-627.
- Basch, E. (2010). The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. *New England Journal of Medicine*, 362(10), 865-869.
- Basch, E., Bennett, A., & Pietanza, M. C. (2011). Use of Patient-Reported Outcomes to Improve the Predictive Accuracy of Clinician-Reported Adverse Events. *J Natl Cancer Inst*, 103(24), 1808-1810.
- Beijer, S., Kempen, G. I., Pijls-Johannesma, M. C., de Graeff, A., & Dagnelie, P. C. (2008). Determinants of overall quality of life in preterminal cancer patients. *Int J Cancer*, 123(1), 232-235.
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., & Colloca, L. (2007). When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, 147(2), 260-271.
- Bingel, U. (2014a). Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA*, 312(7), 693-694.
- Bingel, U. (2014b). Placeboeffekte und ihre Implikationen in der Neurologie. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 16, 46-56.

- Borosund, E., & Cvancarova, M. (2014). Comparing effects in regular practice of e-communication and Web-based self-management support among breast cancer patients: preliminary results from a randomized controlled trial. *16*(12), e295. doi: 10.2196/jmir.3348
- Brandtstädter, J. (2009). Goal pursuit and goal adjustment: Self-regulation and intentional self-development in changing developmental contexts. *Advances in Life Course Research, 14*(1–2), 52-62.
- Brandtstädter, J., & Renner, G. (1990). Tenacious goal pursuit and flexible goal adjustment: explication and age-related analysis of assimilative and accommodative strategies of coping. *Psychology and Aging, 5*(1), 58.
- Brandtstädter, J., & Rothermund, K. (2002). The Life-Course Dynamics of Goal Pursuit and Goal Adjustment: A Two-Process Framework. *Developmental Review, 22*(1), 117-150.
- Broadbent, E., Petrie, K. J., Main, J., & Weinman, J. (2006). The brief illness perception questionnaire. *Journal of psychosomatic research, 60*, 631-637.
- Brunstein, J. C. (1993). Personal goals and subjective well-being: A longitudinal study. *J Pers Soc Psychol, 65*(5), 1061-1070.
- Burstein, H. J., Temin, S., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. E., . . . Griggs, J. J. (2014). Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology, 32*(21), 2255-69.
- Cameron, L. D., Leventhal, H., & Love, R. R. (1998). Trait anxiety, symptom perceptions, and illness-related responses among women with breast cancer in remission during a tamoxifen clinical trial. *Health Psychology, 17*(5), 459-469.
- Carver, C. S., & Scheier, M. F. (2000). Scaling back goals and recalibration of the affect system are processes in normal adaptive self-regulation: understanding 'response shift' phenomena. *Soc Sci Med, 50*(12), 1715-1722.
- Carver, C. S., & Scheier, M. F. (2001). *On the self-regulation of behavior*. Cambridge University Press.
- Cella, D., & Fallowfield, L. (2008). Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat, 107*(2), 167-180.

- Cella, D., Fallowfield, L., Barker, P., Cuzick, J., Locker, G., & Howell, A. (2006). Quality of Life of Postmenopausal Women in the ATAC ("Arimidex", Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial after Completion of 5 years' Adjuvant Treatment for Early Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*, *100*(3), 273-284.
- Chen, H., Kasen, S., & Cohen, P. (2009). Life values and mental health: A longitudinal study comparing chronically ill women to women without chronic disease. *Psychol Health*, *24*(4), 395-405.
- Chlebowski, R. T., & Geller, M. L. (2006). Adherence to Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Oncology*, *71*(1-2), 1-9.
- Chvetzoff, G., & Tannock, I. (2003). Placebo Effects in Oncology. *J Natl Cancer Inst*, *95*(1), 19-29.
- Ciarrochi, J., Fisher, D., & Lane, L. (2011). The link between value motives, value success, and well-being among people diagnosed with cancer. *Psycho-Oncology*, *20*(11), 1184-1192.
- Cockle-Hearne, J., & Faithfull, S. (2010). Self-management for men surviving prostate cancer: a review of behavioural and psychosocial interventions to understand what strategies can work, for whom and in what circumstances. *Psychooncology*, *19*(9), 909-922.
- Colagiuri, B., Dhillon, H., Butow, P. N., Jansen, J., Cox, K., & Jacquet, J. (2013). Does Assessing Patients' Expectancies About Chemotherapy Side Effects Influence Their Occurrence? *J Pain Symptom Manage*, *46*(2), 275-281.
- Colagiuri, B., McGuinness, K., Boakes, R. A., & Butow, P. N. (2012). Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. *Journal of Psychopharmacology*, *26*(12), 1540-1547.
- Colagiuri, B., & Zachariae, R. (2010). Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis. *Ann Behav Med*, *40*(1), 3-14.
- Colloca, L., & Finniss, D. (2012). Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*, *307*(6), 567-568.
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011a). The Nocebo Effect and Its Relevance for Clinical Practice. *Psychosomatic Medicine*, *73*(7), 598-603.
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011b). Role of expectations in health. *Current Opinion in Psychiatry*, *24*(2), 149-155.
- Colloca, L., Sigaudò, M., & Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, *136*(1-2), 211-218.

- Conrad, N., Doering, B. K., Rief, W., & Exner, C. (2010). Lebenszielinterventionen in der Neurorehabilitation. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, *21*(4), 259-269.
- Costantini, A., Picardi, A., Zilli, M., Cairoli, F., Torta, R., Marchetti, P., . . . Iacobelli, S. (2009). Discussion about switch strategy in the adjuvant hormonal therapy of breast cancer: psychological aspects of physician-patient communication. *Annals of Oncology*, *20*(10), 1647-1652.
- Cramarossa, G., Chow, E., Zhang, L., Bedard, G., Zeng, L., Sahgal, A., . . . Bottomley, A. (2013). Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*, *21*(6), 1709-1716.
- Dabakuyo, T. S., Guillemin, F., Conroy, T., Velten, M., Jolly, D., Mercier, M., . . . Bonnetain, F. (2013). Response shift effects on measuring post-operative quality of life among breast cancer patients: a multicenter cohort study. *Qual Life Res*, *22*(1), 1-11.
- de la Cruz, M., Hui, D., Parsons, H. A., & Bruera, E. (2010). Placebo and nocebo effects in randomized double-blind clinical trials of agents for the therapy for fatigue in patients with advanced cancer. *Cancer*, *116*(3), 766-774.
- Den Oudsten, B. L., De Vries, J., Van der Steeg, A. F., Roukema, J. A., & Van Heck, G. L. (2009). Determinants of overall quality of life in women over the first year after surgery for early stage breast cancer. *Qual Life Res*, *18*(10), 1321-1329.
- Dowsett, M., Cuzick, J., Ingle, J., Coates, A., Forbes, J., Bliss, J., . . . Peto, R. (2010). Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *J Clin Oncol*, *28*(3), 509-518.
- Duijts, S., Faber, M. M., Oldenburg, H. S. A., van Beurden, M., & Aaronson, N. K. (2011). Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology*, *20*(2), 115-126.
- Duijts, S., van Beurden, M., Oldenburg, H. S. A., Hunter, M. S., Kieffer, J. M., Stuver, M. M., . . . Aaronson, N. K. (2012). Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy and Physical Exercise in Alleviating Treatment-Induced Menopausal Symptoms in Patients With Breast Cancer: Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(33), 4124-4133.
- Dunne, E., Wrosch, C., & Miller, G. E. (2011). Goal disengagement, functional disability, and depressive symptoms in old age. *Health Psychol*, *30*(6), 763-770.

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365(9472), 1687-1717.
- Emmons, R. A. (1986). Personal strivings: An approach to personality and subjective well-being. *J Pers Soc Psychol*, 51(5), 1058-1068.
- Emmons, R. A., Colby, P. M., & Kaiser, H. A. (1998). When losses lead to gains: Personal goals and the recovery of meaning. In P. T. P. W. P. S. Fry (Ed.), *The human quest for meaning: A handbook of psychological research and clinical applications* (pp. 163-178). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*, 12(3), 191-204.
- Engel, J., Kerr, J., Schlesinger-raab, A., Eckel, R., Sauer, H., & Hölzel, D. (2003). Predictors of Quality of Life of Breast Cancer Patients. *Acta Oncologica*, 42(7), 710-718.
- Faasse, K., & Petrie, K. J. (2013). The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgraduate Medical Journal*, 89(1055), 540-546.
- Fallowfield, L. (2008). Treatment decision-making in breast cancer: the patient–doctor relationship. *Breast Cancer Res Treat*, 112(0), 5-13.
- Fallowfield, L., & Jenkins, V. (2015). Psychosocial/survivorship issues in breast cancer: are we doing better? *J Natl Cancer Inst*, 107(1), 1-5.
- Fayers, P., & Machin, D. (2007). *Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*: John Wiley & Sons.
- Feero, W. G., Guttmacher, A. E., & Collins, F. S. (2010). Genomic Medicine — An Updated Primer. *New England Journal of Medicine*, 362(21), 2001-2011.
- Ferrans, C. E. (2005). Definitions and conceptual models of quality of life. In J. Lipscomb, C. C. Gotay & C. Snyder (Eds.), *Outcomes assessment in cancer: Measures, methods, and applications* (pp. 14-30). New York: Cambridge University Press.
- Ferrans, C. E., Zerwic, J. J., Wilbur, J. E., & Larson, J. L. (2005). Conceptual Model of Health-Related Quality of Life. *Journal of Nursing Scholarship*, 37(4), 336-342.

- Ferreira, K. A., Kimura, M., Teixeira, M. J., Mendoza, T. R., da Nobrega, J. C., Graziani, S. R., & Takagaki, T. Y. (2008). Impact of cancer-related symptom synergisms on health-related quality of life and performance status. *J Pain Symptom Manage*, 35(6), 604-616.
- Fischer, M. J., Wiesenhaan, M. E., Heijer, A. D.-d., Kleijn, W. C., Nortier, J. W. R., & Kaptein, A. A. (2013). From despair to hope: A longitudinal study of illness perceptions and coping in a psycho-educational group intervention for women with breast cancer. *Br J Health Psychol*, 18(3), 526-545.
- Garg, A. K. (2011). Nocebo side-effects in cancer treatment. *The Lancet Oncology*, 12(13), 1181-1182.
- Hahn, R. A. (1997). The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Preventive Medicine*, 26, 607-611.
- Häuser, W. M. D., Bartram, C., Bartram-Wunn, E., & Tolle, T. M. D. (2012). Adverse Events Attributable to Nocebo in Randomized Controlled Drug Trials in Fibromyalgia Syndrome and Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Systematic Review. *Clinical Journal of Pain*, 28(5), 437-451.
- Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A., & Lillis, J. (2006). Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behav Res Ther*, 44(1), 1-25.
- Heisig, S. R., Shedden-Mora, M. C., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Rief, W., Albert, U. S., & Nestoriuc, Y. (2014). Informing women with breast cancer about endocrine therapy: effects on knowledge and adherence. *Psychooncology*, 24(2), 130-137.
- Hinz, A., Einenkel, J., Briest, S., Stolzenburg, J. U., Papsdorf, K., & Singer, S. (2012). Is it useful to calculate sum scores of the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30? *Eur J Cancer Care*, 21(5), 677-683.
- Horne, R., Weinman, J., & Hankins, M. (1999). The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*, 14(1), 1-24.
- Jonat, W., Gnant, M., Boccardo, F., Kaufmann, M., Rubagotti, A., Zuna, I., . . . Jakesz, R. (2006). Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 7(12), 991-996.
- Jørgensen, I. L., Frederiksen, K., Boesen, E., Elsass, P., & Johansen, C. (2009). An exploratory study of associations between illness perceptions and adjustment and changes after psychosocial rehabilitation in survivors of breast cancer. *Acta Oncologica*, 48(8), 1119-1127.

- Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., & Bingel, U. (2013). The effect of treatment history on therapeutic outcome: An experimental approach. *JAMA Internal Medicine*, *173*(15), 1468-1469.
- Kirsch, I. (1985). Response Expectancy as a Determinant of Experience and Behavior. *American Psychologist*, *40*, 1189–1202.
- Kirsch, I. (1997). Response expectancy theory and application: A decennial review. *Applied & Preventive Psychology*, *6*, 69-79.
- Kuijjer, R. G., & De Ridder, D. T. D. (2003). Discrepancy in Illness-related Goals and Quality of Life in Chronically Ill Patients: The Role of Self-efficacy. *Psychology & Health*, *18*(3), 313-330.
- Lampic, C., Thurfjell, E., Bergh, J., Carlsson, M., & Sjöden, P. O. (2002). Life values before versus after a breast cancer diagnosis. *Research in nursing & health*, *25*(2), 89-98.
- Lawton, M. P., Moss, M. S., Winter, L., & Hoffman, C. (2002). Motivation in later life: Personal projects and well-being. *Psychology and Aging*, *17*(4), 539-547.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014). *Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1*, AWMF-Registernummer: 032/051OL.
- Leventhal, H., Brissette, I., & Leventhal, E. A. (2003). The common-sense model of self-regulation of health and illness. In L. D. Cameron & H. Leventhal (Eds.), *The self-regulation of health and illness behaviour* (pp. 42-65). New York: Psychology Press.
- Little, B. R. (1983). Personal projects a rationale and method for investigation. *Environment and behavior*, *15*(3), 273-309.
- Liu, L., Fiorentino, L., Natarajan, L., Parker, B., A., Mills, P., J., Sadler, G. R., . . . Ancoli-Israel, S. (2009). Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psychooncology*, *18*(2), 187-194.
- Loprinzi, P. D., & Cardinal, B. J. (2013). Self-efficacy mediates the relationship between behavioral processes of change and physical activity in older breast cancer survivors. *Breast Cancer*, *20*(1), 47-52.
- Mann, E., Smith, M. J., Hellier, J., Balabanovic, J. A., Hamed, H., Grunfeld, E. A., & Hunter, M. S. (2012). Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *13*(3), 309-318.

- Mao, J. J., Chung, A., Benton, A., Hill, S., Ungar, L., Leonard, C. E., . . . Holmes, J. H. (2013). Online discussion of drug side effects and discontinuation among breast cancer survivors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22(3), 256-262.
- McCorry, N. K., Dempster, M., Quinn, J., Hogg, A., Newell, J., Moore, M., . . . Kirk, S. J. (2013). Illness perception clusters at diagnosis predict psychological distress among women with breast cancer at 6 months post diagnosis. *Psychooncology*, 22(3), 692-698.
- Mehnert, A., Braack, K., & Vehling, S. (2011). Sinnorientierte Interventionen in der Psychoonkologie. *Psychotherapeut*, 56(5), 394-399.
- Miller, F., & Colloca, L. (2011). The placebo phenomenon and medical ethics: Rethinking the relationship between informed consent and risk–benefit assessment. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 32(4), 229-243.
- Mitsikostas, D. D. (2012). Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Current neurology and neuroscience reports*, 12(2), 132-137.
- Mitsikostas, D. D., Mantonakis, L., & Chalarakis, N. (2014). Nocebo in clinical trials for depression: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 215(1), 82-86.
- Mobasheri, M. H., Johnston, M., King, D., Leff, D., Thiruchelvam, P., & Darzi, A. (2014). Smartphone breast applications - what's the evidence? *Breast*, 23(5), 683-689.
- Mols, F., Vingerhoets, A. J., Coebergh, J. W., & van de Poll-Franse, L. V. (2005). Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer*, 41(17), 2613-2619.
- Mondaini, N., Gontero, P., Giubilei, G., Lombardi, G., Cai, T., Gavazzi, A., & Bartoletti, R. (2007). Finasteride 5 mg and Sexual Side Effects: How Many of these are Related to a Nocebo Phenomenon? *Journal of Sexual Medicine*, 4(6), 1708-1712.
- Montazeri, A. (2008). Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 27(1), 32.
- Mor, V., Laliberte, L., Morris, J. N., & Wiemann, M. (1984). The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*, 53(9), 2002-2007.
- Morganstern, B. A., Bochner, B., Dalbagni, G., Shabsigh, A., & Rapkin, B. (2011). The psychological context of quality of life: a psychometric analysis of a novel idiographic measure of bladder cancer patients' personal goals and concerns prior to surgery. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 10.

- Nair, K. P. S. (2003). Life goals: the concept and its relevance to rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, 17(2), 192-202.
- Nestoriuc, Y., Orav, E. J., Liang, M. H., Horne, R., & Barsky, A. J. (2010). Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis Care & Research*, 62(6), 791-799.
- Nordin, K., Wasteson, E., Hoffman, K., Glimelius, B., & Sjöden, P. O. (2001). Discrepancies between attainment and importance of life values and anxiety and depression in gastrointestinal cancer patients and their spouses. *Psycho-Oncology*, 10(6), 479-489.
- Offerman, M. P., Schroevers, M. J., van der Velden, L. A., de Boer, M. F., & Pruyn, J. F. (2010). Goal processes & self-efficacy related to psychological distress in head & neck cancer patients and their partners. *Eur J Oncol Nurs*, 14(3), 231-237.
- Partridge, A. H., LaFountain, A., Mayer, E., Taylor, B. S., Winer, E., & Asnis-Alibozek, A. (2008). Adherence to Initial Adjuvant Anastrozole Therapy Among Women With Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(4), 556-562.
- Petrie, K. J., Moss-Morris, R., Grey, C., & Shaw, M. (2004). The relationship of negative affect and perceived sensitivity to symptom reporting following vaccination. *Br J Health Psychol*, 9(1), 101-111.
- Pinquart, M., Fröhlich, C., & Silbereisen, R. K. (2008). Testing Models of Change in Life Goals After a Cancer Diagnosis. *Journal of Loss and Trauma*, 13(4), 330-351.
- Pinquart, M., Nixdorf-Hanchen, J. C., & Silbereisen, R. K. (2005). Associations of Age and Cancer With Individual Goal Commitment. *Applied Developmental Science*, 9(2), 54-66.
- Pöhlmann, K., & Brunstein, J. C. (1997). GOALS: Ein Fragebogen zur Messung von Lebenszielen. *Diagnostica*, 43(1), 63-79.
- Pöhlmann, K., Brunstein, J. C., Koch, R., Brähler, E., & Joraschky, P. (2010). Der Lebenszielfragebogen GOALS: Befunde zur internen und externen Validität auf der Basis einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe und einer klinischen Stichprobe. *Zeitschrift für medizinische Psychologie*, 19(2), 70-80.
- Rapkin, B. D. (2000). Personal goals and response shifts: Understanding the impact of illness and events on the quality of life of people living with AIDS. In C. E. S. M. A. G. Sprangers (Ed.), *Adaptation to changing health: Response shift in quality-of-life research* (pp. 53-71). Washington, DC, US: American Psychological Association.

- Redd, W. H., Montgomery, G. H., & DuHamel, K. N. (2001). Behavioral Intervention for Cancer Treatment Side Effects. *J Natl Cancer Inst*, 93(11), 810-823.
- Rehse, B., & Pukrop, R. (2003). Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns*, 50(2), 179-186.
- Rief, W., Avorn, J., & Barsky, A. J. (2006). *Medication-attributed adverse effects in placebo groups : Implications for assessment of adverse effects* (Vol. 166). Chicago, IL, ETATS-UNIS: American Medical Association.
- Rief, W., Barsky, A. J., Glombiewski, J. A., Nestoriuc, Y., Glaesmer, H., & Braehler, E. (2011). Assessing general side effects in clinical trials: reference data from the general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20, 405-415.
- Rief, W., Glombiewski, J. A., & Barsky, A. J. (2009). *General Assessment of Side Effects: GASE*. Bern: Huber (electronic version).
- Rief, W., Nestoriuc, Y., von Lilienfeld-Toal, A., Dogan, I., Schreiber, F., Hofmann, S. G., . . . Avorn, J. (2009). Differences in Adverse Effect Reporting in Placebo Groups in SSRI and Tricyclic Antidepressant Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety*, 32, 1041-1056.
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013). *Krebs in Deutschland 2009/2010*, ed 9. Berlin: RKI.
- Roberts, C. S., Severinsen, C., Carraway, C., Clark, D. A., Freeman, M., & Daniel, P. (1997). Life Changes and Problems Experienced by Young Adults with Cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*, 15(1), 15-25.
- Roscoe, J. A., Jean-Pierre, P., Shelke, A.-R., Kaufman, M. E., Bole, C., & Morrow, G. R. (2006). The Role of Patients' Response Expectancies in Side Effect Development and Control. *Current problems in cancer*, 30(2), 40-98.
- Roscoe, J. A., O'Neill, M., Jean-Pierre, P., Heckler, C. E., Kaptchuk, T. J., Bushunow, P., . . . Smith, B. (2010). An Exploratory Study on the Effects of an Expectancy Manipulation on Chemotherapy-Related Nausea. *J Pain Symptom Manage*, 40(3), 379-390.
- Rozema, H., Völlink, T., & Lechner, L. (2009). The role of illness representations in coping and health of patients treated for breast cancer. *Psychooncology*, 18(8), 849-857.

- Schroevers, M., Kraaij, V., & Garnefski, N. (2008). How do cancer patients manage unattainable personal goals and regulate their emotions? *Br J Health Psychol*, *13*(Pt 3), 551-562.
- Scobbie, L., Dixon, D., & Wyke, S. (2011). Goal setting and action planning in the rehabilitation setting: development of a theoretically informed practice framework. *Clin Rehabil*, *25*(5), 468-482.
- Shedden-Mora, M., Nestoriuc, Y., & Rief, W. (2011). Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *366*(1572), 1879-1888.
- Shelke, A. R., Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Colman, L. K., Banerjee, T. K., & Kirshner, J. J. (2008). Effect of a Nausea Expectancy Manipulation on Chemotherapy-Induced Nausea: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study. *J Pain Symptom Manage*, *35*(4), 381-387.
- Sohl, S. J., Schnur, J. B., & Montgomery, G. H. (2009). A Meta-Analysis of the Relationship Between Response Expectancies and Cancer Treatment-Related Side Effects. *J Pain Symptom Manage*, *38*(5), 775-784.
- Sousa, K. H., & Kwok, O. M. (2006). Putting Wilson and Cleary to the test: analysis of a HRQOL conceptual model using structural equation modeling. *Qual Life Res*, *15*(4), 725-737.
- Sprangers, M. A. G., & Schwartz, C. E. (1999a). The challenge of response shift for quality-of-life-based clinical oncology research. *Annals of Oncology*, *10*(7), 747-749.
- Sprangers, M. A. G., & Schwartz, C. E. (1999b). Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med*, *48*(11), 1507-1515.
- Stanton, A. L. (2012). What happens now? Psychosocial care for cancer survivors after medical treatment completion. *J Clin Oncol*, *30*(11), 1215-1220.
- Stathis, P., Smpiliris, M., Konitsiotis, S., & Mitsikostas, D. D. (2013). Nocebo as a potential confounding factor in clinical trials for Parkinson's disease treatment: a meta-analysis. *European Journal of Neurology*, *20*(3), 527-533.
- Tan, K., Petrie, K. J., Faasse, K., Bolland, M. J., & Grey, A. (2014). Unhelpful information about adverse drug reactions. *BMJ*, *349*, g5019. doi: 10.1136/bmj.g5019.
- Thompson, E., Stanton, A. L., & Bower, J. E. (2013). Situational and dispositional goal adjustment in the context of metastatic cancer. *J Pers*, *81*(5), 441-451.

- Varelmann, D., Pancaro, C., Cappiello, E. C., & Camann, W. R. (2010). Nocebo-Induced Hyperalgesia During Local Anesthetic Injection. *Anesthesia & Analgesia*, *110*(3), 868-870.
- Vehling, S., Lehmann, C., Oechsle, K., Bokemeyer, C., Krull, A., Koch, U., & Mehnert, A. (2011). Global meaning and meaning-related life attitudes: exploring their role in predicting depression, anxiety, and demoralization in cancer patients. *Support Care Cancer*, *19*(4), 513-520.
- Vera-Badillo, F. E., Shapiro, R., Ocana, A., Amir, E., & Tannock, I. F. (2013). Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. *Annals of Oncology*, *24*(5), 1238-1244.
- Vowles, K. E., & McCracken, L. M. (2008). Acceptance and values-based action in chronic pain: a study of treatment effectiveness and process. *J Consult Clin Psychol*, *76*(3), 397-407.
- Wade, D. T. (2009). Goal setting in rehabilitation: an overview of what, why and how. *Clin Rehabil*, *23*(4), 291-295.
- Waldmann, A., Pritzkeleit, R., Raspe, H., & Katalinic, A. (2007). The OVIS study: health related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30 and -BR23 in German female patients with breast cancer from Schleswig-Holstein. *Quality of Life Research*, *16*(5), 767-776.
- Wells, R. E., & Kaptchuk, T. J. (2012). To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of the Nocebo Effect for Informed Consent. *The American Journal of Bioethics*, *12*(3), 22-29.
- Wengström, Y. (2007). Are women with breast cancer receiving sufficient education and information about their treatment? *Nature Clinical Practice Oncology*, *5*(2), 62-63.
- Wengström, Y., Aapro, M., Leto di Priolo, S., Cannon, H., & Georgiou, V. (2007). Patients' knowledge and experience of adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: A European study. *The Breast*, *16*(5), 462-468.
- Wettergren, L., Bjorkholm, M., Axdorph, U., & Langius-Eklöf, A. (2004). Determinants of health-related quality of life in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. *Qual Life Res*, *13*(8), 1369-1379.
- Whelan, T. J., Goss, P. E., Ingle, J. N., Pater, J. L., Tu, D., Pritchard, K., . . . Muss, H. B. (2005). Assessment of Quality of Life in MA.17: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Letrozole After 5 Years of Tamoxifen in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(28), 6931-6940.
- WHOQOL-Group. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*, *2*(2), 153-159.

- WHOQOL-Group. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine*, 28(03), 551-558.
- Wilson, I. B., & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life: a conceptual model of patient outcomes. *JAMA*, 273(1), 59-65.
- Wrosch, C. (2011). Self-Regulation of Unattainable Goals and Pathways to Quality of Life. In S. Folkman (Ed.), *The Oxford handbook of stress, health, and coping* (pp. 319-333). New York: Oxford University Press.
- Wrosch, C., Miller, G. E., Scheier, M. F., & de Pontet, S. B. (2007). Giving up on unattainable goals: benefits for health? *Pers Soc Psychol Bull*, 33(2), 251-265.
- Wrosch, C., & Sabiston, C. M. (2013). Goal adjustment, physical and sedentary activity, and well-being and health among breast cancer survivors. *Psychooncology*, 22(3), 581-589.
- Wrosch, C., Scheier, M. F., Carver, C. S., & Schulz, R. (2003). The importance of goal disengagement in adaptive self-regulation: When giving up is beneficial. *Self and Identity*, 2(1), 1-20.
- Ziller, V., Kalder, M., Albert, U. S., Holzhauser, W., Ziller, M., Wagner, U., & Hadji, P. (2009). Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Annals of Oncology*, 20(3), 431-436.
- Zimmermann, C., Burman, D., Swami, N., Krzyzanowska, M. K., Leighl, N., Moore, M., . . . Tannock, I. (2011). Determinants of quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*, 19(5), 621-629.

7 APPENDIX

- 7.1. Studie I: Erwartungs-Effekte**
- 7.2. Studie II: Erwartungsoptimierung**
- 7.3. Studie III: Fallberichte zur Erwartungsoptimierung**
- 7.4. Studie IV: Lebensziele**

7.1 Studie I: Erwartungs-Effekte

Nestoriuc, Y., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Barsky, A.J., Hadji, P., Albert, U.-S. & Rief, W. (submitted). Expectation effects in endocrine treatment of breast cancer: A two-year prospective clinical cohort study. Manuscript submitted for publication in *Journal of Clinical Oncology*

Expectation effects in endocrine treatment of breast cancer: A two-year prospective clinical cohort study

Nestoriuc, Y.^{1*}, von Blanckenburg, P.², Schuricht, F.², Barsky, A.J.³, Hadji, P.⁴, Albert, U.-S.⁴, Rief, W.²

¹ Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology, University of Hamburg, Hamburg, Germany

² Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Philipps-University of Marburg, Marburg, Germany

³ Department of Psychiatry, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

⁴ Department of Gynecology and Obstetrics, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/Main, Germany

***Corresponding author:**

Yvonne Nestoriuc

Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology, University of Hamburg
Von-Melle-Park 5, 20146 Hamburg, Germany

E-Mail: yvonne.nestoriuc@uni-hamburg.de

[Telephone: +49 40 42838 5376](tel:+4940428385376) [Fax: +49 40 42838 6170](tel:+4940428386170)

Running head: Expectation effects in endocrine treatment of breast cancer

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Funding: This work was supported by a grant of the German Research Foundation (DFG) to Dr. Nestoriuc and by university funds from Philipps-University of Marburg. The German Research Foundation and Philipps-University of Marburg had no role in the preparation of this article.

Acknowledgements: This study was conducted in association with the DFG research unit FOR 1328 "Expectation and conditioning as basic processes of the placebo and nocebo response: From neurobiology to clinical applications" (<http://www.placeboforschung.de>). The authors thank Eva Kluge for conducting standardized patient information and Ramona Loebke for calling patients and collecting follow-up data.

Abstract

Purpose To determine the role of patient expectations as potentially modifiable factor of side effects and adherence to endocrine therapy for breast cancer.

Methods Design This prospective clinical cohort study was conducted in routine primary care with postoperative patients with hormone-receptor-positive breast cancer, scheduled to start adjuvant endocrine treatment. Structured patient-based assessments of side effects, side effect expectations, quality of life, and adherence were conducted during the first week post-surgery, after 3-months, and 24-months of endocrine treatment.

Results Of 111 enrolled patients, at 3-months and 24-months, 107 and 88 patients, respectively, were assessed. After 2 years of endocrine treatment, patients reported high rates of side effects including symptoms not directly attributable to the medication. Event rates were highest for arthralgia (71.3%), weight gain (53.4%), hot flashes (46.5%), bloating (36.8%), breathing problems (28.1%), and dizziness (25.6%). Pre-treatment expectations significantly predicted long-term side effects and quality of life in multivariate models controlling for relevant medical and psychological variables. Relative risk of side effects after two years of endocrine treatment was higher in patients with high negative expectations at baseline than in patients with low negative expectations ($RR=1.833$, $CI_{95\%}=1.032-3.256$). Furthermore, baseline expectations were associated with adherence at 24-months ($r=-.25$, $p=.006$).

Conclusions Expectations are a genuine factor of clinical outcome from endocrine treatment for breast cancer. Negative expectations increase the risk of treatment-specific side effects, nocebo side effects and non-adherence. Optimizing individual expectations might be a promising strategy to improve side effect burden, quality of life and adherence during longer-term drug intake.

Trial registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02088710

INTRODUCTION

Drug related side effects are a major public health concern. They frequently cause unfavorable health and treatment outcome including premature termination of drug treatment (1). Current research suggests that adverse side effects are in part caused by nonpharmacological factors such as negative expectations (2,3). The nocebo effect, which refers to the side effects reported by people taking placebo, exemplifies the influence of psychological factors on treatment tolerability (4,5). Research on the nocebo effect showed that side effects can also occur to a comparable degree in the placebo group of a trial (6). Moreover, drug specific side effects have been documented in the placebo groups of double-blinded randomized trials (7,8), demonstrating the power and specificity of expectation effects. Verbal suggestion and negative treatment information such as disclosure of side effects can induce adverse side effects in people not taking placebo but active medication, thereby eliciting nocebo-related responses during active drug treatments (9–12).

Adjuvant endocrine therapy (AET) is a pivotal treatment for hormone-receptor-positive breast cancer, associated with improved disease free survival and time to recurrence (13). Latest evidence demonstrated incremental benefits of ten years of Tamoxifen compared to a 5-year regimen (14). However, women receiving AET often experience side effects (e.g., hot flashes, arthralgia, sexual dysfunction) that negatively affect quality of life. Non-adherence during the 5-year intake period ranges from 22% to 55% (15,16). Adverse side effects constitute the main reason for non-adherence. Thus, research into potentially modifiable determinants of side effects such as patient expectations seems promising to promote quality of life and adherence in breast cancer survivors undergoing AET.

Individual expectations of side effects have been associated with cancer treatment side effects (17–19), specifically with the non-specific toxic effects of chemotherapy such as nausea, pain, and fatigue (20,21). However, implications are restricted because only few studies controlled for a prior history of side effects or examined long-term effects of expectations on side effects. Research into drug side effects is generally limited by homogeneity of samples from randomized controlled trials and a lack of real world studies with longer follow-up periods. Furthermore, non-serious side effects are often underreported, lack patient-reported outcomes and are not sufficiently well documented (22,23). Until today, no study has analysed the influence of expectations on side effects of

AET. This is particularly surprising since AET is recommended as first-line standard treatment for hormone-receptor-positive breast cancer (24).

This study aims to quantify the impact of side effect expectations on actual side effects, quality of life, and adherence within a naturalistic two-year prospective cohort study of AET for breast cancer. Patient-reported side effects are assessed adopting the recommended terminology for reporting and grading drug adverse effects (25,26) controlling for relevant factors such as baseline symptoms to determine the unique impact of expectations on clinically relevant outcomes. A deeper understanding of patients' expectations about the side effects of AET might lead to new strategies to prevent side effects and promote adherence, ultimately reducing morbidity and mortality for breast cancer survivors.

METHODS

Subjects

Eligible patients were identified by the hospitals' patient-registry and tumor board review. Inclusion criteria were: diagnosis of primary breast cancer, immunohistochemical staining as estrogen-hormone-receptor-positive, surgery for breast cancer, recommendation for AET, female, 18-80 years, literate in the German language. Patients with comorbid severe mental disorders (addiction or schizophrenia) or life-threatening physical impairments were excluded.

Study design

This longitudinal study was performed at the University Breast Cancer Center, during routine primary care. Consecutive recruitment took place from 1/2011 to 3/2012. Follow-ups were collected individually from 5/2011 to 5/2014. For a complete eligibility assessment, inpatients were contacted within seven days following breast surgery. Consented patients received standardized verbal and written information on mechanisms, benefits, and potential side effects of AET before treatment start. An information leaflet depicting benefit information about reduction of cancer recurrence and risk information, including natural frequencies of the 18 most common and most serious side effects of AET, was handed out and discussed (27). Standardization of pre-treatment information was necessary to avoid uncontrolled influences on side effect expectations. Treatment information was conducted face-to-face by trained professionals using a script. Sessions lasted about 15 minutes. The primary investigator (YN) did trainings and supervision with audio records. Assessments took place at the hospital before start of AET, 3-months and

24-months after start of AET via mailed questionnaires. Drop-outs were contacted to assess adherence status. Ethical approval was given by the ethics committee for medical research of the University of Marburg.

Assessment

Side effects and baseline symptoms were assessed using the modified General Assessment of Side Effects Scale (GASE) (25,28). Patients were asked to rate the severity of 44 symptoms during the last week on a Likert scale (0=not present; 1=mild; 2=moderate; 3=severe), including 20 AET-specific symptoms (13,29), and 24 non-specific symptoms, not directly attributable to the pharmacologic action of AET (see supplement 1). Cronbach's alpha ranged between $\alpha=.87$ and $\alpha=.91$. Mean sum scores and event rates were computed at baseline, 3-months, and 24-months. Baseline-controlled rates were calculated as the rate of side effects at follow-up that either newly occurred or intensified compared to baseline-rates.

Side effect expectations were measured with a modified GASE (25,28), assessing expected intensities for each potential side effect on a visual analogue scale (length=50mm), from 'not at all' to 'maximum intensity'. Overall expectation was measured on a Likert scale (0=no expected side-effects; 1=expected side-effects mild intensity; 2=moderate; 3=severe). Cronbach's alpha was $\alpha=0.96$.

Health related Quality of Life (HrQoL) was measured with the Questionnaire of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC/QLQ-C30) (30,31). A total score for all 30 items was calculated (32) and transformed linearly to a range from 0 to 100, with high values indicating better HrQoL. Cronbach's alpha ranged from $\alpha=.93$ to $\alpha=.95$.

Adherence was measured with a pre-validated patient self-report score (16).

Anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (33). Higher scores indicate higher degrees of current depressive or anxious states. Cronbach's alpha was $\alpha=.82$ (anxiety) and $\alpha=.86$ (depression).

Socio-demographic and medical characteristics: Age, weight, height, education, marital and employment status were obtained in semi-structured interviews. Stage of cancer (UICC classification), menopausal status, primary and adjuvant treatments were collected from medical charts. Comorbid chronic medical illnesses during the last year were assessed with the revised Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (34) and verified with data from medical charts.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 20.0. No item had a rate of missing values higher than 1.9%. Missings were distributed completely at random (Little's MCAR test $p > .05$). Single missing values were imputed with multiple imputations using NORM 2.03. Hierarchical multiple linear regression analyses were computed with a priori hypothesized socio-demographic and medical variables (i.e., age, tumor staging, menopausal status, type of AET, medical comorbidities), baseline symptoms (i.e., GASE or EORTC) and psychological parameters (i.e., depression and anxiety) entered within the first three steps, and baseline side effect expectations within the fourth step. Power calculations for the specific increase in R^2 in a multiple regression model with nine predictors resulted in 103 patients, given moderate effects, $\alpha = .05$, and $\beta = .80$.

Additionally, expectations and side effects were dichotomized by categorizing none or mild versus moderate or severe intensities. To test the interaction of expectations and side effects over time, an ANCOVA of side effects at 24-months was calculated using baseline expectations and side effects at 3-months as fixed factors. Significant predictors from the regression model were entered as covariates. Relative risks with confidence intervals, relative risk reduction and numbers-needed-to-treat were calculated from crosstabs.

RESULTS*Participants*

Of 331 patients screened, 285 met inclusion criteria. A total of $n=111$ signed informed consent and were enrolled (see figure 1). Three and 24 months after start of AET, $n=107$ and $n=88$ patients were assessed, respectively, resulting in attrition rates of 3.6% and 17.8%. Reasons for drop-out were exhaustion ($n=8$), unavailability ($n=7$), stop of AET before 3-months ($n=3$), and medical reasons ($n=3$); two patient were deceased. Comparisons of drop-outs and completer revealed no significant differences in baseline socio-demographic or clinical characteristics.

****Enter Figure 1 about here****

Within the analyzed sample ($n=111$), patients were aged about fifty, married or living with a partner, and employed (see table 1). Patients were predominantly postmenopausal (68%), of healthy weight (82%), and diagnosed with tumor stages I or II (83%), 15% with stages III or more. Type of surgery was mostly breast-conserving (81%). About half of the patients received Aromatase inhibitors (54%) or Tamoxifen (46%), respectively. In addition to AET, almost all patients received adjuvant radiotherapy and one third received

chemotherapy. Comorbid chronic conditions were common, with hypertension (33.3%), thyroid dysfunction (27%), back pain (19%), coronary heart diseases (12%), and diabetes (10%) among the most prevalent.

****Enter Table 1 about here****

Expectations of side effects

At baseline, 102 patients (91.9%) reported to expect side effects from AET. Mild side effects were expected by 70 patients (63.1%), 29 patients (26.1%) expected moderate and 3 patients (2.3%) expected severe side effects. Negative or highly negative expectations were reported by 32 women (28.8%). Of these, 28 women (26.2%) were followed-up at 3-months, and 22 (25%) at 24-months. Drop-out was significantly higher in patients with negative or highly negative expectations than in patient with positive or low negative expectations ($Chi^2(1,111)=3.034, p<.05$). Overall intensity of expected side effects was rated mild to moderate (range=0-3, $M=1.23, SD=0.6$). Mean baseline expectations for 44 individual side effects ranged from 0 to 28.7 (50mm visual-analogue-scale), overall mean was 6.81 ($SD=4.89$). Mean ratings were highest for hot flashes ($M=20.3, SD=14.42$), and weight gain ($M=14.59, SD=15.39$). Medium expected intensities were reported for vaginal dryness ($M=8.89, SD=12.98$), low expectations for thoughts about suicide ($M=1.10, SD=4.33$).

****Enter Figure 2 about here****

Side effects and HrQoL at follow-up

Baseline-controlled event rates for side effects at 24-months are presented in Figure 2. Highest rates resulted for arthralgia (71.3%), weight gain (53.4%), myalgia (50.6%), night sweats (47.7%), hot flashes (46.5%), and fatigue (46%). Notably, a number of non-specific symptoms such as abdominal bloating (36.8%), back pain (31%), breathing problems (24.7%), and palpitations (20.7%) were reported. Absolute and baseline-controlled side effects for all time-points are depicted in *supplement 1*. Mean number of moderate or severe symptoms increased significantly from baseline ($M=3.55, SD=3.96$) to 3-months ($M=6.07, SD=6.10, t_{3\text{-months}}(106)=-5.292, p<.01$) and to 24-months ($M=6.81, SD=7.28, t_{24\text{-months}}(87)=-3.277, p<.01$). At 3-months, patients who dropped out later on ($n=19$) reported significantly more side effects than patients who continued ($n=88$) ($t(105)=3.398, p<.001$). Serious adverse events were recorded for seven patients (cardiopulmonary syndromes, bleeding problems). HrQoL increased from baseline ($M=69.91, SD=18.59$) to 3-months

($M=74.31$, $SD=20.70$, $t(106)=-2.532$, $p<.05$) and remained stable until 24-months ($M=78.33$, $SD=20.03$).

Adherence to AET

Of 111 enrolled patients, non-adherence was reported by 17 patients (15.3%). Fourteen patients discontinued treatment, two reported to have taken half or less than half of their prescribed medication, and one patient did not initiate AET. Moreover, six cases of non-initiation were documented before enrollment. At 24-months, 68 women (61.3%) reported full adherence, another eleven patients (9.9%) reported at least 80% adherence. Overall, 79 women (71.2%) reported 80% adherence after two years of AET. Due to patient drop-out and unavailability adherence-status remained unknown in 13 patients (11.7%). Two patients were deceased.

Correlations among variables

Baseline side effect expectations were significantly correlated with side effects at 3-months ($r=.335(107)$, $p<.001$), side effects at 24-months ($r=.335(88)$, $p=.001$), HrQoL at 3-months ($r=-.291(107)$, $p=.001$), and HrQoL at 24-months ($r=-.189(88)$, $p=.040$). Moreover, side effect expectations were negatively related to age ($r=-.234(107)$, $p=.008$), and positively related to anxiety ($r=.272(107)$, $p=.002$). Side effects at 3-months were correlated with anxiety ($r=.477(107)$, $p<.001$), depression ($r=.464(107)$, $p<.001$), and chronic medical conditions ($r=.250(107)$, $p=.005$); side effects at 24-months with anxiety ($r=.213(88)$, $p=.023$). No associations of side effects or expectations with other clinical variables resulted (i.e., tumor staging, type of AET, adjuvant chemotherapy).

Adherence at 24-months was significantly correlated with baseline side effect expectations ($r=-.254$, $p=.006$, $n=96$), with side effects at 3-months ($r=-.407$, $p<.001$, $n=93$), and side effects at 24-months ($r=-.239$, $p=.016$, $n=88$).

Prediction models of side effects and HrQoL

Significant regression models resulted for the influence of baseline expectations on long-term side effects, controlling for potential confounders (see table 2). Patients' age, menopausal status, cancer stage, type of AET, depression, and anxiety did not contribute significantly, comorbid conditions were significant predictor at 3-months. Baseline symptoms resulted as significant predictor at 3-months and 24-months. Side effect expectations were entered into the models after baseline symptoms to control for pre-existing symptoms that may be re-attributed to the drug. Patients' baseline expectations

predicted a unique proportion of variance with significant incremental effects at 3-months ($\Delta R^2=.03$, $p=.023$) and 24-months ($\Delta R^2=.06$, $p=.018$). Higher expectations predicted a higher occurrence of side effects ($\beta_{3\text{-months}}=.19$, $p=.023$; $\beta_{24\text{-months}}=.26$, $p=.018$). The final models explained 40% ($F_{3\text{-months}}[9,97]=8.856$, $p<.001$) and 17% of variance ($F_{24\text{-months}}[9,78]=2.905$, $p=.006$).

****Enter Table 2 about here****

The same analysis plan was used to predict HrQoL, with baseline HrQoL as control variable (see table 3). Age, menopausal status, staging, and comorbid conditions did not contribute significantly, neither did anxiety or depression. Baseline EORTC scores resulted as significant predictors in both models. Side effect expectations explained an additional 4% of HrQoL at 3-months. At 24-months, a trend emerged. Higher expectations of side effects predicted lower HrQoL ($\beta_{3\text{-months}}=-.22$, $p=.007$; $\beta_{24\text{-months}}=-.19$, $p=.101$). The final models explained 42% ($F_{3\text{-months}}[9,97]=9.579$, $p<.001$) and 19% of variance ($F_{24\text{-months}}[9,77]=3.224$, $p=.002$).

****Enter Table 3 about here****

Relative risk of side effects

Side effects after two years were significantly higher in patients with highly negative expectations at baseline ($M=10.83$, $SE=1.28$) than in patients with low negative expectations ($M=6.65$, $SE=0.77$). An ANCOVA revealed this difference to be significant after controlling for baseline anxiety ($F(1,83)=7.797$; $\eta_p^2=.09$) (see Figure 3). Side effects at 24-months were significantly higher in patients with high initial side effects at 3-months ($M=13.42$, $SE=1.16$) than in patients with low initial side effects ($M=4.06$, $SE=0.94$; $F(1,83)=39.096$; $\eta_p^2=.32$). Furthermore, there was a significant interaction of expectations and initial side effects ($F(1,83)=7.385$; $\eta_p^2=.08$).

Crosstab analysis resulted in significant relative risks of side effects at 3-months ($RR=1.672$, $CI95\%=1.073-2.605$) and at 24-months ($RR=1.833$, $CI95\%=1.032-3.256$) corresponding to moderate to large relative risk reductions ($RRR_{3\text{-months}}=.40$; $RRR_{24\text{-months}}=.45$) and a number-needed-to-treat of 4.4.

****Enter Figure 3 about here****

DISCUSSION

This was a prospective cohort study with high external validity and a follow-up time of two years. Structured patient-based assessments of side effects and expectations thereof, as well as multiple control variables including a history of side effects were applied. The sample was unselected regarding medical and psychological characteristics, thus allowing conclusions to health service users. Incidence of side effects during AET in patients with breast cancer over two years was prospectively associated with patient expectations. Holding positive or low negative expectations about AET before the start of treatment reduced patient's risk of side effects by 40 to 45%, relative to the risk they incur if they hold negative or highly negative expectations. Of the patients reporting high rates of side effects after the first three months, especially those with highly negative expectations developed more side effects two years later. Furthermore, expectations about side effects of AET predicted long-term HrQoL and were associated with adherence. Since non-adherence to AET predicts lower survival (35), the documented influence of patient expectations as potentially modifiable factor of adherence is of high clinical relevance.

This naturalistic cohort study did not include a control group. Confounding factors like symptoms introduced by other medical comorbidities, concurrent treatments, age, or cancer staging were controlled statistically. Future studies might strengthen causal implications about the role of expectations regarding side effects by experimentally inducing expectations about cancer treatments within ethical boundaries. We used a reliable and valid self-report measure of adherence (16). Yet, the relationship of expectations and adherence should be re-checked with more objective measures like pill counts or pharmacy records. The standardized AET-information was used to harmonize patients' informational status. However, we were unable to control additional sources like the internet, friends and families who might have provided information about AET and shaped expectations. The overall attrition to follow-up of 21% can be considered low. However, generalizability might be limited by the fact that nearly 40% of eligible patients declined participation. Due to self-selection biases, patients with dysfunctional expectations about AET, or low adherence intention might have declined participation, leading to overestimated positive expectations and adherence. The findings that negative expectations increased the likelihood of drop-out, and that non-adherence and side effects were more prevalent in patients who dropped out than in the followed-up sample, support these assumptions.

AET is the most widely prescribed cancer treatment in the world (24). The documented unique impact of expectations on long-term tolerability and HrQoL during AET is important, because expectations as iatrogenic factors can be modified by psychological interventions (2,36). Expectations might be targeted through cognitive behavioral techniques to prevent side effects (37). Event rates for arthralgia, menopausal and gynecologic symptoms from this cohort study were considerably higher than those documented in randomized controlled trials of AET (29,38). Comparable or even higher rates for gynecologic symptoms and sexual dysfunction resulted from other real-life studies using pre-specified measures of patient-reported side effects (39–41). Furthermore, high rates of non-specific side effects such as breathing problems, palpitations, and rash were reported and predicted by expectations. Non-specific side effects are not predictive of survival benefit from AET (42). Thus, reducing non-specific side effects by targeting patient expectations seems especially promising. Intervention goals should include forming realistic expectations about side effects, and optimizing expectations about coping with them. Optimizing expectations shows great promise not only at treatment outset but also during AET, especially for patients with initially high rates of side effects.

This study showed that a significant proportion of side effects from AET is determined by expectations and therefore attributable to non-pharmacological mechanisms like the nocebo effect. This raises the question how expectations are formed and whether we can remediate or optimize them. Future studies should target expectations with the goal of minimizing side effects and investigate direct and indirect effects on adherence. Furthermore, research is needed to quantify the effects of treatment information and history on cancer patients' expectations (43,44), and to evaluate how best to communicate possible side effects in order to prevent nocebo-related effects (45,46).

REFERENCES

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : BMJ. 2004;329:15–9.
2. Bingel U. Avoiding Nocebo Effects to Optimize Treatment Outcome. JAMA. 2014;312(7):693–4.
3. Garg AK. Nocebo side-effects in cancer treatment. Lancet Oncol. 2011 Dec;12(13):1181–2.
4. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. JAMA. Am Med Assoc; 2002;287(5):622–7.
5. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. JAMA. 2012;307(6):567–8.
6. Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-Attributed Adverse Effects in Placebo Groups. Arch Intern Med. 2006;166:155–60.
7. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, Hofmann SG, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf. 2009;32(11):1041–56.
8. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. Pain. 2009;146(3):261–9.
9. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. Pain.2014;155(5):921–8.
10. Colagiuri B, McGuinness K, Boakes RA, Butow PN. Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. J Psychopharmacol. 2012;26(12):1540–7.
11. Varelmann D, Pancaro C, Cappiello EC, Camann WR. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. Anesth Analg. 2010;110(3):868–70.
12. Nestoriuc Y, Orav EJ, Liang MH, Horne R, Barsky AJ. Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. Arthritis Care Res. 2010;62(6):791–9.
13. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010;28(3):509–18.

14. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
15. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):556–62.
16. Ziller V, Kalder M, Albert U, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:431–6.
17. Montgomery GH, Bovbjerg DH. Specific response expectancies predict anticipatory nausea during chemotherapy for breast cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2001 Oct;69(5):831–5.
18. Colagiuri B, Roscoe J a, Morrow GR, Atkins JN, Giguere JK, Colman LK. How do patient expectancies, quality of life, and postchemotherapy nausea interrelate? *Cancer*. 2008;113(3):654–61.
19. Liu L, Fiorentino L, Natarajan L. Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psychooncology*. 2009;18:187.94.
20. Sohl SJ, Schnur JB, Montgomery GH. A meta-analysis of the relationship between response expectancies and cancer treatment-related side effects. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(5):775–84.
21. Colagiuri B, Zachariae R. Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2014;40(1):3–14.
22. Basch E, Bennett A, Pietanza MC. Use of patient-reported outcomes to improve the predictive accuracy of clinician-reported adverse events. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(24):1808–10.
23. Basch E. The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. *N Engl J Med*. 2010;362(10):865–9.
24. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz T a, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2014;1–16.

25. Rief W, Barsky AJ, Glombiewski JA, Nestoriuc Y, Glaesmer H, Braehler E. Assessing general side effects in clinical trials: reference data from the general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(4):405–15.
26. Wysowski DK, Swartz L. Adverse Drug Event Surveillance and Drug Withdrawals in the United States, 1969-2002. *Arch Intern Med.* 2005;165:1363–9.
27. Heisig SR, Shedden-Mora MC, von Blanckenburg P, Schuricht F, Rief W, Albert U-S, et al. Informing women with breast cancer about endocrine therapy: effects on knowledge and adherence. *Psychooncology.* 2014;DOI: 10.1002/pon.3611.
28. Rief W, Glombiewski JA, Barsky AJ. *General Assessment of Side Effects: GASE.* Bern: Verlag Hans Huber; 2009.
29. Howell PA. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years ' adjuvant. *Lancet.* 2005;365:60–2.
30. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
31. Waldmann A, Pritzkeleit R, Raspe H, Katalinic A. The OVIS study: health related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30 and -BR23 in German female patients with breast cancer from Schleswig-Holstein. *Qual Life Reserach.* 2007;16(5):767–76.
32. Hinz A, Briest S, Stolzenburg J-U, Papsdorf K, Singer S. Is it useful to calculate sum scores of the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 ? *Eur Journal Cancer Care.* 2012;21:677–83.
33. Zigmond AS, Snait RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70.
34. WHO. *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (Version 2.1)* Geneva, WHO-Assessment Classification and Epidemiology. 1999;
35. Weaver KE, Camacho F, Hwang W, Anderson R KG. Adherence to adjuvant hormonal therapy and its relationship to breast cancer recurrence and survival in low income women. *Am J Clin Oncol.* 2013;35:181–7.
36. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(3):191–204.
37. Von Blanckenburg P, Schuricht F, Albert U-S, Rief W, Nestoriuc Y. Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients

- undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2013;13(1):426.
38. Dent SF, Gaspo R, Kissner M, Pritchard KI. Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126:295–310.
39. Kyvernitakis I, Ziller V, Hars O, Bauer M, Kalder M, Hadji P. Prevalence of menopausal symptoms and their influence on adherence in women with breast cancer. *Climacteric*. 2014;17(3):252–9.
40. Schover LR, Baum GP, Fuson L a, Brewster A, Melhem-Bertrandt A. Sexual Problems During the First 2 Years of Adjuvant Treatment with Aromatase Inhibitors. *J Sex Med*. 2014;
41. Hunter MS, Grunfeld EA, Mittal S, Sikka P, Ramirez A-J, Fentiman I, et al. Menopausal symptoms in women with breast cancer: prevalence and treatment preferences. *Psychooncology*. 2008;13(11):769–78.
42. Fontein DBY, Seynaeve C, Hadji P, Hille ETM, van de Water W, Putter H, et al. Specific adverse events predict survival benefit in patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: an international tamoxifen exemestane adjuvant multinational trial analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2257–64.
43. Mao JJ, Chung A, Benton A, Hill S, Ungar L, Leonard CE, et al. Online discussion of drug side effects and discontinuation among breast cancer survivors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:256–62.
44. Kessner S, Wiech K, Forkmann K, Ploner M, Bingel U. The Effect of Treatment History on Therapeutic Outcome : An Experimental Approach. *JAMA Intern Med*. 2014;173(15):1468–9.
45. Tan K, Petrie KJ, Faasse K, Bolland MJ, Grey A. Unhelpful information about adverse drug reactions. *BMJ*. 2014;349:g5019.
46. Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth*. 2012;12(3):22–9.

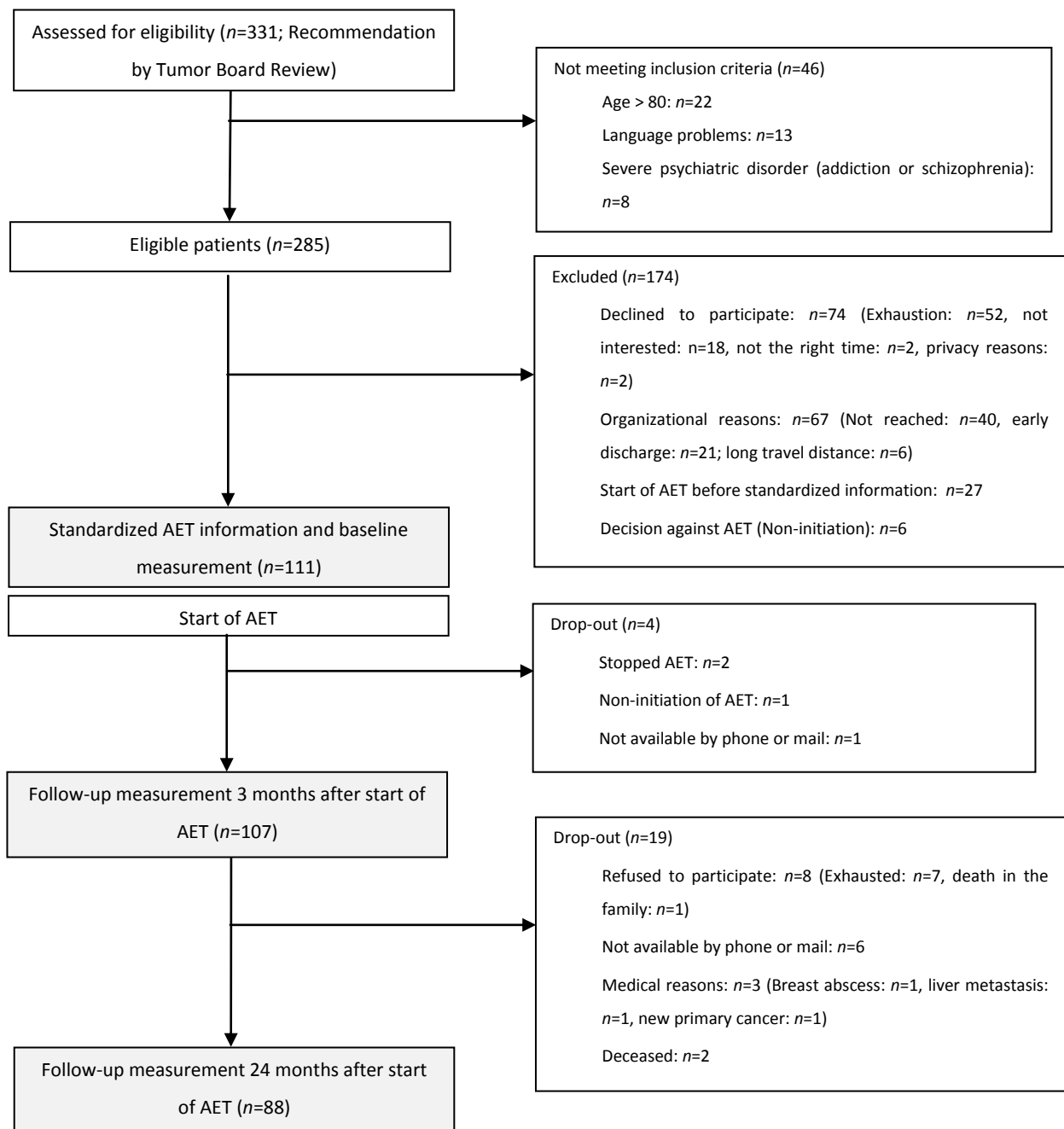


Figure 1. Patients flow

Note. AET = Adjuvant endocrine therapy

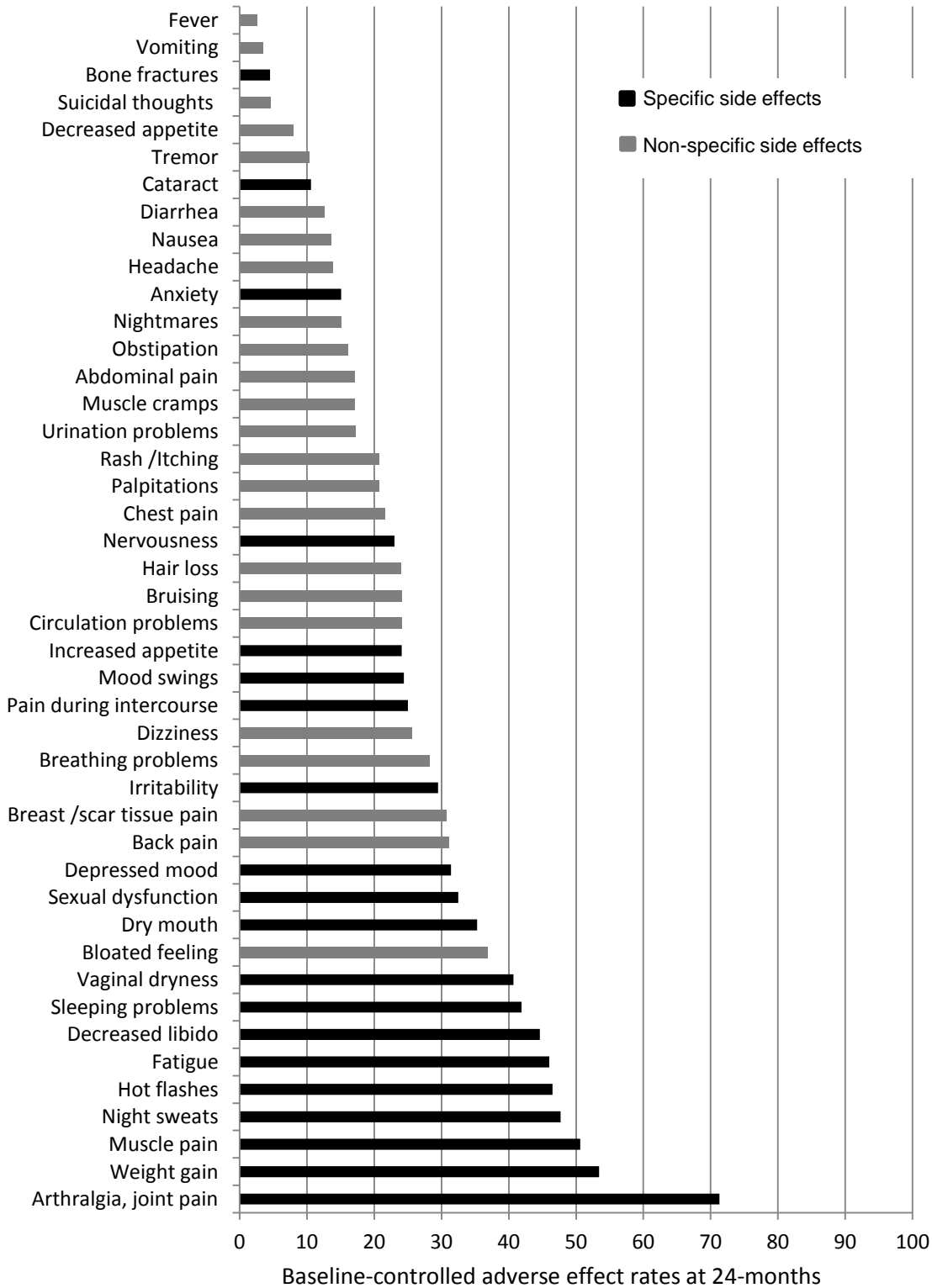


Figure 2. Baseline-controlled event rates of patient-reported side effects of endocrine therapy over two years.

Note. Baseline-controlled event rates are side effects that either newly occurred or exacerbated within 24-months of adjuvant endocrine therapy in relation to baseline symptom rates. Non-specific side effects are not directly attributable to the pharmacologic action of the drug and are not included in patient information as potential side effects of endocrine therapy.

Side effects at 24-months

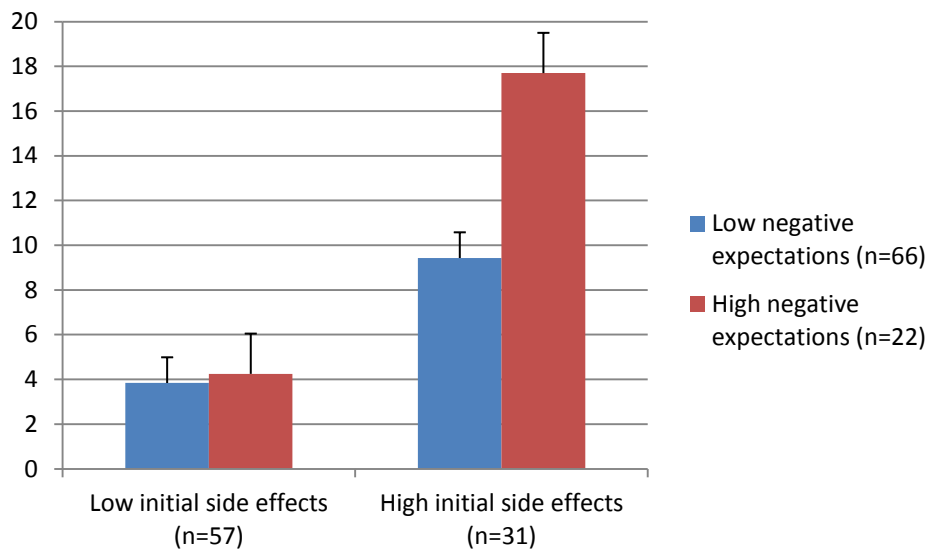


Figure 3. Symptoms of patients with high and low expectations of side effects (results of ANCOVA)

Note. Side effects at 24-months = Mean number of moderate or severe side effects after 24 months of endocrine treatment.

Main effect expectation: Side effects of endocrine treatment at 24-months are significantly higher in patients with highly negative expectations at baseline, than in patients with low negative expectations ($F(1,83)=7.797$; $\eta_p^2=.09$). Main effects initial side effects: Side effects of endocrine treatment at 24-months are significantly higher in patients with high initial side effects (3-months response), than in patients with low initial side effects ($F(1,83)=39.096$; $\eta_p^2=.32$). Interaction: Side effects are higher in patients with negative expectations and initially high side effects ($F(1,83)=7.385$; $\eta_p^2=.08$). HADS Anxiety was used as covariate.

** $p < .01$

Table 1. Patients' socio-demographic and medical characteristics

Characteristics	<i>n</i> = 111 [<i>n</i> (%)]
Age in years (Mean, SD, range)	55.5 (11.0, 26-79)
Marital Status	
Married/Partnership	81 (73)
Divorced/Widowed/Single	30 (27)
Education	
Primary/secondary education	89 (80.2)
Higher education	22 (19.8)
Work Status	
Employed	62 (55.9)
Not employed	49 (44.1)
Menopausal Status	
Premenopausal	32 (28.8)
Postmenopausal	76 (68.5)
Perimenopausal	3 (2.7)
BMI [#]	
Mean BMI (SD, range)	26.92 (5.64, 18.4-50.2)
Underweight (BMI<18.5)	1 (0.9)
Normal (BMI: 18.5-30)	91 (82)
Obese (BMI>30)	19 (17.1)
Mamma carcinoma	
First diagnosis	108 (97.3)
Recurrence	3 (2.7)
Tumor stage	
0	3 (2.7)
I	58 (52.3)
II	34 (30.6)
III	14 (12.6)
IV	2 (1.8)
Surgery	
Mastectomy	21 (18.9)
Breast-conserving	90 (81.1)
Adjuvant medical therapy	
Chemotherapy	33 (29.7)
Radiotherapy	102 (91.9)
Endocrine Therapy	
Tamoxifen	46 (41.4)
Aromatase inhibitor	60 (54.1)
Switch	5 (4.5)
Comorbid chronic conditions	
none	36 (32.4)
1-2 comorbid conditions	52 (46.8)
3-5 comorbid conditions	23 (20.7)
HADS at baseline (Mean, SD)	
Depression	3.35 (3.49)
Anxiety	5.39 (3.83)

Note. SD = standard deviation, BMI = Body mass index, Switch = Switch from Tamoxifen to Aromatase inhibitor. [#] reduced n=95, 16 women did not specify weight.

Table 2. Hierarchical multiple regression analyses of side effects of endocrine treatment

	Predictors	Side effect total score 3-months follow-up			Side effect total score 24-months follow-up		
		$r_{un-adj.}$	β	ΔR^2	$r_{un-adj.}$	β	ΔR^2
Step 1	Age	-.015	-.022	.02	-.194	-.225	.05
	Menopausal status	.009	-.117		-.061	.007	
	Staging	-.124	.025		-.096	-.077	
	Type of AET	.027	-.049		.169	.055	
Step 2	Baseline symptoms	.546**	.548**	.36**	.367**	.353**	.12**
	Comorbid Conditions	.250**	.231*		.022	.060	
Step 3	Depression	.464**	.102	.04*	.040	-.212	.02
	Anxiety	.477**	.182		.213*	.176	
Step 4	Expectation of side effects	.336**	.191*	.03*	.340**	.261*	.06*
R^2 (Adjust. R^2)				.45 (.40)		.25 (.17)	
				$F(9,97) = 8.856^{**}$		$F(9,78) = 2.905^{**}$	

Note. $n=107$ at 3 months follow-up, $n=88$ at 24 months follow-up, $r_{un-adj.}$ = unadjusted bivariate correlations, β = standardizes regression coefficients, ΔR^2 = incremental proportion of variance explained by each regression step, AET=Adjuvant endocrine therapy: Tamoxifen vs. Aromtase Inhibitors, * $p<.05$, ** $p<.01$.

Table 3. Hierarchical multiple regression analyses of quality of life during endocrine treatment

		HrQoL total score 3-months follow-up			HrQoL total score 24-months follow-up		
	Predictors	$r_{un-adj.}$	β	ΔR^2	$r_{un-adj.}$	β	ΔR^2
Step 1	Age	-.075	-.103	.08	.023	.022	.00
	Menopausal status	-.071	-.019		-.066	-.066	
	Staging	.027	.047		.001	.001	
	Type of AET	.010	-.021		-.012	.007	
Step 2	Baseline HrQoL	.600**	.486**	.39**	.427**	.377**	.23**
	Comorbid Conditions	-.266**	-.165		-.262*	-.253*	
Step 3	Depression	-.449**	.033	.03 [#]	-.235*	.091	.01
	Anxiety	-.454**	-.170		-.279**	-.147	
Step 4	Expectation of side effects	-.291**	-.217**	.04**	-.186 [#]	-.173 [#]	.03 [#]
R^2 (<i>Adjust. R</i> ²)		.47 (.42)			.27 (.19)		
		$F(9,97) = 9.579**$			$F(9,77) = 3.224**$		

Note. $n=107$ at 3 months follow-up, $n=87$ at 24 months follow-up, $r_{un-adj.}$ = unadjusted bivariate correlations, β = standardizes regression coefficients, ΔR^2 = incremental proportion of variance explained by each regression step, AET=Adjuvant endocrine therapy: Tamoxifen vs. Aromtase Inhibitors, [#] $p<.10$, * $p<.05$, ** $p<.01$.

Supplement 1. Absolute and relative events rates for patient-reported side effects of adjuvant endocrine therapy

Symptoms	Baseline n=111	Event rates %		Baseline- controlled event rate 3- month %	Baseline- controlled event rate 3- month %
		3-month n=107	24-month n=88		
Arthralgia, joint pain	30.6	60.7	83.9	43.0	71.3
Weight gain	16.2	34.6	58.0	28.0	53.4
Muscle pain	27.0	44.9	63.5	35.5	50.6
Night sweats	45.9	69.2	67.5	49.5	47.7
Hot flashes	39.6	72.0	67.5	51.4	46.5
Fatigue	47.7	58.9	70.1	37.4	46.0
Decreased libido	27.9	38.3	56.6	24.3	44.6
Sleeping problems	55.9	65.4	65.1	35.5	41.9
Vaginal dryness	13.5	34.6	46.5	30.8	40.7
Abdominal bloating	17.1	26.2	39.1	18.7	36.8
Dry mouth	19.8	34.6	41.2	29.9	35.3
Sexual dysfunction	12.7	25.2	30.8	22.4	32.5
Depressed mood	45.0	48.6	45.3	20.0	31.4
Back pain	36.0	45.9	47.1	30.8	31.0
Breast /scar tissue pain	51.4	58.9	50.0	29.9	30.7
Irritability	43.2	40.2	50.0	25.2	29.5
Breathing problems	22.5	34.6	32.9	24.3	28.2
Dizziness	22.5	35.5	32.6	26.2	25.6
Pain during intercourse	5.4	19.6	29.7	17.8	25.0
Mood swings	45.0	53.3	48.8	32.7	24.4
Increased appetite	13.6	15.9	27.6	14.0	24.1
Circulation problems	35.1	37.4	35.6	23.4	24.1
Bruising	18.0	16.8	35.6	14.0	24.1
Hair loss	18.0	25.2	26.3	15.9	23.9
Nervousness	54.1	44.9	43.7	25.2	23.0
Chest pain	43.2	46.7	40.9	23.4	21.6
Palpitations	15.3	29.0	25.3	20.6	20.7
Rash /itching	18.0	24.3	28.0	16.8	20.7
Urination problems	4.6	9.3	17.2	22.4	17.2
Muscle cramps	4.5	13.1	18.2	35.5	17.0
Abdominal pain	14.5	12.1	19.3	10.3	17.0
Obstipation	16.4	11.8	19.4	5.6	16.1
Nightmares	15.3	15.9	17.4	7.5	15.1
Anxiety	36.0	29.0	20.9	15.9	15.1
Headache	35.1	35.5	28.7	18.7	13.8
Nausea	10.8	17.8	13.6	13.1	13.6
Diarrhea	17.1	14.0	12.5	6.5	12.5
Cataract	6.3	11.2	14.1	8.4	10.6
Tremor	6.3	8.4	10.3	8.4	10.3
Decreased appetite	18.0	15.9	10.2	12.1	7.9
Suicidal thoughts	3.6	3.7	4.5	3.7	4.5
Bone fractures	0.9	0.9	4.5	0.9	4.5
Vomiting	7.2	2.8	4.4	1.9	3.4
Fever	4.5	1.9	2.5	1.9	2.5
Mean number of side effects (moderate or severe) [M,SD]	3.55 (3.96)	6.07 (6.10)**	6.81 (7.28)**		
EORTC total score (0-100) [M,SD]	69.91 (18.59)	74.31 (20.70)*	78.33 (20.03)		

Note. Event rates represent baseline-rates before treatment and percentages of patients reporting each side effect after 3 and 24 months of endocrine therapy. Baseline-controlled rates were calculated as the rate of side effects at follow-up that either newly occurred or intensified compared to baseline-rates. Symptoms are ordered in ascending incidence at 24 months follow-up. Symptoms in grey rows are non-specific, i.e., they are not directly attributable to the pharmacologic action of the drug and are not included in patient information as potential side effects of endocrine therapy.

N=Number of patients per measurement point, FU=Follow-up, M=Mean, SD=Standard deviation.

7.2 Studie II: Erwartungsoptimierung

von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2013). Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 13:426.



STUDY PROTOCOL

Open Access

Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial

Pia von Blanckenburg¹, Franziska Schuricht¹, Ute-Susann Albert², Winfried Rief³ and Yvonne Nestoriuc^{3*}

Abstract

Background: Adjuvant endocrine therapy can improve disease-free survival and time before recurrence in breast cancer patients. However, it is associated with considerable side effects that negatively affect patients' quality of life and cause non-adherence. The recently demonstrated effect of individual expectations on side-effect development (nocebo effect) suggests that psychological factors play a role in the prevention of side effects. The aim of this study is to evaluate cognitive-behavioral side-effect prevention training (SEPT) for breast cancer patients. This article describes the study protocol and applied research methods.

Methods/Design: In a randomized controlled trial, 184 female breast cancer patients are assigned to receive either SEPT, standard medical care or a manualized supportive therapy at the start of adjuvant endocrine treatment. SEPT consists of three sessions of cognitive-behavioral training including psychoeducation to provide a realistic view of endocrine therapy, imagination-training to integrate positive aspects of medication into daily life, and side-effect management to enhance expectations about coping ability. Side effects three months after the start of endocrine therapy serve as primary outcomes. Secondary outcomes include quality of life, coping ability and patients' medication adherence. Patients' expectations (i.e., expectations about side effects, coping ability, treatment and illness) are analyzed as mediators.

Discussion: The optimization of expectations might be a potential pathway in health care to improve patients' quality of life during long-term medication intake. The results will provide implications for a possible integration of evidence-based prevention training into clinical practice.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, (NCT01741883).

Keywords: Nocebo, Side effects, Prevention, Breast cancer, Endocrine therapy, RCT

Background

Endocrine therapy is the pivotal adjuvant treatment for over 75% of breast cancer patients. National and international guidelines recommend it for long-term intake, over at least five years, in patients with hormone-receptor-positive primary breast cancer [1,2]. Adjuvant endocrine therapy reduces the risk of cancer recurrence, development of metastases, and cancer mortality [3,4]. Despite these benefits, almost every second patient

discontinues treatment [5], while another 17% refuse to initiate drug intake [6]. Reported non-adherence rates range from 35% to 50% [7,8], leading to increased mortality in women with breast cancer [9]. Main reasons for non-adherence are side effects that reduce patients' quality of life [10]. Thus, effective side-effect management and side-effect prevention are crucial.

Most frequently reported side effects of endocrine therapy are arthralgia, hot flushes, weight gain, mood swings, loss of libido and vaginal dryness [11,12]. To a great extent these symptoms are directly caused by the pharmacodynamics of the treatment, depleting women

* Correspondence: yvonne.nestoriuc@uni-hamburg.de

³Department of Clinical Psychology, Hamburg University, Hamburg, Germany
 Full list of author information is available at the end of the article



of female sex hormones, thereby initiating or adding up to typical menopausal discomforts. In contrast, long-term evaluations of adjuvant hormonal therapy showed that a substantial proportion of the reported side effects were not related to the treatment [13]. These side effects, such as headaches, skin irritation, dizziness, nausea and gastrointestinal irritation, have no known pharmacological association with endocrine treatment and are therefore termed non-specific medication side effects [14]. They are influenced by patient characteristics such as expectations and pre-existing symptoms. It is assumed that analog processes are involved in the nocebo (Latin: "I shall harm") phenomenon, in which placebo-pills cause adverse effects [15]. Hence, a randomized placebo-controlled study of letrozole showed that around 20% of breast cancer patients in the placebo arm experienced typical menopausal symptoms [16]. Thus, negative expectations can not only influence the occurrence of non-specific side effects but even worsen specific side effects via the nocebo-mechanism (nocebo effect) [17,18].

Negative expectations about medication have been shown to predict the incidence of non-specific side effects in patients with rheumatoid arthritis, even if disease severity and medication regimen were controlled [19]. Expectations about occurrence and intensity of side effects seem to be an important predictor of side effects in cancer treatment [20], for example chemotherapy-related nausea [21]. A recent meta-analysis showed a significant, medium-sized association between patients' expectations of side effects and the actual experience of these side effects from cancer treatments [22]. In a pilot study by our group, response expectations predicted the incidence of side effects three months after the start of endocrine treatment [23,24]. Furthermore, cognitive representations and expectations about the consequences of illness were found to be associated with physical health outcomes in breast cancer patients [25]. Leventhal's self-regulation model of health [26] additionally focuses on expected coping with illness [27] and the emotional representations of an illness [26]. Thus, anxiety [28] and depression may be relevant in the development of nocebo effects and non-specific side effects [14]. Several other factors appear to be of importance in this context: e.g., prior experiences with side effects [22], higher pre-existing symptoms [29], and the tendency toward somatization, symptom amplification and selective attention on bodily sensations [14], all of which can result in a possible misinterpretation of prior existing symptoms as side effects of the cancer medication [30]. Taken together, patients' expectations seem to be essential for the development of side effects. Optimizing these expectations might be a promising way to minimize patients' side-effect burden during long-term intake of endocrine medication.

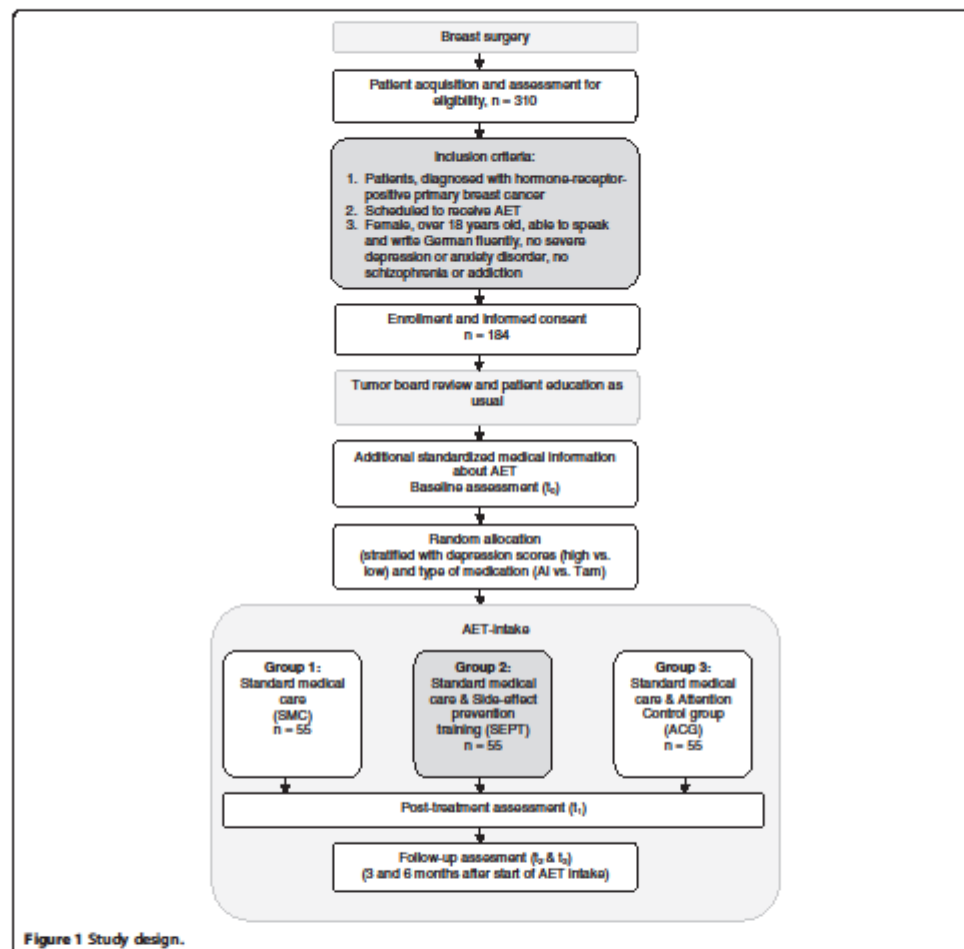
Only few studies have tried to optimize expectations in cancer treatment. Changes in illness representations are associated with less fear of progression [31], and patients with high expectations for treatment-induced nausea could profit from a positive expectation-manipulation [32]. In particular, the way information about side effects is given to the patients is crucial for the development of expectations. It is recommended that information be framed in a positive way, e.g., not only explain possible side effects but also the expected benefits of the medication. Further, it is important to promote a positive doctor-patient interaction and to foster effective management of symptoms [33]. Recent studies showed that cognitive behavioral therapy helps breast cancer patients in the management of menopausal side effects and can lead to decreased levels of reported symptoms [34,35]. So far, no study has focused on optimizing expectations to prevent side effects. We therefore developed a psychological side-effect prevention training (SEPT) to prevent side effects by optimizing patients' expectations, which may be an effective pathway to enhance overall quality of life. This article describes the study design and the research methods to answer the following research questions:

1. Is a three-session psychological intervention effective in reducing side effects and improving quality of life during long-term intake of endocrine therapy?
2. Do treatment and side-effect expectations mediate the beneficial effects?
3. Are there certain patient characteristics that predict which patients benefit the most from the training?

Methods/Design

Study design

The study is designed as dual-center, randomized controlled trial with three arms and follow-up assessment (see Figure 1). The study procedure is implemented at the Department of Gynecology, Gynecological Endocrinology and Oncology, Philipps University Marburg, Germany, and at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany. Participants are women with hormone-receptor-positive breast cancer, scheduled to start adjuvant endocrine treatment. After signing informed consent to participate in the study and receiving medical information about endocrine treatment from the hospital staff, all patients are provided additional standardized information and patient education about the scheduled treatment by a trained research assistant/ clinical psychologist to homogenize knowledge about endocrine treatment. The structured treatment information is given verbally and through a leaflet, illustrating the physical mode of action, the desired effects, and the potential side effects of endocrine therapy. After completing baseline assessment (including symptom status and pre-treatment side-effect



expectations) patients are randomly assigned to one of three groups. Group 1 receives standard medical care (SMC) only. Group 2 receives SMC and the side-effect prevention training (SEPT). Group 3 receives SMC and supportive therapy as an attention control group (ACG). Outcomes are assessed homogeneously in all three groups, three and six months after the start of medication intake.

Participants

Patients with hormone-receptor-positive primary breast cancer scheduled to undergo first-line endocrine treatment with tamoxifen (and additional GnRH-analogs,

depending on the menopausal status) or a third-generation aromatase inhibitor (i.e., anastrozole, letrozole or exemestan) are eligible. Exclusion criteria are the presence of a serious co-morbid psychiatric condition (schizophrenia, addiction, severe affective or severe anxiety disorder), the presence of a life-threatening co-morbid (non-cancer) medical condition, insufficient German language skills, and cognitive inability to give informed consent. Inclusion and exclusion criteria are checked by screening patients' history and medical records and standardized assessment using the structured psychiatric interview "mini-dips" [36].

Recruitment and informed consent

Diagnosis and treatment are initiated independently of the study according to the German breast cancer guidelines by the interdisciplinary tumor board of the breast cancer center. Patients are required to have completed primary surgery and/or chemotherapy, if indicated.

Patients are screened for eligibility during their hospital stay in the breast cancer center. Women meeting the inclusion criteria are informed about the study concept and invited by their oncologists to take part in the study. Patients who give written informed consent after receiving detailed written and verbal information are admitted to the study. Participation is voluntary and can be withdrawn by the patient any time with no disadvantages.

Ethics

The study protocol was approved by the medical ethics committee of the Philipps University Marburg, and the Hamburg Medical Chamber. The study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice guidelines, including data and patients' privacy protection.

Sample size calculation

Required sample sizes were determined a priori with G-Power [37]: The sample size for the randomized group comparison was determined according to a MANOVA with repeated measures, testing for a three groups x three time points interaction. Assuming a medium effect size of $f(V)=20$, $N=153$ patients ($n=51$ per group) are needed to achieve 80% power.

Taking into account a potential drop-out rate of 20% (e.g., due to exhaustion or medical complications), we aim to include a total of 184 breast cancer patients.

Quality standards (Minimization of bias)**Randomization and blinding**

Randomization follows after completing baseline assessment. Patients are equally allocated to one of the three treatment arms using sealed envelopes. Assignment follows a stratified permuted block randomization procedure

with a block size of nine. Stratification criteria (2×2) are the sum score (≤ 13 vs. > 13) of the hospital anxiety and depression questionnaire (HADS-D) [38,39] during hospital stay and type of medication (aromatase inhibitor vs. tamoxifen). Assignment sequence is generated by staff who are not involved in the intervention process and conducted electronically using the statistical program WINPEPI [40]. The research assistants responsible for the assessment are blinded to group allocation.

Attrition bias

In order to examine potential attrition bias, drop-out analyses will be performed. In accordance with the intention-to-treat principle, the data of all patients randomised to the treatment groups will be analysed.

Control for therapeutic allegiance

To ensure the comparability of treatments, treatment dose, application and assessment occasions for SEPT and ACG will be identical.

All therapists are clinical psychologists with advanced cognitive behavioral training and have comparable professional experience. They are trained in the use of the treatment manual before the trial starts. Training includes a full treatment cycle with at least one patient per treatment group using video feedback and professional supervision of each treatment session. During the whole study therapists are under ongoing supervision by highly experienced psycho-oncologists. Both types of interventions are manualized and each therapist will treat a comparable number of patients in each group. Treatment fidelity is assessed and rated before approval of therapists to start in this trial. All sessions will be videotaped and an amount of 33% will be selected randomly and rated by an independent rater.

Psychological interventions

In the intervention groups three individual sessions of 50–75 minutes are being held with a clinical psychologist over the course of three to four weeks (see Figure 2).

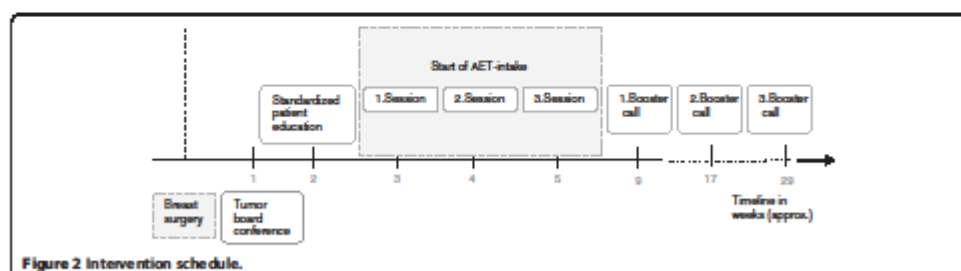


Figure 2 Intervention schedule.

One, three and six months after the intervention booster telephone calls will be made in both intervention groups.

Intervention: side-effect prevention training

The goal of SEPT is the prevention of non-specific and nocebo side effects from endocrine therapy by optimizing treatment- and illness-related expectations. Contents of the training are psychoeducation [41] to provide a realistic view of the treatment, imagination-training to integrate positive aspects of medication into daily life and side-effect management [42] to enhance expectations about individual coping abilities. All intervention components and goals are listed in Table 1. SEPT is a manual-based program. Individual topics are adapted specifically to each patient according to her individual expectations. The baseline questionnaires are used as a starting point for tailoring the intervention so it is consistent with the written treatment guidelines. Patients in the SEPT group receive a booklet with patient material detailing the contents, goals and interventions of each session. The booklet also contains work sheets, postcards and further material that can be personalized by each participant. Sessions will focus on subsequent topics:

Session 1: At the beginning of the first session, psychoeducation about the active principle of endocrine treatment is given, tailored to the individual patient's needs. The adverse side effects most expected by the patient are discussed and contrasted with treatment benefits.

A guided imagination is performed to visualize the positive aspects (e.g., protection from cancer recurrence) of the endocrine treatment. The imagination is recorded on audio file and incorporated into patients' daily handling of the medication. Furthermore, the impact of expectations on side effects (e.g., pain following negative expectations but without the administration of any inert substance) is discussed and the concept "nocebo phenomenon" explained to the patients.

Session 2: Session two focuses on the development of coping strategies for side-effect management that are implemented in a written problem-solving scheme for the three most expected or dreaded side effects. Strategies employed include behavioral techniques, cognitive strategies, dietary advice, physical exercises, identification and avoidance of triggers for specific side effects. Patients are asked to create a "tool-box" at home filled with useful material to implement the discussed coping-strategies.

Session 3: This last session includes skills training for improved patient-physician communication to positively influence expectations about breast cancer check-ups. Additionally, the role of attention for the development of non-specific side effects and the worsening of specific side effects is discussed. Patients are encouraged to re

Table 1 Intervention components and goals of the side-effect prevention training

Intervention components	Goals
Session 1	
- Psychoeducation about AET	- Knowledge about AET and nocebo effect
- Guided imagination and visualization of positive treatment aspects	- Strengthen control and benefit expectations
- Psychoeducation about nocebo and non-specific side effects	- Integration of positive aspects of AET into daily routines
Homework	
- Practice relaxation and imagination (anchored by CD)	
- Further creative work with imagination, e.g., painting	
Session 2	
- Develop individual problem-solving scheme for the three most important side effects	- Optimize coping expectations
- Create an action plan for behavioral and cognitive strategies	- Reduce specific concerns
Homework	
- Complete and modify the personal problem-solving scheme	
- Create an individual "tool box"	
- Practice relaxation and imagination (anchored by CD)	
Session 3	
- Psychoeducation about doctor-patient communication	- Optimizing coping expectations
- Develop distraction strategies of for the time of AET intake	- Improving patient-physician communication
- Summing up and outline treatment goals	
Homework	
- Practice relaxation and imagination (anchored by CD)	
- Complete and modify the personal problem-solving scheme and the tool box	
Telephone booster calls	
- Compare expected and occurred side effects	- Maintain optimized expectations
- Check practicability of the coping strategies and the "tool box" and modify if necessary	

Notes: AET = Adjuvant endocrine therapy

(activate) individual resources and activities helping to distract from the potential occurrence of side effects, but also strengthen the patient for the time of medication intake. At the end of the session, all topics of the previous sessions are reviewed.

Booster calls: The three phone calls focus on repeating the contents of the intervention. The therapeutic contact is used to give support to the patients during the first time of medication intake. Many patients describe it as very helpful to talk about their concerns in this phase of illness and treatment (the phase of rehabilitation after being discharged from hospital). During the booster calls, possible problems with the relaxation and imagination training are discussed and resolved whenever possible. The coping strategies are reviewed and adapted. Furthermore, the problem-solving scheme will be extended to further side effects including new coping strategies.

Attention control group (ACG): supportive therapy

Supportive therapy serves as an attention control group for non-specific factors such as therapist's attention and patient-therapist relationship. It serves to distinguish specific effects of SEPT from psychological placebo effects [43]. Supportive therapy [44] as a manualized, non-specific psychological intervention has been previously used in clinical trials [45]. It includes common factors such as elicitation of affect, treatment context, empathy, reflective listening, and feeling understood. It will be delivered in the same frequency and on the same occasions as SEPT (three individual sessions and three booster calls).

Sessions 1, 2 and 3: In the supportive therapy session contents may vary; there are no specific topics therapists need to address, there is no patient material and no homework. Nevertheless, every session can be structured into three phases: the beginning, the therapeutic dialog and the end. At the beginning patients are asked about relevant themes they want to talk about. During the therapeutic dialog patients lead the session and the therapist follows, while concentrating especially on the validation of patients' affects. It is suggested to talk about any topics that appear to have an affective valence to the patients. The therapist focuses on creating a warm atmosphere and shows empathy and unconditional positive regard towards the patient. At the ending of all sessions all themes are reviewed with the focus on the affect of the individual patient.

In the control group booster calls are conducted simultaneously to those in the intervention group, but they do not follow a particular structure. Patients are asked about their feelings since the last session.

Measures

Assessment occurs at four measurement points (see Table 2): at baseline approximately two weeks after surgery, after the intervention (post-intervention), and three and six months after the start of medication intake (follow-up). Questionnaires are applied by blinded research assistants at all measurement points. The following demographic and medical information will be

obtained from medical charts and by baseline-interviews: socio-demographic status, age, BMI, health status, accompanying illnesses and medication (e.g., osteoporosis and medication), prior experiences with endocrine treatment (hormone contraception, hormone replacement therapy), stage of disease and tumor characteristics (UICC-stage, TNM-classification, Grade, ER/PR status, Her-2-status), type and course of primary treatment (breast-conserving surgery, mastectomy, radiotherapy, systemic treatment). Medical follow-up data include health and disease status, accompanying illnesses and medication for clinical outcome. All data will be validated and a plausibility check-up will be conducted.

Primary outcomes

Side effects will be measured with the General Assessment of Side Effects scale (GASE) [46,47] which systematically assesses incidence and intensity of the 36 most common side effects. To assess the most frequent patient-reported adverse side effects from endocrine treatment the scale was modified by adding nine further symptoms (decreased interest in sex, weight gain, feeling of tension in breast, mood swings, abdominal bloating, vaginal dryness, bone fracture, pain during sexual intercourse, cataract) resulting in a total of 45 symptoms. Patients will be asked to rate the intensity of each listed bodily complaint during the past seven days on a four point Likert scale (0 = "complaint not present"; to 3 = "severe intensity"). Additionally, patients will indicate whether they attribute each of the present symptoms to current drug intake. It shows satisfactory psychometric properties [46].

Secondary outcomes

Quality of life will be assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) with breast module (QLQ-BR23) [48]. This questionnaire can be seen as the standard multidimensional instrument to measure quality of life among cancer patients. The QLQ-C30 consists of five functional scales, nine symptom scales and a global quality-of-life scale. The breast module is composed of eight breast cancer specific scales including four functional and four symptom scales. Both questionnaires have demonstrated good psychometric properties [48,49].

Coping ability measures the perceived ability to manage occurring side effects. It will be accessed via a modified version of the GASE [46,47] that will ask patients to rate their coping ability for each of the 45 listed side effects (i.e., "How good is your ability to manage the occurring adverse symptom?) on a Likert scale from 0 = "good" to 4 = "bad".

Medication adherence will be measured with the German version of the Medication Adherence Report

Table 2 Study measures

		Baseline pre-intervention	Post- intervention	Follow-up (3 and 6 months after AET intake)
Inclusion criteria	Interview measures			
	Structured psychiatric interview (mini-dips)	x ¹		
	Demographic and medical data	x		
	Questionnaire measures			
Primary + Secondary Outcomes	Physical symptoms and side effects + coping (GASE+Coping)	x		x
	Quality of life (EORTC QLQ C30 & BR23)	x		x
	Adherence (MARS-D), Adherence Intention	x	x	x
Expectation Scales	Expected side effects + expected coping (GASE-Expect + *Coping)	x	x	x
	Illness beliefs (IPQ-8)	x	x	x
	Beliefs about medicines (BMQ-D)	x	x	x
Process Variables	Fear of progression (PA-F-I)	x	x	x
	Anxiety and depression (HADS)	x	x	x
	Knowledge hormone receptor	x	x	x
	Treatment evaluation		x ²	
Control Variables	Somatosensory amplification (SSAS)	x		
	Prior experiences with endocrine treatment	x		
	Partnership quality	x		
	Additional medication	x		x

Notes:¹The psychiatric interview is conducted prior to the measurement to check the inclusion criteria.²Completed after every therapy session in the intervention groups only.

Scale (MARS) [50,51]. This scale gives an indication of the extent to which non-adherent behaviors occur, including how often patients have consciously not taken their medicines or forgotten to take them. It has been used to measure the adherence in endocrine treatment before [52]. Additionally, the *adherence intention*, the *actual adherence* and the *attitude towards* in curative will be assessed with three single items.

Expectations

Side effect expectations refer to the patients' cognitive representations of the undesired effects related to a specific treatment. They will be measured with the General Assessment of Expected Side Effects Scale (GASE-expect), which is a modified version of the GASE-scale [46,47] and was designed to measure patients' pharmacological response expectations with regard to the 45 most common side effects, including non-specific and specific complaints of endocrine therapy. Patients are instructed to indicate if and how strongly they expect to suffer from each potential side effect within the first three months of endocrine treatment.

Self-efficacy expectations about coping refer to the degree to which patients believe they are able to manage occurring side effects. They will be assessed using a modified version of the GASE-expect. Patients are asked to indicate their coping expectations for each of the 45 listed side effects (i.e., "Will I be able to manage occurring adverse symptoms?").

Treatment expectations: Expectations about medicines in general as well as specific concerns and necessity beliefs about endocrine therapy will be assessed with the German version of the Beliefs About Medicines Questionnaire (BMQ) [19,50]. The BMQ has previously been used to assess medications beliefs in breast cancer patients [52]. Additionally, pre-treatment expectations regarding SEPT and ACG will be assessed using single items.

Illness expectations: Expectations e.g., about time course, consequences, personal and treatment controllability of breast cancer; will be measured with the brief illness perception questionnaire B-IPQ [53]. Each single item represents a scale (in addition to the above mentioned: concerns, emotional response, coherence and aspects of identity). The cause-scale was excluded. This questionnaire

has previously been used in cancer patients [54]. As suggested, the words "illness" and "treatment" were replaced with "breast cancer" and "endocrine therapy" (Table 2).

Additional variables

Fear of progression will be assessed with the short form of the Fear of Progression Questionnaire (PA-F-K) [55] consisting of 12 statements (e.g., being afraid of disease progression). It has shown good psychometric properties in breast cancer patients [56].

Anxiety and depression will be measured with the German Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [38,39], which rates the severity of seven symptoms of anxiety and seven symptoms of depression over the past week and was designed for use in persons with physical illnesses. It has shown good psychometric properties in breast cancer patients [57].

Treatment evaluation will be measured in both intervention groups (ACG and SEPT). After every session, therapist and patient will rate their satisfaction with the unit using 12 items.

Knowledge about the patient's own tumor hormone-receptor status will be assessed by one item [58].

Somatosensory Amplification is the tendency to perceive ambiguous sensory events as unpleasant and will be assessed with the Somatosensory Amplification Scale (SSAS) [59]. The scale consists of 10 items (e.g., "I am often aware of various things happening within my body") and shows high validity and acceptable reliability in samples with breast cancer [60].

Partnership quality will be measured with one single item of the short form of the Partnership Questionnaire (PFB-K) [61] with reference to Terman [62] asking "How happy would you rate your partnership at the moment?", which has been recommended for assessing satisfaction with a partnership.

Data analysis

Missing values will be replaced using multivariate imputation techniques. A repeated measures multivariate analysis of variances (MANOVA) will be used to analyze treatment effects. To identify predictors of treatment outcome, multiple regression analyses will be conducted. To analyze pathways of the effects, mediator analyses will be computed. Case studies will be performed to illustrate characteristics of the treatment processes from patients' and therapists' perspectives. Level of significance will be set at $\alpha = .05$.

Baseline demographic data

Preliminary baseline demographic data was assessed in $N = 55$ participating women with a primary breast cancer diagnosis. On average patients were 54.8 years old ($SD=8.2$, range=39-71 years), and mostly married or living

with a partner (61.8%). Other patients were single (12.7%), widowed (5.5%) or divorced (20.0%). The majority of patients had primary education (63.6%), other patients finished secondary education (16.4%) or university education (20.0%).

More than half of the patients were diagnosed with stage I breast cancer (69.1%), further 27.2% of patients were diagnosed with stage II and additional 3.6% with stage III. Most patients (89.1%) received breast conserving therapy and only 10.9% mastectomy. A large group of patients (69.1%) was scheduled to undergo first-line endocrine treatment with tamoxifen (+/- GnRH-analoga). A third generation aromatase inhibitor (i.e. anastrozole, letrozole or exemestan) was recommended to the other patients (30.9%).

Discussion

Although expectations have been found to predict the occurrence of side effects in cancer patients, this study presents the first randomized controlled trial evaluating a short-term cognitive-behavioral intervention to prevent side effects during adjuvant endocrine therapy by optimizing breast cancer patients' expectations. The side-effect prevention training (SEPT) is compared with an attention control group (ACG) receiving supportive therapy and a standard medical care group (SMC) receiving standard treatment for breast cancer patients and additional oral and written information about adjuvant endocrine treatment. The primary outcomes are the occurrence of side effects three and six months after the start of intake of endocrine therapy. Further beneficial effects for quality of life, coping ability and adherence to medication are evaluated. Patients' response expectations, expectations about coping ability and expectations about treatment and illness are analyzed as mediators. The study also gives some insights into characteristics of patients who benefit the most from SEPT and of patients at high risk of developing side effects.

If SEPT is found to be effective, it could be integrated into daily clinical practice. Effects of preventing non-specific symptoms and nocebo side effects may improve the quality of life during treatment, lead to better medication adherence, and thereby may help to reduce progression and mortality in breast cancer patients and decrease costs of treatment. The training could be delivered into health care settings and applied by trained and supervised health care professionals. In addition, the study will provide insights into pathways of clinical nocebo effects and non-specific side effects that may be applicable to other fields of illness and medication.

The study has some limitations that need consideration. First, our study design does not allow complete control regarding information patients may receive from their gynecologists about side effects of endocrine treatment, coping possibilities and about what happens while

patients are in rehabilitation clinics. Another problem is that the study does not include patients who decide to start endocrine therapy before the baseline measurement. Presumably, patients in this group experience the strongest feelings of anxiety of progression and have more negative illness beliefs. This study does not provide conclusions about the efficacy of single treatment elements or differential indications. If treatment effects are robust, future studies are needed to analyze the particular influences of those factors.

The optimization of expectations might be a promising pathway to improve patients' quality of life during medication intake. So far, this is the first study investigating a psychological prevention program for side effects with the explicit focus on patients' expectations. The results will provide implications for a possible integration of evidence-based prevention training into clinical practice.

Abbreviations

ACG: Attention control group; AET: Adjuvant endocrine therapy; ER/PR: Estrogen receptor/ progesterone receptor; BCT: Breast-conserving therapy; GnRH: Gonadotrophin-releasing hormone; SEPT: Side-effect prevention training; SMC: Standard medical care.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interests that could have influenced the content of this report. WR received honoraria from Astra Zeneca, Heel, and Berlin Chemie for consultation and talks about placebo effects and medication adherence. YN received honoraria from Berlin Chemie and Atlantis Healthcare for consultation and talks about placebo effects and medication adherence.

Authors' contributions

PvB is a PhD student in the project, participated in writing the Intervention manual, carries out the psychological interventions and drafted the manuscript. FS is also a PhD student, contributed to the Intervention manual and carries out the psychological interventions. USA and WR are co-investigators and participated in the conception of the study. YN is the principal investigator, formulated the research questions, conceptualized the study design and wrote the Intervention manual. All authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank Miriam Barteck for contributing to the patient materials; Nora Kaestle and Tobias Weber for assisting in the patient recruitment and data management; Prof. Dr. Arthur Barsky (Harvard Medical School) for his support in developing the research design; Dr. Sabine Rehahn-Sommer (Marburg, Germany) for her ongoing supervision of the psychological interventions and Dr. Melike Shedden Mora for her helpful comments on the manuscript. The authors further thank the team of the department of Gynecology, Gynecological Endocrinology and Oncology, Philipps University, Marburg, Germany, for their help with the patient recruitment.

Sponsors

The study is sponsored by a grant of the German Research Foundation (DFG) to Dr. Nestorluc (NE 1635/2-1) and is a subproject of the DFG research unit (FOR 1328): Expectation and conditioning as basic processes of the placebo and nocebo response. From neurobiology to clinical applications.

Author details

¹Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Philipps University, 35082, Marburg, Germany. ²Department of Gynecology, Gynecological Endocrinology and Oncology, Breast Cancer Center, Philipps University, Marburg, Germany. ³Department of Clinical Psychology, Hamburg University, Hamburg, Germany.

Received: 8 May 2013 Accepted: 12 September 2013
Published: 18 September 2013

References

- Buzdar AU, Pegibon AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon NE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, et al: American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, **28**:3784-3796.
- Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Köhnt T, Wöckel A, Zentgraf T: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. In Leitlinienprogramm Onkologie. Edited by AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebskassen e.V. Zuckersand: München; 2012.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buys M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, et al: Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010, **28**:509-518.
- Howell A, Cuzick J, Baum A, Buzdar A, Dowsett M, Forbes J, Hozin-Boss G, Houghton J, Locker GY, Tobias S: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, **365**:60-62.
- Ziller V, Kähler M, Albert US, Holzhauser W, Ziller M, Wagner U, Hadjil P: Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009, **20**:431-436.
- Neugebauer A, Kuhl H, Lamerato L, Leese N, Nathanson S, Ambrosone C, Børglum D, Mandelblatt J, Nagai C, et al: Non-adherence to adjuvant hormonal therapy in women with hormone receptor-positive breast cancer: the breast cancer quality of care study (BQUAL). *Breast Cancer Res Treat* 2012, **134**:419-428.
- Hershman DA, Kushi LH, Shao T, Buono D, Keshenbaum A, Tsai WY, Fehrenbacher L, Lin Gomez S, Miles S, Neugebauer A: Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010, **28**:4120-4128.
- Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Acritis-Alibozek A: Adherence to initial adjuvant aromatase therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008, **26**:556-562.
- Hershman D, Shao T, Kushi L, Buono D, Tsai W, Fehrenbacher L, Kwan M, Gomez S, Neugebauer A: Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011, **126**:529-537.
- Demisse S, Siliman RA, Loh TL: Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol* 2001, **19**:322-328.
- Cella D, Falowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A: Quality of life of postmenopausal women in the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006, **100**:273-284.
- Cella D, Falowfield L: Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008, **107**:167-180.
- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J: Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, **4**, CD008370.
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Bonus JP: Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002, **287**:622-627.
- Rief W, Avorn J, Barsky AJ: Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch Intern Med* 2006, **166**:155-160.
- Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, Liu S, Shepherd LE, Palmer M, Robert NJ, et al: Assessment of quality of life in MA17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005, **23**:6931-6940.
- Colloca L, Miller FG: Role of expectations in health. *Curr Opin Psychol* 2011, **24**:149.
- Rief W, Bingel U, Schedlowski M, Enck P: Mechanisms involved in placebo and nocebo responses and implications for drug trials. *Clin Pharmacol Ther* 2011, **90**:722-726.
- Nestorluc Y, Orav EJ, Liang MH, Home R, Barsky AJ: Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis Care Res* 2010, **62**:791-799.
- Rozcoe JA, Jean-Pierre P, Shelke AR, Kaufman ME, Bole C, Morrow GR: The role of patients' response expectancies in side effect development and control. *Curr Probl Cancer* 2006, **30**:40-98.

21. Colaguri B, Zachariae R: Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 2010, **40**:3-14.
22. Sohl SJ, Schnur JB, Montgomery GH: A meta-analysis of the relationship between response expectancies and cancer treatment-related side effects. *J Pain Symptom Manage* 2009, **38**:775-784.
23. Nestoruk Y, Schuricht F, von Blanckenburg P, Albert US, Rief W: Der Einfluss von Erwartungen auf den Behandlungsverlauf der Antihormonellen Therapie bei Brustkrebs-Patientinnen [abstract]. *Verhaltenstherapie* 2011, **21**(Suppl 1):117.
24. Nestoruk Y, Schuricht F, von Blanckenburg P, Rief W, Albert US: Communicating side effects by informing about possible benefits and harms: effects on breast cancer patients' satisfaction, knowledge and expectations [abstract]. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012, **138**(Suppl 1):77.
25. Rozema H, Wilbrink T, Lechner L: The role of illness representations in coping and health of patients treated for breast cancer. *Psycho-Oncol* 2009, **18**:849-857.
26. Leventhal H, Nerenz D, Steele DJ: Illness representations and coping with health threats. In *Handbook of psychology and health volume V social psychology aspects of health*. Edited by Baum A, Taylor SE, Singer JE. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum; 1984:19-252.
27. McGinty H, Goldenberg JL, Jacobsen PB: Relationship of threat appraisal with coping appraisal to fear of cancer recurrence in breast cancer survivors. *Psycho-Oncol* 2012, **21**:203-210.
28. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L: When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 2007, **147**:260-271.
29. Liu L, Fiorentino L, Natarajan L, Parker BA, Mills PJ, Sadler GR, Dimsdale JE, Risling M, He F, Ancoli-Israel S: Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psycho-Oncol* 2009, **18**:187-194.
30. de la Cruz M, Hu D, Parsons HA, Bruera E: Placebo and nocebo effects in randomized double-blind clinical trials of agents for the therapy for fatigue in patients with advanced cancer. *Cancer* 2010, **116**:766-774.
31. Fischer MJ, Wesenhan ME, Hejzr AD-d, Klein WC, Nortier JW, Kaptein AA: From despair to hope: a longitudinal study of illness perceptions and coping in a psycho-educational group intervention for women with breast cancer. *Br J Health Psychol* 2012. DOI:10.1111/j.2044-8287.2012.02100.x.
32. Roscoe JA, O'Neill M, Jean-Reme P, Heckler CE, Kapchuk TJ, Bushnow P, Shayne M, Huston A, Qazi R, Smith B: An exploratory study on the effects of an expectancy manipulation on chemotherapy-related nausea. *J Pain Symptom Manage* 2010, **40**:379-390.
33. Colloca L, Miller FG: The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 2011, **73**:598-603.
34. Duijts SFA, van Beurden M, Oldenburg HSA, Hunter MS, Keffler JM, Stuker MM, Gerritsma MA, Menke-Pluymers MBE, Plaisier FW, Rijna H, et al: Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2012, **30**:4124-4133.
35. Mann E, Smith MJ, Heller J, Babbanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, Hunter MS: Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012, **13**:309-318.
36. Margraf J: *Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen (Mini-DIPS)*. Göttingen: Hogrefe; 1994.
37. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A: G*power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007, **39**:175-191.
38. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, **67**:361-370.
39. Hermann C, Bus U, Snaith RP: *Hospital anxiety and depression scale - Deutsche Version (HAD-D) manual*. Bern: Huber; 1995.
40. Abramson J: WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov* 2011, **8**:1.
41. McGurk R, Followfield L, Winters Z: Information provision for patients by breast cancer teams about the side-effects of hormone treatments. *Eur J Cancer* 2006, **42**:1760-1767.
42. Monnier A: Clinical management of adverse events in adjuvant therapy for hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007, **18**:36-44.
43. Hautzinger M: Die Flaxbockertidgruppe in der Psychotherapieforschung. *Psychotherapie* 2001, **6**:199-204.
44. Markowitz JC, Manber R, Rosen P: Therapists' responses to training in brief supportive psychotherapy. *Am J Psychother* 2008, **62**:67-81.
45. Cohen L, Parker PA, Vance L, Savary C, Kertor D, Petzaway C, Balaban R, Pisters L, Miles B, Wei Q, et al: Presurgical stress management improves postoperative immune function in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Psychosom Med* 2011, **73**:218-225.
46. Rief W, Barsky AJ, Gombiewski JA, Nestoruk Y, Glasmer H, Brähler E: Assessing general side effects in clinical trials: reference data from the general population. *Pharmacopsychiatry Drug Saf* 2011, **20**:405-415.
47. Rief W, Gombiewski JA, Barsky AJ: *General assessment of side effects GASE*. Bern: Huber (electronic version); 2009.
48. Aronson NK, Ahmedzal S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NI, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC: The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**:365-376.
49. Sprangers MA, Groenwold M, Amaras J, Franklin J, te Velde A, Müller M, Faridhi L, Williams A, de Haes HC, Hopwood P, et al: The European organization for research and treatment of cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996, **14**:2756-2768.
50. Home R, Weinman J, Hankins M: The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999, **14**:1.
51. Mahler C, Hermann K, Home R, Lucht S, Haefliger WE, Szecsenyi J, Jark S: Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations: translation and evaluation of the medication adherence report scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract* 2010, **16**:574-579.
52. Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P, Mittal S: Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns* 2005, **59**:97-102.
53. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J: The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res* 2006, **60**:631-637.
54. Grunfeld EA, Low E, Cooper AF: Cancer survivors' and employers' perceptions of working following cancer treatment. *Occup Med* 2010, **60**:611-617.
55. Mehnert A, Henschbach P, Berg P, Henrich G, Koch U: *Progressionangst bei Brustkrebspatientinnen-Validierung der Kurzform des Progressionangstfragebogens PA-F-KF*. *Z Psychosom Med Psychother* 2006, **52**:274-288.
56. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Henschbach P: Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-Oncol* 2009, **18**:1273-1280.
57. Alexander S, Palmer C, Stone P: Evaluation of screening instruments for depression and anxiety in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2010, **122**:573-578.
58. Albert US, Zemlin C, Hadji P, Ziller V, Köhler B, Frank-Hahn B, Wagner U, Kalder M: The impact of breast care nurses on patients' satisfaction, understanding of the disease, and adherence to adjuvant endocrine therapy. *Breast Care* 2011, **6**(3):221-226.
59. Barsky AJ, Goodson JD, Lane RS, Cleary PD: The amplification of somatic symptoms. *Psychosom Med* 1988, **50**:510-519.
60. Gurevich M, Devins GM, Wilson C, McCready D, Marmor CR, Rodin GM: Stress response syndromes in women undergoing mammography: a comparison of women with and without a history of breast cancer. *Psychosom Med* 2004, **66**:104-112.
61. Klem S, Job A-K, Krüger C, Bodenmann G, Stöbel-Richter Y, Hahlweg K, Brähler E: Entwicklung und Normierung einer Kurzform des Partnerschaftsfragebogens (PF-B-K) an einer repräsentativen deutschen Stichprobe. *Z Klin Psychol Psychother* 2012, **41**:81-89.
62. Temman LM, Butterweiser P, Ferguson LW, Johnson WB, Wilson DP: *Psychological factors in marital happiness*. New York: McGraw-Hill; 1983.

doi:10.1186/1471-2407-13-426

Cite this article as: von Blanckenburg et al.: Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2013 **13**:426.

7.3 Studie III: Fallberichte zur Erwartungsoptimierung

von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Heisig, S.R., Shedden-Mora, M.C., Rehahn-Sommer, S., Albert, U.-S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (accepted). Psychologische Optimierung von Erwartungen zur Prävention von Nocebo-Nebenwirkungen bei Brustkrebs – Zwei Fallberichte. *Verhaltenstherapie*

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

Verhaltenstherapie

Festschrift | Forschung | Perspektiven

Case Report - FalldarstellungVerhaltenstherapie
DOI: 10.1159/000377711

Online publiziert: ---Datum auf Deutsch---

Psychologische Optimierung von Erwartungen zur Prävention von Nocebo-Nebenwirkungen bei Brustkrebs – 2 Fallberichte

Pia von Blanckenburg^a Franziska Schuricht^a Sarah R. Heisig^b Meike C. Shedden-Mora^{b,c}
Sabine Rehahn-Sommer^d Ute-Susann Albert^e Winfried Rief^a Yvonne Nestoriuc^b^aAbteilung für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland;^bKlinische Psychologie und Psychotherapie, Fakultät für Psychologie und Bewegungswissenschaft, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland;^cInstitut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland;^dPsychotherapeutische Praxis, Marburg, Deutschland;^eKlinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/M., Deutschland**Schlüsselwörter**

Brustkrebs · Psychologische Interventionen · Psychoonkologie · Nocebo-Effekt · Prävention · Nebenwirkungen · Erwartungen

Zusammenfassung

Hintergrund: Erwartungen können den tatsächlichen Verlauf einer medizinischen Behandlung beeinflussen – im positiven wie im negativen Sinne (Placebo- bzw. Nocebo-Effekt). Anhand zweier Fallberichte wird eine psychologische Kurzzeitintervention vorgestellt, die für Brustkrebspatientinnen zu Beginn der Antihormontherapie konzipiert wurde («Antihormonelle Therapie erfolgreich meistern», ATEM). Den inhaltlichen Schwerpunkt bildet die Optimierung individueller behandlungsrelevanter Erwartungen mit dem Ziel, die Belastung durch Nebenwirkungen während der Medikamenteneinnahme zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern. **Falldarstellungen:** Zwei Patientinnen, die im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie am ATEM-Präventionsprogramm teilnahmen, werden vorgestellt. Die Kurzzeitintervention, die eine patientenzentrierte Aufklärung zu Nocebo-Effekten, Ressourcenaktivierung und Stärkung der Selbstwirksamkeitserwartungen im Umgang mit individuell befürchteten Symptomen umfasst, wurde qualitativ und quantitativ ausgewertet. Erhoben wurden die Behandlungserwartungen vor und nach der Intervention sowie die tatsächliche Nebenwirkungsbelastung und Lebensqualität vor Beginn der Antihormontherapie und im Follow-up nach 3 und 6 Monaten. Beide Patientinnen berichteten, von dem Programm profitiert zu haben, wobei sich unterschiedliche Schlüsselinterventionen zeigten. Bei beiden Patientinnen verbesserten sich die behandlungsrelevanten Erwartungen, verringerte sich die Nebenwirkungsbelastung und steigerte sich die Lebensqualität. **Schlussfolgerung:** Die psychologische Unterstützung zum Umgang mit befürchteten Nebenwirkungen erwies sich in beiden Fällen als geeignet, um die Belastung durch Krebsbehandlungen zu reduzieren. Die Optimierung von Behandlungserwartungen könnte einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von Patientinnen mit Brustkrebs leisten.

Keywords

Breast cancer · Psychological interventions · Psycho-oncology · Nocebo effect · Prevention · Side effects · Expectations

Summary

Psychological Optimization of Expectations to Prevent Nocebo Side Effects in Breast Cancer – 2 Case Reports

Background: Expectations can influence treatment outcomes in a positive and negative way (placebo and nocebo effects). These 2 case reports describe a cognitive-behavioral 'side effect prevention training' (SEPT) for breast cancer patients at the start of endocrine therapy. The training focuses on the optimization of patients' treatment expectations to reduce patients' side effect burden and enhance their quality of life during medication intake. **Case Reports:** Two patients are presented, who attended the prevention training as part of a randomized controlled study. The intervention consisting of psychoeducation about nocebo effects, activation of resources, and side effect management to enhance self-efficacy was analyzed quantitatively and qualitatively. Treatment expectations before and after the intervention were evaluated. Side effects and quality of life were measured before, 3, and 6 months after the start of endocrine treatment. Both patients reported that they have benefited from the training. Different interventions have been revealed to be most important. Both patients showed improved treatment expectations, reduced side effects, and increased quality of life. **Conclusion:** In both cases, psychological support in handling feared side effects seemed to be suitable to reduce harm induced by cancer treatment. Modifying treatment expectations could be a worthwhile contribution in enhancing the health care of breast cancer patients.

KARGERFax +49 761 4 52 07 34
Information@karger.com
www.karger.com© 2015 S. Karger GmbH, Freiburg
1016-6262/15/0000-0000\$39.50/0Accessible online at:
www.karger.com/verDipl.-Psych. Pia von Blanckenburg
Klinische Psychologie und Psychotherapie
Philipps-Universität Marburg
Gaisbergstraße 18, 35032 Marburg, Deutschland
pia.vonblanckenburg@staff.uni-marburg.de

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

Hintergrund

Jede 8. Frau in Deutschland ist im Laufe ihres Lebens von Brustkrebs betroffen [Robert Koch-Institut 2013]. Bei Patientinnen mit hormonabhängigem Brustkrebs kann das rezidivfreie Überleben durch eine 5- bis 10-jährige Antihormontherapie (AHT) deutlich gesteigert werden [Davies et al., 2013]. Dennoch bricht die Hälfte der Patientinnen die Behandlung innerhalb des indizierten Einnahmzeitraums ab [Partridge et al., 2003]. Die Hauptgründe hierfür sind belastende Nebenwirkungen und eine eingeschränkte Lebensqualität [Cella und Fallowfield, 2008]. Nebenwirkungen werden definiert als unbeabsichtigte Effekte nach der Einnahme von Arzneimitteln [Barsky et al., 2002]. Sie können sowohl positiv und nutzbringend als auch negativ und schädlich sein. Im Folgenden wird bei dem Begriff jedoch nur von negativen unerwünschten Nebenwirkungen ausgegangen. Um die hohen Abbruchraten zu senken und die Lebensqualität zu verbessern, erscheinen Interventionen zur Reduktion und Bewältigung von Nebenwirkungen notwendig.

Nocebo-Effekte

Nebenwirkungen können nicht nur durch die Pharmakodynamik eines Medikamentes, sondern auch durch Nocebo-Effekte ausgelöst werden. Nocebo-Effekte (Latein, nocebo: «Ich werde schaden») bezeichnen Nebenwirkungen, die auftreten, obwohl statt aktiven Pharmaka Placebos eingenommen werden [Faasse und Petrie, 2013]. Die Nocebo-induzierten Nebenwirkungen zeigten sich in klinischen Studien zur Behandlung unterschiedlicher medizinischer Krankheitsbilder [Enck et al., 2013]. Für die Krebsbehandlung ist von hoher Relevanz, dass Nocebo-induzierte Nebenwirkungen auch bei der Einnahme von tatsächlichen Medikamenten entstehen [Garg, 2011]. Die Nocebo-Wirkung äußert sich in dem Fall vor allem in unspezifischen Symptomen (d.h. Symptome, die nicht auf pharmakologische Effekte eines Medikaments zurückzuführen sind) [Nestorjuc et al., 2010; Barsky et al., 2002]. Allerdings kann die Nocebo-Wirkung auch spezifische Nebenwirkungen (Symptome, die auf die Pharmakodynamik zurückzuführen sind) verstärken beziehungsweise das Auftreten erst bewirken. Hierfür sprechen die Befunde aus Übersichtsarbeiten, die zeigen, dass die Nebenwirkungsprofile aus den Placebo-Armen denen der jeweils zugeordneten aktiven Pharmaka entsprechen [Shedden-Mora et al., 2011]. Bei Patientinnen mit Brustkrebs, die mit einer AHT behandelt werden, gleichen die Nebenwirkungsprofile in der Placebogruppe denen der Verumgruppe [Whelan et al., 2005]. Ein typischer Nocebo-Effekt in der Krebsbehandlung ist das stärkere Auftreten von Übelkeit während der Chemotherapie, wenn die Patienten mehr Übelkeit erwarten [Sohl et al., 2009; Colagjuri und Zachariae, 2010]. Auch bei der AHT zeigen sich höhere Nebenwirkungen, wenn die Patientinnen diese erwarteten [Nestorjuc et al., 2011]. Somit ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Nebenwirkungen der AHT durch Nocebo-Effekte erklärt werden kann (Nocebo-induzierte Nebenwirkungen). Als Ursache werden nebenwirkungsbezogene Erwartungen, negative Einstellungen gegenüber der Behandlung und Lernen durch Vorerfahrungen angenommen [Bingel, 2014]. Weitere wichtige Komponenten scheinen

die Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus auf bestimmte Körperereignisse und die Fehlzuschreibung vorher existierender Symptome auf das Medikament zu sein [Barsky et al., 2002; Faasse und Petrie, 2013].

Selbstregulationsmodell

Nach Leventhals Common-Sense-Modell der Selbstregulation [Leventhal et al., 2003] entwickelt ein Patient bezüglich seiner Krankheit und deren Behandlung sowohl kognitive als auch emotionale Repräsentationen und damit auch unterschiedliche Bewältigungsstrategien (coping). Bisherige Studien zur Evaluation des Common-Sense-Modells bei Brustkrebspatientinnen zeigen, dass Erwartungen gegenüber den eigenen Kontrollmöglichkeiten mit dem Bewältigungsverhalten und der körperlichen Gesundheit zusammenhängen [Rozema et al., 2009] sowie die psychische Belastung vorhersagen [McCorry et al., 2013]. Somit erscheint es sinnvoll, die Bewältigungserwartungen zu steigern.

ATEM-Programm

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Grundlagenforschung wurde von den Autoren ein Präventionsprogramm («Antihormonelle Therapie erfolgreich meistern», ATEM) entwickelt, das zum Ziel hat, medikamentenbezogene Erwartungen und Kontrollüberzeugungen (Bewältigungserwartungen) bei Patientinnen mit Beginn der AHT positiv zu beeinflussen, um so das Auftreten von Nebenwirkungen im Verlauf der Medikamenteneinnahme zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern (Tab. 1). ATEM beinhaltet wesentliche Interventionen, die in dem Feld der Placebo- und Nocebo-Forschung als hilfreich diskutiert werden [Colloca und Finniss, 2012; Enck et al., 2013; Bingel, 2014]. Hierzu gehören Psychoedukation über die Erkrankung und die Behandlung, jeweils angepasst an das Vorwissen und die Wünsche der Patientinnen im Sinne eines individualisierten «informed consent», Förderung der Arzt-Patient-Kommunikation, Aufklärung über den Nocebo-Effekt, Ausnutzung von Lernmechanismen und Konditionierungsprozessen durch die Kopplung der Medikamenteneinnahme an sensorische Ereignisse (z.B. ein schönes Lied) und Assoziation der Gabe von Medikamenten mit angenehmen Gefühlen und Erwartungen, beispielsweise durch Imaginationübungen. Weiterhin kann das Trainieren von Techniken zur Minderung von Angst und Depression hilfreich sein, da diese vermutlich mit Nocebo-Effekten zusammenhängen. Außerdem sollen Techniken zur Steigerung von Selbstwirksamkeitserwartungen zur Bewältigung (coping) von Nebenwirkungen und zur Aufmerksamkeitslenkung vermittelt werden. Wichtig ist hierbei zu betonen, dass die Beschäftigung mit Erwartungen, im Sinne einer Erfassung auch negativer Behandlungserwartungen, scheinbar nicht zu einer erhöhten Erwartungsangst führt [Colagjuri et al., 2013].

Bisherige kognitiv-behaviorale Ansätze zur Verringerung und Bewältigung von Nebenwirkungen im Rahmen einer Brustkrebsbehandlung zielen auf Nebenwirkungen ab, die bereits aufgetreten sind [Duijts et al., 2012; Mann et al., 2012]. Der Hauptfokus dieser Gruppenprogramme lag bisher vor allem auf dem Umgang mit Hitzeempfindungen. Die Programme betreffen bei einem Umfang

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

Tab. 1. Ziele und Inhalte des ATEM-Präventionsprogramms

<p>Sitzung 1: «Die Antihormontherapie als Schutz und Begleiter für die nächsten Jahre» Ziele: Optimierung von Erwartungen (bzgl. Nutzen und Nebenwirkungen der Behandlung); positive Integration der Medikamenteneinnahme in den Alltag. Inhalte: Psychoedukation a) zum Wirkprinzip der Antihormontherapie b) zur Auswirkung von Erwartungen und Nocebo-Effekten; Imagination eines Schutzwirkungsbildes.</p>
<p>Sitzung 2: Umgang mit möglichen Nebenwirkungen: «Ich lasse mich nicht unterkriegen!» Ziele: Stärkung der Selbstwirksamkeitserwartung; Verringerung der Befürchtungen. Inhalte: Psychoedukation zum Zusammenhang von Gedanken, Gefühlen und Verhalten; Entwicklung individueller Bewältigungsstrategien (coping skills) für den Umgang mit Nebenwirkungen (Erstellen eines Werkzeugkoffers).</p>
<p>Sitzung 3: «Ich achte auf mich und bin aktiv!» Ziele: Aufmerksamkeitslenkung, Ressourcenaktivierung; Effektive Kommunikation mit Ärzten. Inhalte: Persönliche Kraftquellen sammeln; Tipps zur Arzt-Patienten-Kommunikation.</p>
<p>3 Auffrischungstelefonate 1, 3 und 6 Monate nach dem Programm: «Ich bin geschützt und nutze meine Strategien!» Ziele: Unterstützung bei der Umsetzung des Bewältigungs-Plans; Förderung aktueller Ressourcen.</p>

von 6 Einheiten à 90 min Entspannungstrainings, sportliche Aktivität und Stressmanagement. Bisher gibt es noch keine evaluierten Behandlungsansätze, die explizit mit der Veränderung von Behandlungserwartungen arbeiten sowie einen präventiven Charakter haben. Bei ATEM handelt sich um eine präventive Einzel-Kurzzeitintervention im Umfang von 3 Sitzungen, die sich ökonomisch in den klinischen Alltag integrieren lässt und in verschiedene Kontexte wie psychoonkologische Beratungen, Einzelpsychotherapie, oder psychologische Betreuungsangebote während eines Rehaufenthalts eingebunden werden kann.

Da die kürzlich erschienene S3-Leitlinie Psychoonkologie [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014] im Rahmen eines Expertenkonsenses empfiehlt, allen Patienten mit einer Krebserkrankung unabhängig vom Belastungsgrad Psychoedukation anzubieten, sollte die Teilnahme an einem Präventions- und Psychoedukationsprogramm wie ATEM leitliniengemäß allen Brustkrebspatientinnen, die mit einer AHT beginnen, ermöglicht werden.

Im Rahmen zweier Einzelfallanalysen wird in diesem Artikel die psychologische Arbeit zur Modifikation von Erwartungen mit dem Ziel der Prävention von Nebenwirkungen bei andauernder Medikamenteneinnahme dargestellt. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Perspektive der Patientinnen und auf qualitativen und quantitativen Auswertungen von behandlungsbezogenen Erwartungen, der auftretenden Nebenwirkungsbelastung und der Lebensqualität. Außerdem wird die Umsetzbarkeit der manualbasierten Intervention beleuchtet und aufgezeigt, wo Nachteile dieses Vorgehens liegen können.

Methode

Design

Das Präventionsprogramm ATEM wird derzeit in einer DFG-geförderten randomisierten kontrollierten Studie [von Blanckenburg et al., 2013] an den Universitätskliniken Marburg und Hamburg-Eppendorf unter Leitung von Y.N. evaluiert. Die Effekte der psychologischen Kurzzeitintervention (ATEM) werden dabei verglichen mit denen einer rein supportiven Therapie (ST) im identischen Behandlungsetting und Umfang sowie mit der medizinischen Standardbehandlung (treatment as usual, TAU). Anhand der CARE-Leitlinien [Gagner et al., 2013] werden im Folgenden 2 Fallberichte von Patientinnen dargestellt, die am ATEM-Präventionsprogramm in Marburg teilnahmen. Die vorgestellten Inter-

ventionen wurden von P.v.B. durchgeführt und standen unter psychoonkologischer Supervision von S.R.-S. Zur Veranschaulichung wurden 2 Patientinnen ausgewählt, die sich vom demografischen und medizinischen Hintergrund (Menopausenstatus, Tumorstaging, Art der AHT) als auch hinsichtlich ihres Behandlungs- und Erkrankungsvorwissens sowie in ihrer Einstellung gegenüber der AHT deutlich unterschieden. Beide Patientinnen gaben ein informiertes Einverständnis zu den Fallberichten und haben der Veröffentlichung der Ergebnisse zugestimmt. Vor Beginn der Intervention erhielten beide Patientinnen eine validierte und standardisierte Patientinneninformation zur Aufklärung über die AHT [Hetsig et al., 2015]. Zudem wurde das diagnostische Kurz-Interview «Mini-Dips» [Magraf, 1994] durchgeführt, um sicherzustellen, dass bei den Patientinnen keine schweren psychischen Störungen vorlagen, die eine intensivere psychotherapeutische Betreuung als die 3-stündige Kurzzeitintervention erfordert hätten.

Qualitative Auswertung

Für die qualitativen Beschreibungen und Auswertungen wurden Videoanalysen und Mitschriften der einzelnen Sitzungen sowie Kopien der bearbeiteten Interventionsmaterialien verwendet. Rückmeldungen der Patientinnen zu einzelnen Abschnitten und Interventionen wurden von der Therapeutin stichpunktartig festgehalten sowie von den Patientinnen mittels Fragebögen mit offenem Antwortformat gegeben.

Quantitative Auswertung

Für die quantitativen Verlaufsanalysen wurden Daten aus standardisierten Fragebögen ausgewertet. Die Nebenwirkungen und Beschwerden bei Baseline sowie die Lebensqualität wurden vor Beginn der AHT sowie im Follow-up 3 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn erhoben. Die Inzidenz und Intensität von 44 Nebenwirkungen (Intensität 0 = keine, 3 = schwer) wurde mit einer erweiterten Version des General Assessment of Side Effects (GASE) [Rief et al., 2011] gemessen. Der Fragebogen wurde um die Symptome erweitert, die typischerweise als Nebenwirkungen der AHT beschrieben werden. Es wurden Summenwerte über alle Symptome gebildet. Weiterhin wurde erfasst, ob die aufgetretene Nebenwirkung auf das Medikament zurückgeführt wurde und wie gut sie bewältigt werden konnte (Bewältigung: 0 = schlecht, 3 = sehr gut).

Die Lebensqualität wurde mit der Skala zur generellen Lebensqualität aus dem European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) [Aaronson et al., 1993] anhand einer 7-stufigen Likert-Skala erhoben. Hier bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität.

Zur Messung der Veränderung der Nebenwirkungserwartungen und der erwarteten Bewältigung der Nebenwirkungen wurde der GASE-Expect, eine modifizierte Version des GASE [Rief et al., 2011] vor und nach dem ATEM-Programm verwendet. Hiermit wurde erfasst, ob und in welcher Intensität die Patientinnen 44 verschiedene Nebenwirkungen erwarteten (erwartete Intensität: 0 = keine, 3 = schwer) und wie sie ihre Bewältigungsmöglichkeiten einschätzten (erwartete Bewältigung: 0 = schlecht, 3 = sehr gut). Hinsichtlich der Nebenwir-

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

kungserwartungen wurden Summenwerte und zur Auswertung der Bewältigung Mittelwerte über alle Symptome gebildet.

Die Einstellung zur AHT wurde mit dem Item «Wie würden Sie die antihormonelle Behandlung aufgrund der bisher gesammelten Informationen insgesamt bewerten?» über ein 5-stufiges Antwortformat (1 = negativ, 5 = positiv) zu allen 4 Messzeitpunkten erfragt.

Die Ergebnisse wurden im Längsschnitt deskriptiv mit den vorläufigen Werten der Kontrollgruppen (ST, TAU) verglichen.

Falldarstellungen

Soziodemografische, medizinische und psychologische Charakteristika

Frau Mohn (alle Namen geändert) war zum Zeitpunkt der Intervention 49 Jahre alt, teilzeitbeschäftigt als Ärztin (derzeit aufgrund der Krebserkrankung arbeitsunfähig) und lebte mit ihrem Mann und 2 jugendlichen Kindern zusammen. Sie war prämenopausal an Brustkrebs im Stadium I (T₁N₀M₀) erkrankt und hatte 4 Wochen vor der ersten Sitzung eine brusterhaltende Operation mit intraoperativer Bestrahlung sowie 4 von 28 Bestrahlungen erhalten. Keine weiteren körperlichen Erkrankungen lagen vor. Mit der AHT (Tamoxifen plus GnRH-Analogen) begann die Patientin nach Abschluss von ATEM. Sie beschrieb, durch die Krebsdiagnose und die anstehenden medizinischen Behandlungen psychisch belastet zu sein. Der Mini-Dips war unauffällig. Frau Mohn berichtete, dass sie bedingt durch ihren Beruf ein hohes Vorwissen über die AHT und eine ambivalente Einstellung dieser gegenüber habe. Sie verspüre Sorge vor den möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen.

Frau Mey war 58 Jahre alt, vollzeitbeschäftigt als kaufmännische Angestellte (derzeit krankgeschrieben) und lebte gemeinsam mit ihrem Ehemann. Sie war postmenopausal an Brustkrebs im Stadium II (T₁N₁M₀) erkrankt und hatte 6 Wochen vor Interventionsbeginn eine brusterhaltende Operation mit intraoperativer Bestrahlung erhalten. Als chronische Erkrankung gab sie eine Hypertonie an. Vor der ersten ATEM-Interventionsitzung hatte Frau Mey mit der AHT (Aromatasehemmer) begonnen sowie 11 von 28 Bestrahlungen erhalten. Der Mini-Dips war unauffällig. Frau Mey berichtete, dass sie ein angespannter Mensch sei, der schwer zur Ruhe komme. Seit der Krebsdiagnose fühle sie sich noch unruhiger, diese löse eine unbestimmte Angst in ihr aus.

Qualitative Falldarstellung

Es werden die relevantesten Inhalte und die zentralsten Interventionen mit Bezug auf die Modifikation der Behandlungserwartungen dargestellt.

Frau Mohn

Frau Mohn betonte zu Beginn des Programms, dass sie sich noch nicht 100%ig sicher sei, ob sie die AHT einnehmen wolle. Sie habe Angst, «durch die künstliche Einführung des Klimakteriums sehr schnell und plötzlich zu altern» und könne «nicht nur Positives in dem Medikament Tamoxifen sehen». Ihr Verstand sage: «Ja, ich nehme es! Was bleibt mir denn übrig?», aber sie «fühle noch nicht, dass dies die richtige Entscheidung» sei. Zur Klärung ihrer Ambivalenz wurde mit dem Sinnbild einer Waage die individuelle Bedeutung der Wirkung und Nebenwirkungen der AHT für die Patientin erarbeitet. Für Frau Mohn war bei der Waagschale der Wirkung wichtig, dass Tamoxifen helfe, «den Tumor zu bekämpfen» und «Metastasen und Rezidive zu verhindern». In der Waagschale der möglichen unerwünschten Wirkungen befanden sich für Frau Mohn unter anderem Stimmungsschwankungen und Schleimhauttrockenheit. Zu diesem Zeitpunkt wogen für die Patientin beide Seiten der Waage gleich schwer («Es ist für mich ausgeglichen»). Im Sinne des Manuals wurde der Fokus der ersten Sitzung zunächst auf die Schutzwirkung der AHT gerichtet und die Angst vor Nebenwirkungen bewusst beiseitegelassen. Dies hatte zum Ziel, eine neue und innerlich offene Haltung gegenüber dem Medikament zu ermöglichen. Frau Mohn wurde darin bestärkt, sich bewusst mit der Entscheidung über die Einnahme des Medikaments auseinandersetzen, um eine für sie stimmige Entscheidung in Bezug auf die Behandlung zu treffen. Sie formulierte als ihren individuellen Motivationssatz: «Ich nehme die AHT, weil ich gesund werden/bleiben will!». Der Satz wurde zur tieferen Elaboration im Anschluss an die motivationale Klärung auf eine Postkarte

geschrieben, die Frau Mohn aus einer Sammlung gewählt hatte. Auf der Postkarte war eine Tänzerin abgebildet, die für Frau Mohn «Lebensfreude und Lebenskraft» symbolisiere und die Motivation darstelle, die AHT einzunehmen.

Anschließend wurde eine Imagination erarbeitet, bei der Frau Mohn ein für sie persönlich hilfreiches Vorstellungsbild zur AHT entwickelte. Dieses sollte dabei helfen, Tamoxifen mit einem positiven Bild zu besetzen und die Behandlungserwartungen durch eine individuelle Verankerung der Schutzwirkung zu modifizieren. Frau Mohns Imagination war, dass ein Schutzengel eine Decke auf den Tumor legt und sich darauf setzt, sodass dieser ganz klein wird, nicht mehr wachsen kann und schließlich verkümmert. Der Schutzengel symbolisiere für sie das Tamoxifen. Sie betonte nach diesen Interventionen, dass es wichtig für sie gewesen sei, «der Wirkweise des Medikaments eine Chance zu geben, ohne sofort nur an die Nebenwirkungen zu denken». Es war von Bedeutung, eine Umattribuierung sowohl auf kognitiver als auch auf emotionaler Ebene zu ermöglichen: von der «Tablette als Feind», die schlimme Nebenwirkungen bewirken würde, hin zu der «Tablette als Freund», die eine Schutzfunktion innehat.

Weiterhin fand in der ersten Sitzung eine Wissensvermittlung zum Nocebo-Effekt statt. Es entstand ein therapeutisches Gespräch über die Macht von Erwartungen und über die Gefahr des Körper-Scannings. Abschließend zog Frau Mohn das Fazit: «Ich weiß, es gibt viele Nebenwirkungen, aber ich werde nicht alle bekommen. Ich höre auf meinen Körper, aber ich werde nicht nach Nebenwirkungen suchen.»

Zu Beginn der 2. Sitzung beschrieb Frau Mohn, dass sie eine offenere Haltung gegenüber dem Medikament entwickelt habe («Ich habe mich entschieden, ich werde es zumindest versuchen!»). Anschließend wurden individuelle Problemlösestrategien und Verhaltenspläne für die Bewältigung der Nebenwirkungen, die die Patientin am meisten befürchtete, erstellt. Dies hatte zum Ziel, Frau Mohns Selbstwirksamkeitserwartungen zu steigern und ihre angstbesetzten Nebenwirkungserwartungen zu reduzieren. Es wurden sowohl gedankliche als auch Verhaltensstrategien für den Umgang mit Stimmungsschwankungen, Scheidentrockenheit / geringerer Sexualität und Erschöpfung/Antriebslosigkeit entwickelt (Tab. 2). Frau Mohn fand an dieser Intervention besonders bedeutsam, die Bewältigungsstrategien für sich konkret zu machen: «Eigentlich sind mir viele Strategien bereits klar, aber es ist schon was anderes, sie schwarz auf weiß dort stehen zu haben – viel konkreter!». Sie wurde dazu angeregt, einen «Werkzeugkoffer» mit hilfreichen Inhalten zusammenzustellen, um die Strategien noch greifbarer zu machen.

Zur dritten Sitzung hatte Frau Mohn eine Pappschachtel als Werkzeugkoffer mitgebracht. Diese beinhaltete Gegenstände, die der Patientin während der Zeit der Medikamenteneinnahme gut tun würden (z. B. MP3-Player mit Musik, Lieblingsbuch) und Karteikarten, auf denen die erarbeiteten Strategien festgehalten waren.

Ein anschließendes ressourcenorientiertes Vorgehen zur Stärkung von Frau Mohns Resilienz ergänzte die konkreten Problemlösestrategien zur Bewältigung von einzelnen Nebenwirkungen. Die gezielte Aufmerksamkeitsfokussierung auf ihre persönlichen Ressourcen sollte Frau Mohn in der Zeit nach der Operation und während der adjuvanten Behandlung helfen, Positives im Blick zu behalten, anstatt auf mögliche körperliche Symptome zu fokussieren. Frau Mohn nahm sich unter anderem vor, regelmäßig Zeit mit ihrem Mann zu verbringen, zu walken und zu schwimmen sowie sich genügend Ruhepausen einzuplanen. Sie verdeutlichte, dass es für sie in Zukunft sehr wichtig sei, auf das Gleichgewicht zwischen förderlicher Aktivität und Ruhephasen zu achten und sich nicht zu überfordern («Ich möchte entschleunigen!»).

Drei Auffrischungstelefonate im Abstand von einigen Monaten sollten dazu dienen, die Patientin bei der Umsetzung des Bewältigungsplans zu unterstützen, Strategien zu modifizieren und aktuelle Ressourcen zu fördern. Frau Mohn hatte mit der Tablettenaufnahme begonnen und sah dieses für sich als ein Ritual an, dass zu jedem Tag dazugehöre. Dies mache die Einnahme selbstverständlicher. Sie lagere ihre Antihormontabletten in einem Pillendöschen mit einem Engel darauf. Der erarbeitete Satz: «Einfach mal entschleunigen!» sei für sie sehr bedeutsam und bestärke sie darin, weiterhin auf ihre Selbstfürsorge zu achten. Sie berichtete, dass sie als Nebenwirkung der AHT Hitzewallungen erlebe, von denen sie sich aber nicht aus der Ruhe bringen lasse und als Strategie immer ein Handtuch dabei habe. Außerdem habe sie mit Yoga angefangen und gehe schwimmen, um die Hitzewallungen durch ausreichend Bewegung zu reduzie-

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

Tab. 2. Individuelle Bewältigungsstrategien (coping skills) von Frau Mohn und Frau Mey zum Umgang mit möglichen Nebenwirkungen der Antihormontherapie

Werkzeugkoffer	Gedankliche Strategien	Verhaltenstrategien
Frau Mohn		
Stimmungsschwankungen	«Ich schaffe es, weil ich oft stark bin.», «Ich nehme mir jetzt erst mal was Angenehmes vor!», aber auch «Ich muss nicht unbedingt aktiv sein – entschleunigen!».	walken mit Freundin, Klavier spielen (nicht überfordern!), malen, schwimmen, tanzen, mit Schwester telefonieren, mit Familie Zeit verbringen, gemeinsam essen.
Scheidentrockenheit/ geringere Sexualität	«Ich bin offen und warte erst mal ab, welche Nebenwirkungen mich betreffen», «Mein Partner und ich sind schon mit ganz anderen Problemen fertig geworden!»	Mit Partner darüber sprechen, Rücksprache mit Frauenärztin, Gleitcreme.
Erschöpfung/ Antriebslosigkeit	«Einfach mal entschleunigen!», «An Schutzengel denken.», «Dankbarkeit für so viele liebe Menschen um mich herum.», «Ich darf dñnn besetzt sein.»	Hinlegen, Entspannungs-CD hören, an Kleinigkeiten erfreuen, mit dem Fahrrad bergab «schießen», Musik hören, insbesondere das Lied: «You are beautiful» von James Blunt.
Frau Mey		
Stimmungsschwankungen, Angst und Ärger	«Ich muss nicht 100% funktionieren!», «Ich muss nicht immer die starke Frau sein!», Akzeptanz von Angst, analysieren: woher kommen die Gefühle – ist es Ärger oder Angst?, Achtsam sein: Einschätzen auf einer Skala, wie stark die Gefühle sind, «Will ich die Ärger-Einladung annehmen?»	Ruhiger-Ort-Übung durchführen, Thera-Band verwenden, rausgehen, wandern, zählen zur Impulskontrolle
Gewichtszunahme	«Es ist mir nicht wert, so oft über Gewichtszunahme nachzudenken!», «Ich bin mit viel schlimmeren Dingen fertig geworden!», «Der Schutz vor Krebs hat Vorrang!»	Gymnastik, mindestens jeden 2. Tag joggen gehen, gesund essen.

ren. «Die einzige Nebenwirkung, die mich sehr belastet, ist das nächtliche Aufwachen und die Schlaflosigkeit». Frau Mohn berichtete, dass es ihr zwar ein wenig «hilft, dass der Werkzeugkoffer neben dem Bett steht», aber die in den Aufrüstungstelefonaten erarbeiteten Regeln zur Schlafhygiene würden leider keine Veränderung bewirken. Dies müsse sie wohl so akzeptieren.

Frau Mohn bewertete das ATEM-Programm abschließend als sehr hilfreich. Ihr habe insbesondere gefallen, «so viele konkrete Strategien für den Umgang mit Nebenwirkungen zu erhalten. Das hat mir viel Kraft gegeben.» (Tab. 2)

Frau Mey

Frau Mey hatte im Rahmen des Krankenhausaufenthalts den Eindruck, förmlich von Informationen überflutet zu werden, ohne diese aufnehmen zu können. Daher wurde sie zu Beginn des Programms in Ruhe über die Wirkweise des Aromatasehemmers aufgeklärt. Frau Mey berichtete, dass ihr dieses Wissen ein stärkeres Gefühl der Kontrollierbarkeit gebe («Ich bin ein Kontrollfreak!») und ihr etwas von ihrer unbestimmten Angst nehme. Schon vor Beginn des Programms sei sie sich sicher gewesen, dass sie die AHT einnehmen werde und habe auch schon damit begonnen: «Dieses Medikament ist meine Lebensversicherung!». Jedoch verstehe sie nun besser, «wie alles funktioniert» und das gebe ihr ein «gutes Gefühl».

Frau Mey beschrieb, dass sie sich momentan mit den Nebenwirkungen nicht auseinandersetze («Ich verzichte auf Nebenwirkungen»), jedoch Sorgen bezüglich einer möglichen Gewichtszunahme habe. Derzeit leide Frau Mey vor allem unter Ängsten angesichts der Unkontrollierbarkeit des Brustkrebses («Selbst mit Medikamenten kann man sich nie sicher sein, dass der Krebs nicht doch zurückkommt!»). Sie sei momentan sehr angespannt und lasse den Frust an ihrer Umwelt aus. Frau Mey wurde in ihrem Erleben der Angst validiert. Die Unkontrollierbarkeit einer Krebserkrankung stellt nachvollziehbarerweise für viele Patienten eine immense Belastung dar. Mit dieser Angst zu leben, diese auszuhalten und zu akzeptieren ist sicherlich eine der schwierigsten Aufgaben für die Betroffenen [Waadit et al., 2011]. Um Frau Mey's Selbstwirksamkeitserwartungen zu modifizieren, wurde mithilfe eines Verhaltensexperiments erarbeitet, welchen Einfluss Gedanken und Vorstellungsbilder auf körperliche Reaktionen und Gefühle haben können. Es wurde ein individuelles Entspannungsbild von «etnem blauen Himmel

in den Bergen inmitten von Schnee und absoluter Ruhe» entwickelt. Die Patientin wurde dazu angeregt, sich täglich ein paar Minuten Zeit für die Übung zu nehmen. Zusätzlich wurde als zentrale Intervention im Rahmen des ATEM-Programms eine persönliche Schutzbildimagination zur AHT erstellt, da die Arbeit mit inneren Bildern für die Krankheitsverarbeitung und die Stärkung der Behandlungserwartungen sehr wichtig sein kann. Die Patientin formulierte: «Die AHT ist für mich wie ein riesiger schwarzer Hammer, der auf einen Amboss schlägt und damit dafür sorgt, dass der Krebs in meinem Körper nicht wieder entsteht. Die Tabletten sind wie ein Hammer für die Krebszellen und räumen damit auf.» An dieses Bild wolle sie denken, wenn sie die Tabletten einnehme.

Die Psychoedukation zum Nocebo-Effekt, die gegen Ende der ersten Sitzung anhand von Patientengeschichten vermittelt wurde, beschrieb Frau Mey als «sehr faszinierend». Es rege sie zum Nachdenken an, welche Macht ihre eigenen Gedanken auf die Entstehung von Gefühlen und Nebenwirkungen haben könnten: «Der Kopf spielt eine ganz große Rolle!», war ihr Fazit hierzu.

Zu Beginn der 2. Sitzung berichtete Frau Mey, dass es ihr gelungen sei, sich jeden Tag Zeit für das Entspannungsbild zu nehmen. Dies tue ihr gut. Auch denke sie bei der Tabletteneinnahme an das Bild von «Hammer und Amboss». Es war vorgeschlagen worden, die Imagination zu zeichnen, um das Schutzbild über ein anderes Medium zu manifestieren. Frau Mey beschrieb jedoch, dass eine Zeichnung auf ein A4-Blatt nicht adäquat für die Macht dieses Symbols der AHT sei, womit das Ziel der Auseinandersetzung mit dem Bild und einer verstärkten Elaborierung gelungen war.

Um Frau Mey's Kontrollierleben zu stärken, sollte ihre Handlungsfähigkeit gefördert werden. Bewältigungsstrategien wurden erarbeitet, um der befürchteten starken Gewichtszunahme vorzubeugen und ein gutes Körpergefühl zu bewirken («Gegen die Gewichtszunahme kämpfe ich schon mein ganzes Leben – das möchte ich auf keinen Fall!»). Als Strategien wurden sowohl hilfreiche Gedanken sowie konkrete, umsetzbare, realistische Verhaltenspläne entwickelt (Tab. 2). Der bisherige Umgang der Patientin mit Angst, die oft in Ärger umschlage, sowie mit Stimmungsschwankungen wurde in konstruktive Bahnen umgelenkt. Sie sei ein «reizbarer Typ» und explodiere in vielen Situationen, was ihr anschließend leid tue. Dies solle durch die AHT nicht noch stärker werden. Verschiedene Strategien der Emotionsregulation wurden erarbeitet wie z.B.

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

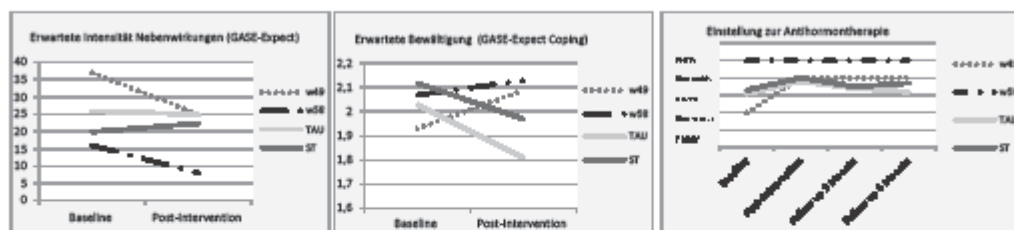


Abb. 1. Veränderung der Einstellung zur Antihormontherapie und Verlauf der Nebenwirkungserwartungen bei Frau Mohn (w49) und Frau Mey (w58) sowie den Patientinnen der Kontrollgruppen TAU (treatment as usual; n = 28) und Supportive Therapie (ST; n = 21). Baseline: vor Beginn der Interventionen und vor Beginn der Antihormontherapie; Post-Intervention: nach Beendigung der 3 Interventionsitzungen; Follow-up: 3 und 6 Monate nach Beginn der Antihormontherapie.

Techniken zum achtsamen Wahrnehmen von Gefühlen und zur Akzeptanz von Angst sowie Maßnahmen zum Abregieren mit dem Thera-Band bei Ärger. Obwohl gedankliche als auch konkrete Strategien auf der Verhaltensebene wurden einbezogen. Am Ende der Sitzung beschrieb die Patientin, dass es hilfreich sei, nun viele alternative Ansätze zur Verfügung zu haben, die sie nutzen könne. «Pünf Jahre der Medikamenteneinnahme sind doch eine lange Zeit und man weiß ja nie. Es ist gut, vorbereitet zu sein.»

Die Kommunikation zwischen Arzt und Patient kann für die Haltung gegenüber einer empfohlenen Therapie hochrelevant sein und, bedingt durch zugrundeliegende Placebo- bzw. Nocebo-Mechanismen, für die Entwicklung von Nebenwirkungen eine zentrale Rolle spielen [Colloca und Finniss, 2012]. Daher wurden gemeinsam hilfreiche Strategien für die Kommunikation mit Ärzten gesammelt, z.B. dass Frau Mey so lange nachfragen könne, bis sie alles verstanden habe und dass es keine «dummen» Fragen gebe. Hierzu wurden vorangegangene Arztgespräche analysiert.

In der anschließenden Übung zur Aufmerksamkeitslenkung und Ressourcenaktivierung wurde Frau Mey therapeutisch dabei unterstützt, ihre persönlichen Ressourcen für die nächsten Monate abzuleiten. Sie wolle nicht mehr in das «Hamsterrad des Stresses zurück». Für sie sei die Tabletteneinnahme nun ein tägliches Signal, mehr auf sich zu achten.

Frau Mey berichtete in den Auffrischungstelefonaten, dass sie keine Nebenwirkungen der AHT verspüre – außer, dass sie etwas zugenommen habe. Hiermit könne sie aber gut umgehen («Das ist es doch nicht wert...»). Sie berichtete, von dem Programm profitiert zu haben und viele Inhalte zu nutzen. Durch das Sprechen über die Nebenwirkungen sei sie besser vorbereitet und wisse nun, dass bestimmte Körpersymptome wie z.B. Gelenkschmerzen eine Nebenwirkung der AHT sein können und keine Metastasen sein müssen.

Quantitative Fallauswertung

Ergebnisse zur Zufriedenheit und Umsetzbarkeit

Fehlzeiten und Abbrüche: Beide Patientinnen kamen zu allen 3 Terminen. Die Sitzungen hatten eine durchschnittliche Dauer von 60 min, und die Auffrischungstelefonate dauerten durchschnittlich 15 min.

Fragebogenevaluation: Auf einer 6-stufigen Likert-Skala von «sehr unzutreffend» bis «sehr zutreffend» gaben beide Patientinnen es als «zutreffend» oder «sehr zutreffend» an, dass ihnen das Gesprächsangebot geholfen habe, sie konkrete Strategien zum Umgang mit möglichen Nebenwirkungen an die Hand bekommen hätten und sich besser auf die AHT vorbereitet fühlten. Frau Mey gab zusätzlich als «sehr zutreffend» an, dass sie wichtige neue Informationen über die Brustkrebskrankung und die AHT bekommen habe, während Frau Mohn dies mit «eher zutreffend» bewertete. Beide Frauen gaben an, dass sie das Programm anderen Patientinnen mit Brustkrebs empfehlen würden.

Ergebnisse zur Veränderung von Erwartungen und Einstellungen zur AHT

In Abbildung 1 ist dargestellt, dass Frau Mohn im Fragebogen GASE-Expect nach der Intervention in der Summe weniger Nebenwirkungen erwartete als vor

der Intervention (Baseline: Summenwert (SW) = 37; Post-Intervention: SW = 25). Weiterhin gab sie an, dass sie im Mittel nach Beendigung des ATEM-Programms erwartete, die Nebenwirkungen besser bewältigen zu können als zuvor (Baseline: Mittelwert (M) = 1,93; Post-Intervention: M = 2,09). In Bezug auf die Nebenwirkungen, die innerhalb des Programms bearbeitet wurden, erwartete Frau Mohn sowohl vor als auch nach der Intervention, dass die Symptome Stimmungsschwankungen und Erschöpfung in einer mittleren Intensität auftreten würden. Allerdings erschienen ihr beide Nebenwirkungen nach ATEM «eher gut» zu bewältigen, während sie diese vor der Intervention als «eher schlecht» zu bewältigen einschätzte. Die Nebenwirkung Scheidentrockenheit erschien Frau Mohn sowohl vor als auch nach dem Programm als «eher gut» zu bewältigen, jedoch reduzierte sich nach ATEM ihre Erwartung, in welcher Intensität dieses Symptom auftreten würde, von «mittel» zu «leicht». Zu den beiden Follow-up-Zeitpunkten erwartete Frau Mohn weiterhin leichte Stimmungsschwankungen sowie das Auftreten von Hitzeausbrüchen und vermutete, diese «eher gut» bewältigen zu können. Eine «leichte» Trockenheit der Schleimhäute, die «eher gut» zu bewältigen sein würde, erwartete Frau Mohn nach 3 Monaten AHT; 6 Monate nach Beginn der AHT erwartete sie diese Nebenwirkung nicht mehr. Allerdings rechnete sie zu diesem Zeitpunkt mit Schlafstörungen, und schätzte ein, diese in Zukunft «eher schlecht» bewältigen zu können.

Auch bei Frau Mey verringerten sich insgesamt die Nebenwirkungserwartungen zum 2. Messzeitpunkt nach Beendigung des ATEM-Programms (SW = 16/8). Sie zeigte nach der Intervention im Mittel ebenfalls gesteigerte Bewältigungserwartungen (M = 2,07/2,13). In Bezug auf die in der Intervention bearbeiteten Nebenwirkungen erwartete Frau Mey vor der ATEM-Intervention Stimmungsschwankungen in einer leichten Intensität und bewertete die Nebenwirkung als «eher schlecht» zu bewältigen. Nach dem Programm erwartete sie keine Stimmungsschwankungen mehr. Sie schätzte zudem ein, diese bei einem Auftreten «eher gut» bewältigen zu können. Sie erwartete sowohl vor als auch nach der Intervention, dass eine leichte Gewichtszunahme auftreten würde und dass sie diese «eher gut» bewältigen würde. 3 und 6 Monate nach Beginn der AHT erwartete Frau Mey ein leichtes Auftreten beider Symptome, die sie als «eher gut» zu bewältigen einschätzte.

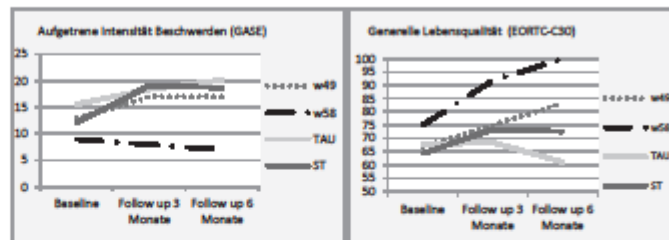
Abbildung 1 zeigt die Veränderung der Bewertung der AHT über 4 Messzeitpunkte von beiden vorgestellten Patientinnen. Es wird deutlich, dass Frau Mohn im Verlauf eine positivere Einstellung zur AHT gewonnen hat (von «eher negativ» zu «eher positiv»), während Frau Mey über alle Zeitpunkte hinweg eine «positive» Einstellung gegenüber der AHT angab.

Als deskriptiver Vergleich sind in allen Grafiken die Werte von 28 Patientinnen (mittleres Alter = 57,5 Jahre; SD = 10,8; Spannweite: 28–77) abgebildet, die sich in der Kontrollbedingung TAU befanden hatten und 21 Patientinnen (mittleres Alter = 54,9 Jahre; SD = 6,2; Spannweite: 42–67), die ST erhalten hatten. Deskriptiv zeigte sich, dass Frau Mohn vor der Intervention höhere und nach der Intervention ähnliche Nebenwirkungserwartungen im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen hatte. Vor der Intervention erwartete sie die Nebenwirkungen schlechter und nach dem Abschluss des Programms besser bewältigen zu können als die Patientinnen der beiden Kontrollgruppen. Bei Frau

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

Abb. 2. Verlauf der Intensität der aufgetretenen Nebenwirkungen und der EORTC-Lebensqualität bei Frau Mohn (w49) und Frau Mey (w58) sowie den Patientinnen der Kontrollgruppen TAU (treatment as usual; n = 28) und Supportive Therapie (ST; n = 21).

Baseline: vor Beginn der Interventionen und vor Beginn der Antihormontherapie; Follow-up: 3 und 6 Monate nach Beginn der Antihormontherapie.



Mey waren die Nebenwirkungserwartungen stets niedrigerer als die der Kontrollpatientinnen, ihre erwartete Bewältigung war vor der Intervention ähnlich und nach der Intervention höher als die der beiden Kontrollgruppen.

Ergebnisse zur Nebenwirkungsbelastung und Lebensqualität

Der Summenwert der Intensität der insgesamt aufgetretenen Nebenwirkungen, welcher mit dem modifizierten GASE erfasst wurde, stieg bei Frau Mohn 3 Monate nach Beginn der AHT leicht an und blieb 6 Monate nach Therapiebeginn stabil (Baseline: SW = 13; 3-Monats-Follow-up: SW = 17; 6-Monats-Follow-up: SW = 17; Abb. 2). Bezüglich der einzelnen bearbeiteten Symptome erlebte Frau Mohn Stimmungsschwankungen in der gleichen Intensität wie vor Beginn der AHT und gab an, diese «eher gut» bewältigen zu können. Die durch die Patientin erwartete Trockenheit der Schleimhäute trat nicht auf. Die Patientin berichtete 3 und 6 Monate nach AHT, an leichten Erschöpfungserscheinungen zu leiden und gab an, dass sie diese Nebenwirkung auf das Medikament zurückführe. Zu beiden Zeitpunkten berichtete Frau Mohn, dass sie die Erschöpfung «eher gut» bewältigen könne.

Bei Frau Mey erhöhte sich die Anzahl und Intensität der insgesamt aufgetretenen Nebenwirkungen nicht (SW = 9/8/7). Frau Mey gab im GASE zu beiden Messzeitpunkten an, eine leichte Gewichtsnahme und leichte Stimmungsschwankungen zu erleben, die sie auf die AHT zurückführte. Sie berichtete, diese beiden Nebenwirkungen «sehr gut» bewältigen zu können.

Abbildung 2 zeigt, dass sich die generelle Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30, sowohl bei Frau Mohn (M = 66,7/ 75,0/ 83,3) als auch bei Frau Mey (M = 75,0/ 91,7/ 100) im Verlauf deutlich verbesserte.

Als deskriptiver Vergleich wurden in den Abbildungen zur Nebenwirkungsbelastung und Lebensqualität ebenfalls die Werte aus den Kontrollbedingungen dargestellt. Frau Mohn hatte zunächst einen ähnlichen Verlauf der Nebenwirkungsbelastung und Lebensqualität wie die Kontrollgruppen, allerdings zeigte sie 6 Monate nach Beginn der AHT eine etwas niedrigere Symptombelastung und eine bessere Lebensqualität als die Patientinnen aus den Kontrollbedingungen. Frau Mey zeigte im Vergleich eine niedrigere Nebenwirkungsbelastung und einen höheren Anstieg der Lebensqualität als die Patientinnen aus den Kontrollbedingungen.

Diskussion

Anhand zweier Falldarstellungen wurde die psychologische Modifikation von Erwartungen zur Prävention von Nocebo-induzierten Nebenwirkungen illustriert und die Umsetzbarkeit der ATEM-Kurzzeitintervention analysiert.

Durch die qualitative Fallauswertung von Frau Mohn wurde deutlich, dass ein ergänzendes Präventionsprogramm zu Beginn einer langjährigen Medikamenteneinnahme die Sichtweise auf die Behandlung positiv verändern kann. Für die Patientin mit hohem Vorwissen und medizinischem Verständnis war insbesondere die Konkretisierung von individuellen Bewältigungsstrategien eine hilfreiche Unterstützungsmöglichkeit, um eine höhere Selbstwirk-

samkeit hervorzurufen. Nach dem Motto «Wissen ist nicht Umsetzen!» war die Erarbeitung von Strategien zum Umgang mit Nebenwirkungen im Alltag und deren tatsächliche Umsetzung am relevantesten. Die Fallauswertung von Frau Mey zeigte, dass bei einem geringeren Vorwissen und Progredienzangst insbesondere Psychoedukation zur Förderung von relevantem Krankheits- und Behandlungswissen als hilfreich erlebt werden kann, um durch das Verstehen von medizinischen Zusammenhängen ein höheres Kontroll erleben zu erreichen. Zusammenfassend deuten die Falldarstellungen darauf hin, dass das Nebenwirkungspräventionsprogramm ATEM positive Effekte für beide Patientinnen hervorbrachte. Es konnte unabhängig vom Vorwissen über Erkrankung und Behandlung sowie unabhängig von vorheriger Einstellung gegenüber dem Medikament eingesetzt werden. Da beide Patientinnen angaben, das ATEM-Programm als hilfreich zu erleben und im Einklang mit der therapeutischen Einschätzung berichteten, von unterschiedlichen Schlüsselinterventionen profitiert zu haben, lässt sich schlussfolgern, dass das Programm flexibel genug ist, um individuell an den Bedarf und die Bedürfnisse unterschiedlicher Patientinnen angepasst zu werden.

Die quantitativen Auswertungen der beiden Falldarstellungen zeigten bei beiden Patientinnen eine Reduktion der Nebenwirkungserwartungen und eine Steigerung der Bewältigungserwartungen. Dies lässt darauf schließen, dass das ATEM-Programm seinem Ziel, die Erwartungen der Patientinnen zu optimieren, gerecht wird. Da Frau Mohn zu Beginn höhere und Frau Mey niedrigere Nebenwirkungserwartungen hatte als die Patientinnen im Durchschnitt, scheint die Erwartungsoptimierung unabhängig von der vorherigen Höhe der Erwartungen möglich zu sein. Weiterhin geben die Einzelfallanalysen Hinweise darauf, dass Erfahrungen eine wesentliche Rolle für Erwartungen spielen. So veränderten sich die Erwartungen der beiden Patientinnen in Abhängigkeit davon, welche Nebenwirkungen sie erlebten. Eine Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen Erwartungen und aufgetretenen Nebenwirkungen zeigt, dass diese Zusammenhänge stärker werden, wenn Patienten bereits Erfahrungen mit der Behandlung gemacht haben [Sohl et al., 2009]. Dies impliziert für die therapeutische Arbeit die besondere Herausforderung, gerade die Nebenwirkungserwartungen, die auf vorausgegangenen Erfahrungen beruhen, im Sinne einer konstruktiven Haltung neu auszurichten. Dieser dynamische Umgang mit sich verändernden Erwartungen und Symptomen wird durch die individuellen Auffrischungstelefonate im ATEM-Programm ermöglicht.

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

Hinsichtlich der Nebenwirkungsbelastung zeigte sich bei Frau Mohn, dass die mit dem GASE gemessenen Nebenwirkungen nach Beginn der AHT anstiegen, wobei sie berichtete, dass dies vor allem spezifische Nebenwirkungen betreffe. Frau Mey berichtete eine stabile Symptombelastung, woraus zu schließen ist, dass die Patientin kein erhebliches Auftreten von Nebenwirkungen verspürte. Weiterhin zeigte sich bei beiden Falldarstellungen im Verlauf eine Steigerung der generellen Lebensqualität. Die deskriptiven Vergleiche zu den Patientinnen in den Kontrollgruppen verdeutlichen, dass die Patientinnen, die im Rahmen der Studie keine unterstützenden Gespräche mit Psychologen erhielten, im Verlauf eine Reduktion in der generellen Lebensqualität berichteten, während diese bei den Patientinnen aus der ST stabil blieb. Da es sich dabei allerdings um vorläufige Ergebnisse handelt, können die absoluten Werte der noch nicht abgeschlossenen Kontrollgruppen hier nicht interpretiert werden. Die Hauptanalysen zur Effektivität erfolgen nach Studienabschluss mit der geplanten Stichprobengröße von 153 Patientinnen.

Beide analysierten Patientinnen berichteten, sich durch das ATEM-Programm besser auf die AHT vorbereitet zu fühlen; sie haben alle Termine wahrgenommen und würden das Programm weiterempfehlen. Daraus lässt sich eine grundsätzliche Umsetzbarkeit sowie hohe Akzeptanz und Zufriedenheit mit dem Programm folgern.

Bezüglich der theoretischen Einordnung deuten die Ergebnisse der beiden qualitativen und quantitativen Einzelfallanalysen darauf hin, dass die Modifikation von Bewältigungserwartungen nach Leventhals Common-Sense-Modell der Selbstregulation sowie das Verändern von Nebenwirkungserwartungen nach dem Nocebo-Modell sinnvolle Konstrukte sind, um auf deren Grundlage ein Präventionsprogramm zu entwickeln. Die einzelnen Wirkprinzipien müssen jedoch anhand der vollständigen Stichprobe überprüft und analysiert werden.

Die vor diesem Hintergrund äußerst relevante Frage, ob die Aufklärung über den Nocebo-Effekt angstauslösend wirkte, wurde von beiden Patientinnen verneint. Sie beschrieben es als hilfreich, Informationen über psychologische Prozesse in der Entwicklung von Nebenwirkungen zu erhalten. Frau Mey deutete an, die eigene Verantwortung in Bezug auf die Entwicklung von Nebenwirkungen zu erkennen. Dies stelle für sie eine Chance dar, sich bewusster über eigene Einstellungen zu werden und dann aktiv etwas für sich selbst und die eigene Lebensqualität zu tun. Frau Mohn zog aus der Aufklärung über den Nocebo-Effekt die Erkenntnis, dass das bewusste Absuchen ihres Körpers nach Nebenwirkungen für sie negative Konsequenzen haben könne und sie dies reduzieren wolle. Die Falldarstellungen deuten darauf hin, dass die Aufklärung über den Nocebo-Effekt genutzt werden kann, um eine positive Verhaltensplanung auszulösen.

Dennoch sollten mögliche unerwünschte Effekte eines solchen Programms diskutiert werden. So stellt sich die Frage, ob das explizite Sprechen über Erwartungen und mögliche Nebenwirkungen Ängste hervorrufen und Nebenwirkungen durch Sensitivierungsprozesse induzieren kann. Einerseits zeigen Studien, dass die Beschäftigung mit Nebenwirkungserwartungen nicht zu einem er-

höhten Auftreten von Nebenwirkungen führt [Colagjurt et al., 2013], andererseits kann die Warnung vor Nebenwirkungen für diese sensibleren [Colagjurt et al., 2012]. In der Forschung wird dieser Aspekt bezüglich einer angemessenen Patientenaufklärung viel diskutiert [Wells und Kaptchuk, 2012]. Die Aufklärung sollte auf den Patienten zugeschnitten erfolgen und auch auf die Schutzwirkung des Medikaments eingehen. Wie bei Frau Mey sollte eine realistische Erwartungshaltung gekoppelt an eine Stärkung der Selbstwirksamkeit durch die Bewältigungsstrategien (Anti-Nocebo-Mechanismen) anstelle diffuser impliziter Vorstellungen gegenüber der Behandlung treten. Im Einzelfall können verschiedene Vorgehensweisen zweckmäßig sein, um unerwünschte Effekte zu vermeiden. So erleben einige Patientinnen die Bewältigungsstrategie des «Bluntings» (kognitives Vermeiden) als hilfreich, d.h. sie ziehen es vor, nicht über mögliche Nebenwirkungen zu sprechen. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, die Blunting-Strategie innerhalb des ATEM-Programms zu validieren. Gerade weil diese Patientinnen oftmals eine niedrigere Adhärenz zeigen, ist eine gute Betreuung bedeutsam. Studien belegen, dass die Passung wichtig ist, d.h. Patientinnen, die die Strategie des Bluntings verfolgen, sind mit kurzen grundlegenden Informationen besser aufgehoben [Miller, 1995; Williams-Piehota et al., 2005]. Für andere, sehr ängstliche Patientinnen ist insbesondere die detaillierte Vermittlung der Schutzwirkung der AHT anstelle der Fokussierung auf die Nebenwirkungen hilfreich. Auch Patientinnen, die keine Erwartungen haben, können von ATEM profitieren. Selbst wenn sich die Nebenwirkungserwartungen durch die Aufklärung zunächst steigern könnten, wäre von Vorteil, dass sie von möglichen Nebenwirkungen nicht unangenehm überrascht werden und gleichzeitig Bewältigungsstrategien erarbeiten. Insgesamt sollte das Vorgehen für jede Patientin spezifisch geprüft und relevantes Behandlungswissen immer im Sinne eines individualisierten «informed consent» vermittelt werden [Wells und Kaptchuk, 2012].

Auch wenn die S3-Leitlinie zur Psychoonkologie allen Krebspatienten unabhängig vom Belastungsgrad Psychoedukation empfiehlt, könnte ein weiterer möglicher unerwünschter Effekt des ATEM-Programms sein, dass psychisch gesunden Patientinnen durch die psychologischen Interventionen bewusst wird, welche Probleme eine Krebserkrankung und Behandlung mit sich bringen und sie sich nicht mehr zutrauen, diese selbständig zu bewältigen. Da der Schwerpunkt des Programms auf der Förderung des Selbstmanagements liegt, erscheint eine solche Konsequenz nicht sehr wahrscheinlich, sollte jedoch im Einzelfall geprüft werden. Die Strategie für eine bessere Arzt-Patient-Kommunikation, die für Frau Mey als passend gewählt wurde (so lange fragen, bis alles verstanden wurde), könnte bei Patientinnen mit einer Neigung zu generalisierten Sorgenängsten, hypochondrischen Tendenzen oder Zwanghaftigkeit eher das Gegenteil bewirken. Auch hier ist es im Einzelfall wichtig, jeweils individuell unterschiedliche Strategien zu vermitteln. Als Fazit zur Vermeidung von unerwünschten Effekten sollte also für jede Patientin und jede Intervention eine sorgfältige Indikationsstellung getroffen werden.

Im Hinblick auf die hier beschriebenen Fallberichte muss weiterhin auf einige Limitationen eingegangen werden. So sind die

117906 Karger – VER 3/15 – Art. 377711 von Blanckenburg

beiden hier beschriebenen Einzelfälle nicht repräsentativ. Die Auswahl der Fälle war nicht rein zufällig, sondern wurde nach subjektiv festgelegten Kriterien (u.a. Menopausenstatus, Vorwissen und Einstellung zur AHT) durchgeführt. Weiterhin muss kritisch angemerkt werden, dass bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen und der Lebensqualität kein Fremdrating stattgefunden hat, sondern alle Werte auf Selbstberichten beruhen. Auch waren die zum deskriptiven Vergleich angegebenen Kontrollgruppen nicht vollständig.

Trotz der genannten Schwächen lassen sich aus den hier vorgestellten Fallberichten relevante Implikationen für die klinische Praxis ableiten. So sind Einzelfallanalysen sinnvoll zur Schulung von Ärzten und Psychotherapeuten anzuwenden und können für die Patientenaufklärung nützlich sein. Vor dem Hintergrund, dass für eine ausführliche Aufklärung über die AHT in Kliniken oft nicht ausreichend Zeit bleibt, kann durch derartige Fallberichte insge-

samt die Relevanz der adjuvanten Behandlung mit der AHT für Brustkrebsüberlebende verdeutlicht werden.

Abschließend lässt sich aus den beschriebenen Fallberichten folgern, dass sich ATEM in den beiden dargestellten Fällen als ein umsetzbares und geeignetes Programm zur Förderung positiver Erwartungen und zur optimierten Bewältigung von Nebenwirkungen der AHT erwiesen hat. Spiegeln sich diese Ergebnisse in der Gesamtstichprobe der Studie wider, könnte die ATEM-Intervention einen wichtigen Ansatz zur Nocebo-Prävention darstellen und einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung von Brustkrebspatientinnen leisten.

Disclosure Statement

Die Autoren erklären hiermit, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Literatur

- Aaronson NK, Ahmadzai S, Bergman B, Bullinger M, Cella JA, Duxet NJ, Hibbert A, Flechtner H, Fleischman SB, de Haes JC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–376.
- Bansky AJ, Sainfort R, Rogers MP, Borus JF: Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002;287:622–627.
- Bingöl U: Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA* 2014;312:693–694.
- Cella D, Fallowfield L: Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:167–180.
- Colaguri B, Dhifon H, Butow PN, Jansen J, Cox K, Jacques J: Does assessing patients' expectancies about chemotherapy side effects influence their occurrence? *J Pain Symptom Manage* 2013;46:275–281.
- Colaguri B, McGinness K, Boakes RA, Butow PN: Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. *J Psychopharmacol* 2012;26:1540–1547.
- Colaguri B, Zachariae R: Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 2010;40:3–14.
- Colloca L, Finniss D: Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 2012;307:567–568.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Alencar VHM, Badran A, Bonfill X: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805–816.
- Dujs SFA, van Beurden M, Oldenburg HSA, Hunter MS, Kleijfer JM, Stuver MM, Gerritsma MA, Mink-Playmers MBE, Plaisier PW, Rijns H, Lopes Cardoso AMF, Timmens G, van der Meij S, van der Veen H, Eljker N, de Wildt-Levert LM, Gosmen MM, Heuff G, van Dulken EL, Boven E, Aaronson NK: Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2012;30:4124–4133.
- Enck P, Bingöl U, Schedlowski M, Rief W: The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:191–204.
- Faase K, Petric KJ: The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J* 2013;89:540–546.
- Gaglier JJ, Riley D, Altman DG, Moher D, Sox H, Klemle GS: Die Case Reporting (CARE) Guideline: Entwicklung einer konsensbasierten Leitlinie für die Erstellung klinischer Fallberichte. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:603–608.
- Garg AK: Nocebo side effects in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2011;12:1181–1182.
- Hetsig SR, Shedden-Mora MC, von Blanckenburg P, Schuricht F, Rief W, Albert US, Nestoruc Y: Informing women with breast cancer about endocrine therapy: effects on knowledge and adherence. *Psychooncology* 2015;24:130–137.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/05101.
- Leventhal H, Brissette L, Leventhal EA: The common-sense model of self-regulation of health and illness. In: Cameron LD, Leventhal H (eds): *The Self-regulation of Health and Illness Behaviour*. New York, Psychology Press, 2003, pp 42–65.
- Mann E, Smith MJ, Holler J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, Hamer MS: Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENCOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:309–318.
- Margraf J: Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen (Miri-Dips). Göttingen, Hogrefe, 1994.
- McCorry NK, Dempster M, Quinn J, Hogg A, Newell J, Moore M, Kelly S, Kirk SJ: Illness perception clusters at diagnosis predict psychological distress among women with breast cancer at 6 months post diagnosis. *Psychooncology* 2013;22:692–698.
- Miller SM: Monitoring versus blunting styles of coping with cancer influence the information patients want and need about their disease. Implications for cancer screening and management. *Cancer* 1995;76:167–177.
- Nestoruc Y, Orav EJ, Liang MH, Horne R, Bansky AJ: Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis Care Res* 2010;62:791–799.
- Nestoruc Y, Schuricht F, von Blanckenburg P, Albert U-S, Rief W: Der Einfluss von Erwartungen auf den Behandlungsverlauf der antihormonellen Therapie bei Brustkrebs-Patientinnen. *Verhaltenstherapie* 2011;(suppl 1):17.
- Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J: Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:602–606.
- Rief W, Bansky AJ, Głombiewski JA, Nestoruc Y, Glaesmer H, Braehler E: Assessing general side effects in clinical trials: reference data from the general population. *Pharmacopsidemiol Drug Saf* 2011;20:405–415.
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2009/2010, ed 9. Berlin, Bfkl, 2013.
- Rozema H, Wörlin T, Lachner L: The role of illness representations in coping and health of patients treated for breast cancer. *Psychooncology* 2009;18:849–857.
- Shedden-Mora M, Nestoruc Y, Rief W: Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philos Trans R Soc Lond B Biological Sci* 2011;366:1879–1888.
- Sohl SJ, Schurr JB, Montgomery GH: A meta-analysis of the relationship between response expectancies and cancer treatment-related side effects. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:775–784.
- von Blanckenburg P, Schuricht F, Albert U-S, Rief W, Nestoruc Y: Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2013;13:426.
- Waadt S, Dran G, Bong P, Henschbach P: *Progressionstherapie. Manual zur Behandlung von Zuckmuffungsstadien bei chronisch Kranken*. Stuttgart, Schattauer, 2011.
- Wells RE, Kapchuk TJ: To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth* 2012;12:22–29.
- Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Paier JL, Tu D, Pritchard K, Liu S, Shepherd LE, Palmer M, Robert NJ, Martino S, Muss HB: Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931–6940.
- Williams-Pithota P, Pizzaro J, Schneider TR, Mowad I, Salovey P: Matching health messages to monitor-blunter coping styles to motivate screening mammography. *Health Psychol* 2005;24:58–67.

7.4 Studie IV: Lebensziele

von Blanckenburg, P., Seifart, U., Conrad, N., Exner, C., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2014). Quality of life in cancer patients during rehabilitation: the role of life goal adjustment. *Psychooncology*, 23(10), 1149-1156.

Psycho-Oncology

Psycho-Oncology 23: 1149–1156 (2014)

Published online 11 April 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/pon.3538

Quality of life in cancer rehabilitation: the role of life goal adjustmentPia von Blanckenburg^{1*}, Ulf Seifart², Nico Conrad¹, Cornelia Exner³, Winfried Rief¹ and Yvonne Nestoriuc⁴¹Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany²Rehabilitation Clinic Sonnenblick, Marburg, Germany³Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Leipzig, Leipzig, Germany⁴Clinical Psychology and Psychotherapy, Hamburg University, Hamburg, Germany

*Correspondence to:

Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Philipps-University Marburg, Gutenbergstr. 18, D-35032 Marburg, Germany. E-mail: Pia.vonBlanckenburg@staff.uni-marburg.de

Abstract**Objective:** A cancer diagnosis affects patients' quality of life (QOL) as well as their pursuit of life goals. However, numerous studies have shown surprisingly stable QOL measures in cancer patients over time. We propose that life goal adjustment can act as the missing link in explaining this response shift. Thus, the aim of this study was to examine associations between life goal adjustment and patients' QOL at baseline and over the course of 20 months.**Methods:** Eighty-six cancer patients were recruited during rehabilitation and reassessed at follow-up 20 months later. Life goals were measured using the Life Goals Questionnaire and analyzed in relation to global QOL as assessed with the World Health Organization Quality of Life Questionnaire – Short Form.**Results:** The overall attainment of life goals was associated with QOL. Moreover, over a period of 20 months, perceived QOL and goal attainment remained stable, whereas importance of life goals decreased. Lesser importance and improved goal attainment were predictors of increases in QOL.**Conclusions:** Results suggest that downgrading unattainable goals and making more progress in accomplishing attainable goals may be possible mechanisms of response shift as an adaptation to illness. Thus, integrating life goal adjustment into rehabilitation services for cancer patients seems to be worthwhile to enhance an adaptive self-regulation and QOL.

Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

Received: 10 October 2013

Revised: 11 March 2014

Accepted: 12 March 2014

Introduction

Better diagnostic and treatment options have vastly improved the survival rates of cancer patients in Western societies in recent decades. In Germany, the 5-year relative survival for all types of cancer has risen from 38% in the 1980s to 61% in 2009/2010 for men and from 50% to 67% for women [1]. The majority of cancer patients seem to adjust well [2,3]; however, over time, cancer survivors often suffer from decreased well-being [4]. Improving quality of life (QOL) for long-term cancer survivors is a key challenge for today's healthcare systems. State-of-the-art cancer care includes evidence-based, first-line treatments followed by rehabilitation phases [5,6]. During rehabilitation, psychosocial interventions are used to foster QOL and adaptation [7–9]. QOL is defined as 'individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns' [10]. QOL includes different aspects of well-being and is multilevel structured. Global QOL represents the top level; physical or psychological states are located on the middle level, with their different components at the bottom level [11].

Interpreting cancer patients' QOL over time is complicated by commonly reported phenomena such as response shift [12–15]. Several models propose a relationship between QOL and goal adjustment to explain this response shift.

In their self-regulation model, Carver and Scheier [16] point out that perceived discrepancies between anticipated and achieved goals can lead to distress and reduced well-being. Moreover, various theories of adaptive self-regulation point out that patients have to disengage from or downgrade unattainable goals to avoid permanent distress [15–18]. Sprangers and Schwartz [15] propose in their response shift model that the downgrading of goals accompanied by changed internal standards and values can help patients adapt to a change in health status. Brandstädter and colleagues [18] postulate two strategies of goal adjustment: the assimilative strategy describes patients' efforts to change their personal situation and gain new skills to achieve goals, whereas the accommodative modus is characterized by patients' ability to downgrade unattainable goals or to rescale ambitions. Both processes are antagonistic. In the light of these theories, goal adjustment can be defined as patients' progress in attaining

Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

goals and downgrading the importance of unachievable goals. Greater understanding of these mechanisms could help to explain how cancer patients adapt to their illness and inform the development of psychological interventions to foster QOL in this patient group.

Goals are structured hierarchically, with life goals at the top of this hierarchy touching on the core values of a person. Goal adjustment as a strategy of adaptive self-regulation applies to both lower-order or behavior goals and higher-order or life goals. A cancer diagnosis poses a potential threat to many life goals and can result in a drastic shift of future perspectives [19]. The resulting disturbances in life goals can increase depression and anxiety in cancer patients [20–22], whereas attaining life goals and the capacity to disengage from unattainable goals were associated with less depressive symptoms, negative affect, and stress [23–26]. In addition, it has been found that people with difficulties in disengaging from unattainable goals reported more physical health problems [27]. Taken together, goal adjustment seems to be important for both psychological and physical aspects of QOL (middle level). Research about the contribution of life goal adjustment to cancer patients' evaluation of global QOL is lacking, especially over a longer-term follow-up.

The aim of this study was to longitudinally examine cancer patients' global QOL and life goal adjustment during rehabilitation to provide further insights into processes of response shift and provide evidence for adaptive rehabilitation interventions. We expect that, controlling for socio-demographic and clinical variables, psychological health, and physical functioning, higher goal attainment contributes to higher global QOL. Specifically, we hypothesize that, controlling for goal attainment, downgraded importance of goals is associated with higher global QOL at baseline and an increase of QOL at follow-up.

Methods

Procedure

Ethical approval was obtained from the ethics committee of the German Psychological Society. Participants were screened for inclusion by their oncologists after their first week of rehabilitation. Inclusion criteria included tumor diagnosis, 18–65 years old, and sufficient German language skills. Exclusion criteria included the presence of a serious comorbid psychiatric condition, a comorbid medical condition that requires an adaptation process comparable with that of a cancer diagnosis (e.g., degenerative neurologic illnesses such as multiple sclerosis, cardiac infarction, and severe psychosomatic disorders such as colitis ulcerosa), and cognitive inability to give informed consent. After signing informed consent, a trained interviewer administered the questionnaires in

separate face-to-face sessions to ensure compliance and reduce potential missing values. Interviews lasted 1 h, on average, and occurred in a separate room in a rehabilitation hospital in Marburg, Germany. Participants who agreed to be contacted for reassessment were sent the questionnaires again 20 months after the first measurement (follow-up).

Instruments

All variables were assessed at baseline and follow-up.

Socio-demographic and clinical data, including age, partnership status, treatment, education, tumor diagnosis, comorbid conditions, disease state, and time since initial diagnosis, were collected from medical charts.

Global quality of life

To assess global QOL, the global facet of the World Health Organization Quality of Life Questionnaire – Short Form (WHOQOL-BREF) [10] was used. It consists of two items assessing general health and QOL during the past week, which are rated on a 5-point Likert scale. Higher values indicate better QOL. The WHOQOL-BREF shows good psychometric properties and has been evaluated in the field of cancer [28]. In this study, Cronbach's alpha values were $\alpha=0.71$ (baseline) and $\alpha=0.72$ (follow-up).

Life goals

Life goal characteristics were measured with the Life Goals Questionnaire (GOALS) [29]. This 24-item questionnaire measures the individual importance and general attainability of life goals as well as the present success in attaining them. The questionnaire distinguishes six different life goal domains: affiliation, altruism, intimacy, achievement, power, and variation. Every goal is rated on a 5-point Likert scale concerning its importance (1 = not important; 5 = very important), its general attainability (1 = very difficult to attain; 5 = very easy to attain), and the present success in attaining it (1 = not successful; 5 = very successful). The internal validity of the questionnaire was found to be good to very good in the normative sample [29] as well as in a sample consisting of patients with a chronic disease [30]. In this study, GOALS demonstrated moderate to high internal consistency ($\alpha=0.70$ – 0.92). Life goal scores were computed as means across all domains for importance and present success in goal attainment.

Physical functioning

To control for physical functioning status (an important factor in the attainment of life goals during rehabilitation), we used the five-item physical functioning subscale of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire [31]. To avoid

overlapping constructs of the GOALS questionnaire, we did not include other European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire subscales. The items (e.g., 'Do you need to stay in bed or a chair during the day?') were rated on a 4-point Likert scale. Scale scores were linearly converted to a 100-point scale, with higher scores representing better physical functioning. Internal consistency of the scale was $\alpha=0.77$ and $\alpha=0.85$.

Depressive symptoms

Depressive symptoms were assessed with the German short form of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale [32,33]. Patients evaluated the incidence of 15 different symptoms of depression over the past week. The scores of each item are added together to create a sum score ranging between 0 and 45. The questionnaire is reliable, well validated, and recommended for the use in cancer populations [34]. In this study, it demonstrated good internal consistency ($\alpha=0.85$ and $\alpha=0.90$).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics Version 17.0, Chicago: SPSS Inc. Overall, 0.24% of data were missing. No item had a rate of missing values >2.4%, and missing values were distributed completely at random ($p>0.05$, Little's missing completely at random test). Single missing values were imputed using multiple imputations with NORM 2.03 [35]. On the basis of previous research predicting global QOL as measured by the WHOQOL-BREF in cancer patients [28,36], we expected moderate size effects. According to power calculations for the specific increase in R^2 in a multiple regression model predicting global QOL, 68 patients would give sufficient power to detect moderate size effects, given an $\alpha=0.05$ and a power of 80% (42 patients would be needed to detect moderate to large size effects) [37].

To compare means between baseline and follow-up, *t*-tests for dependent variables were conducted. Hierarchical multiple linear regression analyses were used to analyze the associations of life goal importance and attainment with global QOL. Relevant socio-demographic and clinical variables were analyzed with bivariate correlations and analyses of variance prior to the regression analysis. Given the limited sample size, only those variables significantly associated with QOL ($p<0.05$) were included in the first step of regression analyses. Life goal importance and attainment were entered in the second step. Output from the multiple regression analyses was examined for normality, linearity, multicollinearity, and homoscedasticity; none of the assumptions were violated. Because of the small sample size, bootstrap procedures were conducted to estimate robust parameters [38].

The same analysis plan was used with follow-up data, including change scores that were computed by subtracting

baseline scores from 20-month follow-up scores ($t_1 - t_0$). Positive scores indicate an increase in global QOL, attainment and importance of life goals, depressive symptoms, and physical functioning (for a justification of such scores, see [39]).

To illustrate how the QOL over time of patients with higher life goal adjustment differs from that of patients with lower adjustment, two groups were formed. Higher adjustment was defined as either a higher rating of goal attainment at follow-up than at baseline (positive change score, 0.5 SD above the mean) or a downgraded importance rating at follow-up than at baseline (negative change score, 0.5 SD below the mean). Lower life goal adjustment was defined as a baseline attainment or importance score lower or equal to that at follow-up. A *t*-test was used to compare changes in QOL between these two groups.

Results

Participants

Of 480 patients, 120 were eligible during the period of study recruitment; 360 patients did not meet the inclusion criteria (e.g., too old and comorbid conditions). Thirty-three patients had no interest in participating. A total of 87 participants signed informed consent. One patient did not finish the questionnaire because of poor physical condition, resulting in a final sample of 86 patients. The most frequent diagnoses were tumors of the breast, lung, and urologic and digestive system, corresponding with the frequency distribution of cancer diagnosis in Germany [1] (Table 1). Eighty-one participants agreed to be contacted for the 20-month follow-up. Of these, 13 died, 6 could not be contacted (e.g., telephone number no longer in service), 13 refused to participate, and 5 were unable to fill in the questionnaires because of poor health. Hence, a subsample of 44 patients (29 women and 15 men) was analyzed at follow-up (60.3% of survivors). Significantly more women than men were included in the follow-up ($\chi^2=5.59, p<0.05$). Patients with follow-up data did not differ from patients without follow-up data with regard to age, education, disease states, time since diagnosis, depressive symptoms, physical functioning, life goal characteristics, and QOL.

Changes in quality of life and life goals over time

Descriptive analyses of the study variables are presented in Table 2.

With regard to the stability of the mean level of QOL over time, the QOL did not change significantly ($p>0.05$). At follow-up, patients showed significantly more depressive symptoms ($t=-2.07; p<0.05$). At baseline, 30 patients (34.9%) had a clinically significant level of depression (sum score ≥ 18) and at follow-up, 18 patients (40.9%). The physical functioning did not change

Table 1. Demographic and clinical characteristics of baseline sample ($n = 86$)

Variables	n(%)
Sex (female)	46(53.5)
Mean age, years (SD, range)	52.5(8.1, 31–65)
Married/partnership	69(80.0)
Education	
Primary	14(16.3)
Secondary	62(72.1)
University	10(11.7)
Tumor diagnosis	
Breast	26(30.2)
Lung	17(19.8)
Urologic	14(16.3)
Digestive system	12(14.0)
Gynecologic	8(9.3)
Other	9(10.5)
Disease state ^a	
Remission	43(50.0)
Recurrence	18(20.9)
Metastases	29(33.7)
Treatment ^a	
Surgery	63(73.3)
Chemotherapy	46(53.5)
Radiotherapy	34(39.5)
≥1 comorbid medical condition	57(66.3)
Mean time since initial diagnosis in months (SD, range)	29.0(39.48, 1–271)

^aMultiple options possible.

Table 2. Means (SD) and comparisons between baseline and follow-up of the variables

Variables	Baseline	Follow-up	t
Life goal importance	3.49(0.66)	3.28(0.62)	2.84**
Life goal attainment	2.92(0.67)	2.82(0.77)	0.86
Quality of life	54.83(21.43)	52.00(21.73)	0.81
Depressive symptoms	13.98(8.25)	17.18(9.90)	-2.07*
Physical functioning	71.06(17.13)	73.18(23.38)	-0.943

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

significantly. Over the 20-month follow-up period, patients reported significantly less importance of overall life goals ($r = 2.84$, $p < 0.01$). No change in attainment ratings occurred.

Correlations between variables

Before conducting the hierarchical regression analysis, relationships between the study and control variables and QOL at baseline were examined. Female sex ($r = 0.24$, $p < 0.05$), fewer depressive symptoms ($r = -0.45$, $p < 0.001$), and better physical functioning ($r = 0.54$, $p < 0.001$) were associated with a higher global QOL. We found no significant associations for age, education, partnership status, time since cancer diagnosis, comorbid conditions, treatment, and disease state ($p > 0.05$). Goal attainment and QOL were

positively correlated ($r = 0.47$, $p < 0.001$). Goal importance was unrelated to QOL, but after controlling for life goal attainment, there was a significant negative association ($r = -0.29$, $p < 0.01$).

Furthermore, preliminary analyses of change scores (i.e., the difference from baseline to 20-month follow-up) were conducted. Decreased depressive symptoms ($r = -0.35$, $p < 0.05$) and better progress in life goal attainment ($r = 0.33$, $p < 0.05$) were associated with increased QOL. There were no significant associations between other socio-demographic and clinical variables and changes in QOL. Goal importance was unrelated to change in QOL; however, after controlling for goal attainment, there was a significant negative association ($r = -0.38$, $p < 0.01$).

Hierarchical regression analysis explaining quality of life at baseline

A hierarchical multiple regression analysis was conducted to explain QOL at baseline (Table 3). Sex, depressive symptoms, and physical functioning were entered as relevant socio-demographic and clinical variables within the first set of predictors. The first step explained 41% of variance. Patients experiencing more depressive symptoms and lower physical functioning reported a deteriorated QOL. Goal attainment and goal importance were entered within the second step, showing a significant incremental effect ($\Delta R^2 = 0.08$, $p < 0.01$) on the variance explained. A higher goal attainment was related to a better QOL ($\beta = 0.421$, $p < 0.01$). Goal importance showed a marginally significant negative relationship to QOL ($\beta = -0.211$, $p = 0.052$). The overall model explained 46% of variance ($F(5,80) = 15.65$, $p < 0.001$). If time since cancer diagnosis and comorbid conditions were included as covariates in the regression analysis, the results stayed stable.

Hierarchical regression explaining change in quality of life at follow-up

A second hierarchical multiple regression analysis was conducted to explain the change in QOL from baseline to follow-up (Table 3). The change score for depressive symptoms was included as a control variable within the first step, which explained 12% of the variance. Increased depressive symptoms were related to decreased QOL. Change scores for life goal attainment ($\beta = 0.452$, $p < 0.01$) and life goal importance ($\beta = -0.399$, $p < 0.01$) were entered within the second step and contributed significantly to the explanation of variance of QOL ($\Delta R^2 = 0.23$, $p < 0.01$). The final model explained 30% of variance ($F(3,40) = 7.15$, $p < 0.01$). Again, if other control variables were included as covariates in the regression analysis, the results stayed stable.

To illustrate the way life goal adjustment may explain changes in QOL ratings at follow-up, dichotomized goal adjustment scores were analyzed further. According to a

Table 3. Hierarchical regression analyses of quality of life (QOL) at baseline and 20-month changes in QOL

QOL baseline			Δ QOL ^b		
	β	ΔR^2		β	ΔR^2
Step 1		0.41***	Step 1		0.12*
Sex ^a	0.157		—	—	
Physical functioning	0.409***		—	—	
Depressive symptoms	-0.351***		Δ Depressive symptoms	-0.350*	
Step 2		0.08**	Step 2		0.23**
Life goal importance	-0.211*		Δ Life goal importance	-0.399**	
Life goal attainment	0.421**		Δ Life goal attainment	0.452**	
R^2 (Adjust. R^2)		0.50*** (0.46)	R^2 (Adjust. R^2)		0.35** (0.30)
		$F(5,80) = 15.65***$			$F(3,40) = 7.15**$

^a0 = male, 1 = female, $n = 86$.

^b $n = 44$, $\Delta =$ change.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

predefined algorithm (see Section on Statistical Analyses), patients with higher goal adjustment ($n = 22$) were compared with patients with lower goal adjustment ($n = 22$). Patients with lower goal adjustment showed a significantly diminished QOL ($M = -14.30$, $SE = 4.0$) after the 20-month follow-up period compared with those with higher goal adjustment ($M = 8.52$, $SE = 4.75$). This difference was significant ($t(42) = -3.67$, $p < 0.01$) (Figure 1).

Discussion

This study investigated the relationship between global QOL and life goal adjustment in cancer patients during rehabilitation. The results showed that after controlling for relevant socio-demographic and clinical variables, higher goal attainment was related to better QOL at baseline. Moreover, the findings demonstrated that global QOL, physical functioning, and life goal attainment stayed stable over the course of 20 months, whereas the goal importance rating decreased. Importantly, life goal adjustment explained a significant and clinically relevant proportion

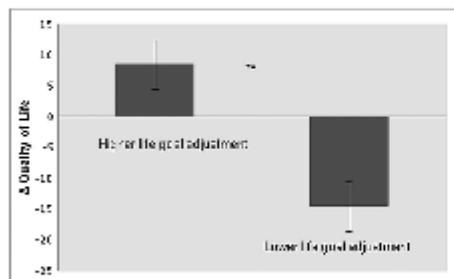


Figure 1. Patients with lower life goal adjustment abilities showed a worse quality of life at follow-up (means, standard errors), $p < 0.01$

of the variance (23%) of changes in QOL. Thus, patients who are able to experience more progress in achieving their goals or downgrade the importance of goals are less likely to experience reductions in their global QOL over time.

The surprisingly stable QOL measures in cancer patients over time shown in previous research [40] also were found in this study. The results support our assumption that life goal adjustment may act as the missing link in explaining this response shift, in addition to clinical variables. Consistent with previous research [41–43], the findings suggest that patients experiencing more depressive symptoms and lower physical functioning report a lower QOL at baseline. Female sex was associated with higher QOL, but this may be confounded by the cancer diagnosis, because 30% of the participants have a breast cancer diagnosis. Interestingly, over the course of almost 2 years, increased depressive symptoms were correlated with changes in QOL, whereas changes in all other clinical variables, for example, physical functioning or disease state, failed to show any significant relationship. According to the literature, both cross-sectional and longitudinal goal attainment were found to be associated with better QOL [20,22,23]. Thus, cancer patients' perceived global QOL might be better explained through self-regulation processes than through clinical or socio-demographic factors.

Moreover, as suggested by the self-regulation theory of Carver and Scheier [16] and the dual-process approach of Brandstädter and colleagues [18,44], our results support the assumption that not only goal attainment seems to be of relevance regarding patients' adaptation to illness but also the ability to let go of goals [17] or downgrade the importance of goals. It can be assumed that especially goals that patients perceived to be momentarily unattainable become less important. The fact that downgrading had only a statistical effect after controlling for goal attainment may support this assumption. In a

supplemental analysis, we found that the importance of goals considered less attainable at follow-up than at baseline was significantly more downgraded ($p < 0.05$). Nonetheless, the sum score across several goal domains does not allow for providing an explicit test of the effect of downgrading unattainable goals. Future studies should properly analyze the effect of the perceived attainability of goals.

A recent study of a sample of metastatic breast cancer patients showed that goal disengagement abilities were related to fewer cancer-related intrusive thoughts [26]. However, it also was found that higher situational goal disengagement predicted an increase in depressive symptoms after 3 months [26]. The authors argue that disengagement may lead to a temporary increase in depressive symptoms but is adaptive over the longer term. Our results, obtained after a considerably longer follow-up, did not show any relation between changes in goal importance and changes in depressive symptoms. Thus, further research is needed to gain more insights into longer-term adjustment processes.

Moreover, some studies suggest that goal disengagement is especially adaptive when it gives patients the possibility to re-engage in alternative goals [25,45]. Lepore and Eton [46] found that among patients with prostate cancer, changing the most important life goal buffered the impact of decreased urinary function on change in QOL. Because of this finding, we examined additional interactions between changing the most important life goal and physical functioning on QOL, but we could not find any significant result. This difference may be explained by the different time frames of the studies. In the study by Lepore and Eton, there were 10 weeks between baseline and follow-up, and the baseline was 6 weeks after diagnosis. In the current study, the follow-up was 20 months after baseline, which was, on average, 29 months after the first diagnosis, and the sample included many patients with metastases and recurrence. Thus, patients might change their goals shortly after being diagnosed [47] and then use other strategies of goal adjustment during their further adaptation to their illness (i.e., to put effort into attaining them or to downgrade the goal importance). For example, a pilot study of a sample of palliative patients showed a better QOL for patients who reported no changes in their central life goals compared with those who changed their goals [48]. It seems that patients, especially at the end of their life, adapt through focusing on relatively few and stable life goals.

This study has several limitations. First, it consisted of patients with different types and stages of cancer, and it is possible that processes in life goal adjustment vary between cancer types and illness severities. No sub-analyses were conducted because of a lack of power. Second, the follow-up subsample was very small and did not allow mediator analyses, which is a typical problem in research

with chronically ill people. The dropout rate of nearly 50% may threaten the validity of the study results. Nevertheless, the findings justify further research into the underlying mechanisms using a bigger sample. In other studies, maladaptive coping strategies [45] and self-efficacy [49] were proposed as mediators. Future research should focus on these directions to gain deeper insights into promising skills to be trained during rehabilitation programs. Finally, patients were asked to rate their life goals with a nomothetic instrument. Maybe other important life goals were not mentioned by the patients because of effects of social desirability. Although the GOALS questionnaire constitutes an efficient and theory-based measure to obtain life goal characteristics, combined nomothetic and ideographic procedures might be a more comprehensive way to measure life goal adjustment.

Despite these limitations, this study was the first to obtain cancer patients' life goals during rehabilitation. The study's findings point out the importance of including patients' life goals in psychological rehabilitation programs. It is still not 'state of the art' to integrate these concepts in rehabilitation processes for cancer patients. There exist special programs/interventions focusing on life goals for patients with acquired brain injuries [50] or chronic pain [51]. Interventions, such as acceptance and commitment therapy [52], that aim to facilitate patients' ability to focus on and engaging with their life goals and values despite the limitations imposed by their illness [53] could be used in rehabilitation processes and adapted to cancer patients. More precisely, assimilative strategies that support the realization of attainable goals (e.g., through stepwise plans for reintegration into the workplace) may be helpful as well as accommodative strategies that support the downgrading of aspirations, taking personal limitations into account and giving the possibility to mourn.

Conclusion

Downgrading unattainable goals and better progress in accomplishing attainable goals may be possible mechanisms of response shift as an adaptation to cancer in long-term survivors. Integrating life goal adjustment into cancer rehabilitation programs might be an important issue to enhance an adaptive self-regulation and QOL.

Acknowledgement

The authors thank Martina Bodenheimer for her contribution to this study.

Conflicts of interest

The authors have declared that no competing interests exist.

References

1. Robert Koch Institute. *Cancer in Germany 2009/2010*. Robert Koch Institute, Association of Population-based Cancer Registries: Berlin, 2013.
2. Ganz P, Desmond K, Liedham B, et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:39-49.
3. Schroevens M, Ranchor AV, Sanderman R. Adjustment to cancer in the 8 years following diagnosis: a longitudinal study comparing cancer survivors with healthy individuals. *Soc Sci Med* 2006;63:598-610.
4. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12:160-174.
5. Balika-Moser V, Crevenna R, Kopan M, Quittan M. Cancer rehabilitation. *J Rehabil Med* 2003;35:153-162.
6. Fuhrer MJ. Subjectifying quality of life as a medical rehabilitation outcome. *Disabil Rehabil* 2000;22:481-489.
7. Johansson A, Tenenbaum A, Westerlund H. Improvements in physical and mental health following a rehabilitation programme for breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2011;15:12-15.
8. Fors EA, Benneussen GF, Thune I, et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psycho-Oncology* 2011; 20:909-918.
9. Rehse B, Putrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns* 2003;50:179-186.
10. The WHOQOL Group. Development of the WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychol Med* 1998;28:551-558.
11. Spilker B. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, 1996.
12. Visser MRM, Oort FJ, Van Lanschot JJB, et al. The role of recalibration response shift in explaining bodily pain in cancer patients undergoing invasive surgery: an empirical investigation of the Spangers and Schwartz model. *Psycho-Oncology* 2012;22:515-522.
13. Dabakuyo TS, Guillemin F, Conroy T, et al. Response shift effects on measuring post-operative quality of life among breast cancer patients: a multicenter cohort study. *Qual Life Res* 2013;22:1-11.
14. Barclay-Goddard R, Epstein JD, Mayo NE. Response shift: a brief overview and proposed research priorities. *Qual Life Res* 2009;18: 335-346.
15. Sprangers M, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 1999;48:1507-1515.
16. Carver CS, Scheier MF. Scaling back goals and recalibration of the affect system are processes in normal adaptive self-regulation: understanding "response shift" phenomena. *Soc Sci Med* 2000;50:1715-1722.
17. Wrosch C, Scheier MF, Carver CS, et al. The importance of goal disengagement in adaptive self-regulation: when giving up is beneficial. *Self Identity* 2003;2:1-20.
18. Brandstatter J, Rothermund K. The life-course dynamics of goal pursuit and goal adjustment: a two-process framework. *Dev Rev* 2002;22:117-150.
19. Pinquart M, Nixdorf-Hinchen JC, Silbereisen RK. Associations of age and cancer with individual goal commitment. *Appl Dev Sci* 2005;9:54-66.
20. Nordin K, Wasteson E, Hoffman K, et al. Discrepancies between attainment and importance of life values and anxiety and depression in gastrointestinal cancer patients and their spouses. *Psycho-Oncology* 2001;10: 479-489.
21. Lampic C, Thurfjell E, Bergh J, et al. Life values before versus after a breast cancer diagnosis. *Res Nursing Health* 2002;25:89-98.
22. Offerman MPJ, Schroevens MJ, van der Velden L-A, et al. Goal processes and self-efficacy related to psychological distress in head and neck cancer patients and their partners. *Eur J Oncol Nurs* 2010;14:231-237.
23. Ciarochi J, Fisher D, Lane L. The link between value motives, value success, and well-being among people diagnosed with cancer. *Psycho-Oncology* 2010;20:1184-1192.
24. Dunne E, Wrosch C, Miller GE. Goal disengagement, functional disability, and depressive symptoms in old age. *Health Psychol* 2011;30:763-770.
25. Wrosch C, Sabiston C. Goal adjustment, physical and sedentary activity, and well-being and health among breast cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2013;22:581-589.
26. Thompson E, Stanton AI, Bower JE. Situational and dispositional goal adjustment in the context of metastatic cancer. *J Pers* 2013;81:441-451.
27. Wrosch C, Miller GE, Scheier MF, et al. Giving up on unattainable goals: benefits for health? *Pers Soc Psychol Bull* 2007;33: 251-265.
28. Van Esch L, Den Ouden BL, De Vries J. The World Health Organization Quality of Life Instrument-Short Form (WHOQOL-BREF) in women with breast problems. *Int J Clin Health Psychol* 2011;11:5-22.
29. Fochlmann K, Brunstein JC, Koch R, et al. Der Lebenszielfragebogen GOALS: Befunde zur internen und externen Validitat auf der Basis einer reprasentativen Bevolkerungsstichprobe und einer klinischen Stichprobe. *Z Med Psychol* 2010;19:70-80.
30. Kuenemund A, Zwick S, Doering BK, et al. Decline in attainability of communion and agency life goals over 2 years following acquired brain injury and the impact on subjective well-being. *Neuropsychol Rehabil* 2013;23:678-697.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment for use in international clinical trials in oncology. *Cancer* 1993;85:365-376.
32. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psych Meas* 1977;1: 385-401.
33. Hautzinger M, Bailer M. *Die allgemeine Depressionskala (ADS)*. Beltz Test Verlag: Weinheim, 1993.
34. Vodermaier A, Linden W, Stu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1464-1488.
35. Schafer JL. NORM (version 2.03). University Park: PA, 2000.
36. Den Ouden BL, De Vries J, Van der Steeg AFW, et al. Determinants of overall quality of life in women over the first year after surgery for early stage breast cancer. *Qual Life Res* 2009;18:1321-1329.
37. Paul F, Erdekler E, Lang A-G, et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Meth* 2007;39:175-191.
38. Efron B, Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap*, vol. 57. CRC Press: Gainsville, FL, 1993.
39. Rogosa D. Myths and methods: myths about longitudinal research plus supplemental questions. In *The Analysis of Change*, Gottmann JM (ed.). Erlbaum: Mahwah, NJ, 1995:3-66.
40. Dann J, Ng SK, Breitbart W, et al. Health-related quality of life and life satisfaction in colorectal cancer survivors: trajectories of adjustment. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:46.
41. Andritsch E, Dietmaier G, Hofmann G, et al. Global quality of life and its potential predictors in breast cancer patients: an exploratory study. *Support Care Cancer* 2007;15:21-30.
42. Ferreira KASL, Kimm M, Teixeira MJ, et al. Impact of cancer-related symptom synergisms on health-related quality of life and performance status. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:604-616.
43. Hagedoorn M, Smeeuw KC, Aaronson NK. Changes in physical functioning and quality of life in patients with cancer: response shift and relative evaluation of one's condition. *J Clin Epidemiol* 2002;55:176-183.
44. Brandstatter J, Renner G. Tenacious goal pursuit and flexible goal adjustment: explanation and age-related analysis of assimilative and accommodative strategies of coping. *Psychol Aging* 1990;5:58-67.
45. Schroevens M, Kraaij V, Gamefiki N. How do cancer patients manage unattainable personal goals and regulate their emotions? *Brit J Health Psych* 2008;13:551-562.

46. Lepore SJ, Eton DL. Response shifts in prostate cancer patients: an evaluation of suppressor and buffer models. In *Adaptation to Changing Health: Response Shift in Quality-of-Life Research*, Schwartz CE, Sprangers MAG (eds.). American Psychological Association: Washington, DC, 2000; 37–51.
47. Pinquart M, Frohlich C, Silbereisen RK. Testing models of change in life goals after a cancer diagnosis. *J Loss Trauma* 2008;13:330–351.
48. Echeide MA, Deliens L, Ooms ME, et al. Quality of life change and response shift in patients admitted to palliative care units: a pilot study. *Palliat Med* 2005;19:381–388.
49. Kuijer R, De Ridder D. Discrepancy in illness-related goals and quality of life in chronically ill patients: the role of self-efficacy. *Psychol Health* 2003;18:313–330.
50. Conrad N, Doering BK, Rief W, et al. Life goals interventions in neurorehabilitation: a metatechnique for individualization of classical neuropsychological treatment approaches. *Z Neuropsychol* 2010;21:259–269.
51. McCracken LM. *Contextual Cognitive-Behavioral Therapy for Chronic Pain*. IASP Press: Seattle, 2005.
52. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and Commitment Therapy: An Experiential Approach to Behavior Change*. Guilford Press: New York, 1999.
53. Kangas M, McDonald S. Is it time to act? The potential of acceptance and commitment therapy for psychological problems following acquired brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:250–276.

8 PUBLIKATIONEN

- | | |
|--|---|
| Artikel in
Fachzeitschriften
(Peer-Reviewed) | <p>Nestoriuc, Y., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Barsky, A.J., Hadji, P., Albert, U.-S. & Rief, W. (submitted). Expectation effects in endocrine treatment of breast cancer: A two-year prospective clinical cohort study. <i>Journal of Clinical Oncology</i></p> <p>von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Heisig, S.R., Shedden-Mora, M.C., Rehahn-Sommer, S., Albert, U.-S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (accepted). Psychologische Optimierung von Erwartungen zur Prävention von Nocebo-Nebenwirkungen bei Brustkrebs – Zwei Fallberichte. <i>Verhaltenstherapie</i>.</p> <p>Heisig, S.R., Shedden-Mora, M.C., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Rief, W., Albert, U. S., & Nestoriuc, Y. (2015). Informing women with breast cancer about endocrine therapy: effects on knowledge and adherence. <i>Psychooncology</i>. 24(2), 130-137.</p> <p>von Blanckenburg, P., Seifart, U., Conrad, N., Exner, C., Rief, W., & Nestoriuc, Y. (2014). Quality of life in cancer rehabilitation: the role of life goal adjustment. <i>Psychooncology</i>, 23(10), 1149-1156.</p> <p>von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2013). Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. <i>BMC Cancer</i>, 13:426.DOI: 10.1186/1471-2407-13-426.</p> |
| Buchkapitel | <p>von Blanckenburg, P., Gottschalk, J.-M. & Berking, M. Gesprächspsychotherapie (2012). In: M. Berking & W. Rief (Hrsg.). <i>Klinische Psychologie und Psychotherapie - für Bachelor</i>. Berlin: Springer</p> |
| Peer-reviewed
Abstracts und
sonstige | <p>Heisig, S. R., Shedden-Mora, M.C., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Witzel, I., Rief, W. Albert, U.S. & Nestoriuc, Y. (2014). Prävention von Nozebo-Effekten in der endokrinen Therapie. <i>Frauenarzt</i>, 55: 1002-</p> |

Publikationen

1007.

- Heisig, S., Schuricht, F., **von Blanckenburg, P.**, Rief, W., Albert, U.-S., Shedden Mora, M. & Nestoriuc, Y. (2013). Is medical information processed differently if it is perceived as self-relevant and threatening? A case-control study in patients with breast cancer. *Psychomed*, 2-3: 32.
- Shedden Mora, MC., **von Blanckenburg, P.**, Schuricht, F., Heisig, S., Albert, U.S., Nestoriuc, Y. (2013) Preventing side effects of adjuvant endocrine treatment in breast cancer? Design and first results of a randomized controlled trial. *Psychomed*, 2-3: 31.
- Schuricht, F., **von Blanckenburg, P.**, Albert, U.-S., Heisig, S., Shedden Mora, M., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2013). Die Relevanz des Nocebo-Effekts während der Antihormontherapie von Brustkrebs. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 10: A139.
- von Blanckenburg, P.**, Bodenbenner, M., Conrad, N., Rief, W., Exner, C. & Seifart, U. (2012). Life goals, depression and quality of life in cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 138: 77.
- Nestoriuc, Y., Kluge, E., Schuricht, F., **von Blanckenburg, P.**, Rief, W. & Albert, U.S. (2012). Communicating side effects by informing about possible benefits and harms: Effects on breast cancer patients' satisfaction, knowledge and expectations. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 138: 128-129
- von Blanckenburg, P.**, Schuricht, F., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2011). Illness Representations, Quality of life and Fatigue in Breast Cancer Patients treated with Adjuvant Endocrine Therapy. Preliminary Results of a Prospective Study. *Verhaltenstherapie*, 21: 38.
- Schuricht, F., **von Blanckenburg, P.**, Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2011). Information about the side effects of adjuvant endocrine therapy. Effects on Patients' Expectations. *Verhaltenstherapie*, 21: 38.
- Nestoriuc Y, Schuricht F, **von Blanckenburg P.**, Albert U-S, Rief W (2011) Der Einfluss von Erwartungen auf den Behandlungsverlauf der Antihormonellen Therapie bei Brustkrebs-Patientinnen. *Verhaltenstherapie*, 21: 17.

VORTRÄGE UND KONGRESSBEITRÄGE (AUSWAHL)

- von Blanckenburg, P.**, Schuricht, F., Heisig, S.R, Albert, U.-S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2014). Antihormonelle Therapie Erfolgreich Meistern- Ergebnisse der ATEM-Studie- Vortrag bei der Patientenveranstaltung des UKGM, Marburg
- von Blanckenburg, P.** & Nestoriuc, Y. (2013). Nocebo-Effekte in der Behandlung von Brustkrebs - Kann man Nebenwirkungen vorbeugen? Vortrag bei der 7. Breast Care Nurse Konferenz, Bremen
- von Blanckenburg, P.**, Schuricht, F., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2013). Optimizing expectations about adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: Design and feasibility of a randomized controlled trial. *Posterbeitrag beim Kongress der Forschergruppe: Understanding the mechanisms of placebo responses: the role of expectation and conditioning across diseases and treatments*, Tübingen
- von Blanckenburg, P.**, Schuricht, F., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2012). Side effect prevention training- Ein Programm zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brstkrebpatientinnen während der antihormonellen Therapie. *Posterbeitrag beim 30. Symposium DGPs Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie*, Luxemburg.
- von Blanckenburg, P.**, Schuricht, F., Albert, U.S., Rief, W. & Nestoriuc, Y. (2011). Einstellung zur Erkrankung als Prädiktor von Lebensqualität und Fatigue. Erste Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Posterbeitrag beim 10. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung*. Köln
- von Blanckenburg, P.**, Bodenbenner, M., Conrad, N., Seifart, U., Rief, W., Exner, C. (2011). Lebensziele und Subjektives Wohlbefinden. Ein Vergleich zwischen onkologischen und neurologischen Patienten in der Rehabilitation. *Posterbeitrag beim 29. Symposium DGPs Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie*,

9 ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

**„Lebensqualität in der Onkologie: Die Rolle von Behandlungserwartungen und Lebenszielen
Analysen zu Einflussfaktoren und Interventionsansätzen“**

selbstständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg an der Lahn, März 2015

Anna Pia von Blanckenburg