

Aus der Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Stefan Borgwardt

**Wirksamkeit und Sicherheit
von Optimune, einer Online-Intervention
zur psychologischen Unterstützung von
Frauen mit Brustkrebs**

Eine randomisiert-kontrollierte Studie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der
Doktorwürde der Universität zu Lübeck
– aus der Sektion Medizin –

Vorgelegt von
Franziska Holtdirk
Lübeck 2021

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. phil. Gitta Jacob

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Lars Hanker

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2022

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 25.04.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Brustkrebs und Psyche	1
1.2 Psychoonkologische Unterstützung bei Brustkrebs	3
1.3 Versorgungssituation von Frauen mit Brustkrebs.....	4
1.4 Psychologische Online-Interventionen	5
1.5 Das Online-Interventionsprogramm Optimune	8
2 Fragestellung.....	10
3 Methoden	12
3.1 Studiendesign	12
3.2 Rekrutierung.....	13
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.4 Randomisierung	14
3.5 Intervention	15
3.6 Messzeitpunkte und -instrumente	20
3.8 Datenanalyse	24
4 Ergebnisse	26
4.1 Soziodemografie und Ablauf	26
4.2 Psychometrische Eigenschaften des FQQ.....	29
4.3 Primäre Ergebnisse.....	30
4.4 Sekundäre Ergebnisse.....	34
4.5 Stabilität der Effekte	37

4.6 Explorative Analysen.....	38
4.7 Negative Effekte und subjektiver Nutzen der Intervention.....	39
4.8 Dosis-Wirkungs-Beziehung	41
5 Diskussion	42
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	42
5.2 Einordnung in den Forschungsstand.....	44
5.3 Stärken der Optimune-Studie.....	48
5.4 Schwächen der Optimune-Studie.....	49
5.5 Fazit und Ausblick	50
6 Zusammenfassung	52
7 Literaturverzeichnis	54
8 Anhang	62
8.1 Abbildungen	62
8.2 Tabellen	66
8.3 Positives Ethikvotum	68
Danksagung	69
Lebenslauf.....	70

Abkürzungsverzeichnis

CAU	Care as usual
BFI-9	Brief Fatigue Inventory
FQQ	Food Quality Questionnaire
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder
IES-R	Impact of Event Scale-Revised
ITT	Intention to treat
INEP-ON	Inventar zur Erfassung negativer Effekte von Psychotherapie
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
ISI	Insomnia Severity Index
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
NPS	Net promoter score
PA-F12	Fear of Progression questionnaire
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
PI	Principal Investigator
PP	Per protocol
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life Questionnaire
WL	Wait List

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Study flowchart	27
Abbildung 2: Screenshots <i>Optimune</i>	62
Abbildung 3: Primäre Endpunkte	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Charakteristika (Baseline)	28
Tabelle 2: ITT-Analysen der primären Endpunkte	31
Tabelle 3: PP-Analysen der primären Endpunkte	32
Tabelle 4: ITT-Analysen der sekundären Endpunkte	35
Tabelle 5: PP-Analysen der sekundären Endpunkte	36
Tabelle 6: Veränderungen zwischen 3 und 6 Monaten	66

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Online-Intervention *Optimune* zur psychologischen Unterstützung von Frauen mit Brustkrebs, die sich im Anschluss an die Akuttherapie befinden.

Im ersten Kapitel dieser Dissertation wird die Epidemiologie von Brustkrebs und häufig komorbid auftretenden psychischen Erkrankungen erläutert. Neben den theoretischen Grundlagen und den Empfehlungen der Leitlinie zu psychoonkologischen Maßnahmen wird auf die Versorgungssituation der Patientinnen eingegangen. Anschließend werden psychologische Online-Interventionsprogramme definiert und als Erweiterungsmöglichkeit des Behandlungsspektrums hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile diskutiert. Basierend auf der aktuellen Studienlage wird im Weiteren darauf eingegangen, inwiefern digitale Anwendungen den Zugang zu psychologischer Unterstützung für Frauen mit Brustkrebs verbessern könnten. Den Abschluss des ersten Kapitels bildet eine Vorstellung der hier untersuchten Online-Intervention *Optimune* sowie eine Überleitung zu Ziel und Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

1.1 Brustkrebs und Psyche

Jährlich wird bei etwa 70.000 Frauen in Deutschland Brustkrebs diagnostiziert. Weltweit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, mit einer Inzidenz von 2,09 Millionen Frauen pro Jahr [1]. Die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs [2] empfiehlt mehrere akute Behandlungsoptionen, darunter die Operation, Bestrahlung und medikamentöse Therapie. Wenn die Akuttherapie abgeschlossen ist und die Patientinnen als krebsfrei gelten, werden sie typischerweise aus einer Phase der intensiven Behandlung in eine Phase der

standardisierten Überwachung auf ein Rezidiv entlassen. Diese geht mit nur wenigen spezifischen Therapien einher, wie der Behandlung mit Antihormonen, Aromatasehemmern oder Bisphosphonaten.

Das Ende der Akuttherapie stellt für viele Patientinnen eine besondere Herausforderung dar. Einerseits nimmt die Anzahl der ärztlichen Kontakte ab und damit auch das Gefühl von Sicherheit und Kontrolle. Andererseits kommen viele Betroffene erst jetzt dazu, sich emotional mit der Erkrankung auseinanderzusetzen. Gleichzeitig müssen sie sich auf eine Rückkehr in den gewohnten Alltag vorbereiten, der von Niedergeschlagenheit und Antriebslosigkeit geprägt sein kann. Obwohl es nach einer erfolgreichen Behandlung häufig zu keinem Krebsrezidiv in der Überwachungsphase kommt, ist die psychische Belastung der Patientinnen groß. Zwischen 25 und 52 % der Brustkrebsüberlebenden leiden auch Jahre nach der Akutphase an klinisch signifikantem Stress, einschließlich Müdigkeit, Depression, Angst und eingeschränkter Lebensqualität [3-7].

Im Zusammenhang mit der erhöhten psychischen Belastung der Patientinnen stehen wiederum chronische systemische Entzündungen, die ein Prädiktor für eine schlechtere Langzeit-Prognose sein können. So wird nach aktuellem Forschungsstand davon ausgegangen, dass Entzündungen sowohl zur Entwicklung als auch zum Fortschreiten von Brustkrebs beitragen können. Studien zeigen, dass erhöhte Entzündungsmarker u. a. mit einem reduzierten Gesamtüberleben und einem reduzierten krankheitsfreien Überleben der Brustkrebspatientinnen assoziiert werden [8-10].

1.2 Psychoonkologische Unterstützung bei Brustkrebs

Die deutsche Leitlinie für Psychoonkologie [87] empfiehlt verschiedene Maßnahmen zur psychischen und sozialen Unterstützung von Krebspatient*innen, darunter Psychotherapie, Entspannungsübungen, Stressbewältigungstraining, psychosoziale Beratung und Psychoedukation. Übergeordnetes Ziel der Maßnahmen ist es, die psychosoziale Belastung der Patient*innen zu vermindern und ihre Lebensqualität zu verbessern. Auch die Stärkung der sozialen Ressourcen und die Unterstützung der Krankheitsverarbeitung stehen im Fokus der Psychoonkologie. Dabei geht es insbesondere um Probleme und Funktionsstörungen, die im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung bei Patient*innen und Angehörigen auftreten können.

Aufgrund der Komplexität der psychischen Beeinträchtigungen, ist die psychosoziale Belastung individuell zu ermitteln und die Therapie gezielt auf die Patientin oder den Patienten auszurichten. Zur Behandlung von Depressionen bei Krebspatient*innen empfiehlt die deutsche Leitlinie für Psychoonkologie sowohl Psychotherapie als auch Antidepressiva [87]. Diese Empfehlung steht im Einklang mit den Leitlinien mehrerer anderer Länder, wie z. B. den USA und Großbritannien [88, 89]. Die Wirksamkeit dieser Interventionen wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen. Laut einer Meta-Analyse ist dabei von kleinen bis mittleren Effekten durch Einzel- und Gruppenpsychotherapie, Psychoedukation und Entspannungsübungen auszugehen [11].

Neben dem positiven Einfluss auf das psychische Wohlbefinden, können psychoonkologische Maßnahmen auch zu einer Reduktion von Entzündungen bei Krebspatient*innen beitragen [12-20]. So gibt es Hinweise darauf, dass Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) und der achtsamkeitsbasierten

Stressreduktion, die Lebensqualität von Krebspatient*innen verbessern und Entzündungsmarker reduzieren können [12-14]. Auch bei anderen Erkrankungen mit komorbider Depression konnte ein positiver Effekt auf Entzündungsmarker durch KVT, achtsamkeitsbasierte Stressreduktion und Achtsamkeitsmeditation beobachtet werden [16-18, 23]. Eine Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigt darüber hinaus, dass auch Yoga-Übungen zu einer Reduktion von depressiven Symptomen und Entzündungsmarkern beitragen können [15].

1.3 Versorgungssituation von Frauen mit Brustkrebs

Wie beschrieben, geht das Ende der Akuttherapie mit einer besonderen Vulnerabilität der Patientinnen für psychische Beeinträchtigungen einher. Dennoch beschränkt sich die psychologische Unterstützung der Frauen häufig auf die akute Behandlungsphase und ist in der sich anschließenden Überwachungsphase nicht mehr verfügbar. So ist eine ganzheitliche Betreuung von Frauen mit Brustkrebs im Anschluss an die Akuttherapie in der Regel nur in spezialisierten stationären Einrichtungen und Rehakliniken sichergestellt. Eine darüber hinausgehende Unterstützung der Patientinnen stellt insbesondere in ländlichen und strukturschwachen Gebieten eine Herausforderung dar. Obwohl es wirksame Ansätze zur Behandlung von Depressionen bei Brustkrebspatientinnen gibt, sind diese für Betroffene folglich nicht immer erreichbar [25].

Auch zeitliche und krankheitsbedingte Einschränkungen können auf Seiten der Patientinnen dazu führen, dass eine psychotherapeutische Behandlung nicht wahrgenommen wird. Außerdem können gesellschaftliche Vorurteile über psychische Erkrankungen dazu beitragen, dass es Patientinnen schwerfällt, Hilfe in Anspruch zu nehmen. So trauen sich Betroffene aus Angst vor Stigmatisierung oder aufgrund von Scham- und Schuldgefühlen häufig nicht, über ihre Probleme zu

sprechen. Weitere mögliche Barrieren liegen in der generellen Skepsis gegenüber einer psychotherapeutischen Behandlung oder der mangelnden Motivation eine solche zu beginnen. [25].

Die Therapie mit Antidepressiva stellt eine alternative Behandlungsmethode von Depressionen bei Krebspatient*innen dar [87]. Die pharmakologische Behandlung ist bei Brustkrebspatientinnen weit verbreitet und geht im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen mit einer hohen Verschreibungsrate einher. So erhalten etwa 23 % der Brustkrebsüberlebenden eine Verschreibung für Antidepressiva. Ein Nachteil der pharmakologischen Behandlung liegt allerdings in den möglichen Neben- und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten der Brustkrebs-Therapie [21, 22].

1.4 Psychologische Online-Interventionen

Online-Interventionsprogramme könnten eine Schlüsselrolle darin spielen, den Zugang zu psychologischer Unterstützung zu verbessern und das Spektrum der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zu erweitern. Im Folgenden wird auf die Vor- und Nachteile digitaler Anwendungen und die aktuelle Forschungslage zur Wirksamkeit von Online-Interventionen bei psychischen Erkrankungen eingegangen.

Psychologische Online-Interventionen sind Programme zur Behandlung von psychischen Beeinträchtigungen, die über das Internet bereitgestellt werden. Dabei handelt es sich häufig um Online-Interventionen, die auf den Methoden der Kognitiven Verhaltenstherapie basieren. Sie unterstützen Patient*innen dabei, negative Denkmuster zu erkennen und neue Verhaltensweisen zu erlernen. Vor allem in der Behandlung von Depressionen und Angststörungen hat sich der Einsatz

KVT-basierter Online-Interventionen etabliert. Besteht während der Nutzung des Programmes zusätzlicher Kontakt zu einem Therapeuten, so handelt es sich um eine geleitete Intervention. Besteht wenig bis gar kein Therapeutenkontakt, wird von einer ungeleiteten Intervention oder online-basierter Selbsthilfe gesprochen. Neben dem Ausmaß an Unterstützung unterscheiden sich die Programme auch dahingehend, inwieweit sie sich den individuellen Präferenzen der Nutzer anpassen [82].

Hinsichtlich der beschriebenen Versorgungssituation von Frauen mit Brustkrebs, bringen Online-Interventionsprogramme mehrere Vorteile mit sich. Aufgrund der guten Erreichbarkeit und Anonymität bieten sie auch den Frauen Zugang zu einer psychotherapeutischen Versorgung, die in ländlichen oder strukturschwachen Gebieten ansonsten möglicherweise keine Unterstützung erhalten hätten. Auch Patientinnen mit Bedenken vor Stigmatisierung oder Scham- und Schuldgefühlen aufgrund ihrer psychischen Probleme, könnten auf diese Weise niedrigschwellig erreicht werden. Weitere potenzielle Vorteile liegen in der guten Wirksamkeit von psychologischen Online-Interventionen, der schnellen Verfügbarkeit, hohen Flexibilität und den vergleichbar geringen Kosten. Zusammenfassend werden Online-Interventionen als vielversprechend angesehen, da sie ohne lange Wartezeiten auf effiziente Weise zusätzliche Unterstützung bieten könnten [26, 27].

Neben den potenziellen Vorteilen von psychologischen Online-Interventionen, sind auch Nachteile im Rahmen der Nutzung von digitalen Anwendungen möglich. So fällt es Patient*innen oft schwer, seriöse von unseriösen Anbietern zu unterscheiden und Informationen über die Wirksamkeit und Glaubwürdigkeit einer Intervention einzuholen. Das Angebot an Online-

Programmen ist unübersichtlich und es fehlt an einheitlichen Qualitätsstandards, die für Transparenz und Orientierung sorgen. Weitere Bedenken gibt es hinsichtlich der Datensicherheit und dem Schutz sensibler Gesundheitsdaten. Außerdem ist bei der Nutzung von Online-Interventionen von einer geringeren Compliance der Patient*innen auszugehen als bei einer persönlichen Psychotherapie. Auch die räumliche Distanz zwischen Patient*in und Therapeut*in kann als Nachteil angesehen werden und stellt insbesondere in Krisensituationen eine Gefahr dar [83].

Der Einfluss von Online-Interventionen hinsichtlich psychischer Erkrankungen und gesundheitsbezogener Verhaltensänderung wurde bereits in einer Vielzahl an Studien untersucht [28-30]. Insbesondere für die Behandlung von Depressionen und Angststörungen ist die Wirksamkeit digitaler Anwendungen mittlerweile gut belegt [84, 85]. Geleitete Online-Interventionen sind dabei sogar vergleichbar wirksam wie die konventionelle Psychotherapie [86]. Bei Brustkrebspatientinnen konnte u. a. ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität, Angst vor Tumorprogression, Fatigue und Schlaf gezeigt werden [77-79]. Darüber hinaus gibt eine Meta-Analyse Hinweise darauf, dass die Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten von Brustkrebspatientinnen durch Online-Interventionen verbessert werden können [80]. Allerdings handelt es sich bei den Studien dieser Meta-Analyse häufig um kleine Untersuchungen und Pilotstudien. Hinzu kommt, dass viele der Online-Interventionen in dieser Patientengruppe sehr spezifisch sind und keine ganzheitliche Unterstützung für Frauen mit Brustkrebs darstellen (sondern z. B. nur auf Schlafprobleme ausgerichtet sind).

Der aktuelle Forschungsstand zeigt, dass es relevante Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit von Online-Interventionen gibt und einige sogar

schädlich sein können [31, 32]. Daher ist es notwendig, die Auswirkungen jeder spezifischen Online-Intervention in methodisch adäquaten Studien zu untersuchen, so wie es auch für andere Behandlungen, z. B. Medikamente, erforderlich wäre [30, 33]. Folglich besteht weiterer Forschungsbedarf, um auch in Zukunft eine Implementierung evidenzbasierter Online-Interventionen zu ermöglichen.

1.5 Das Online-Interventionsprogramm Optimune

Optimune ist ein Online-Interventionsprogramm, das für Frauen mit Brustkrebs entwickelt wurde, die sich im Anschluss an die Akuttherapie befinden. Wie im Studienprotokoll [34] beschrieben, wurde die Intervention mit derselben Technologie und von demselben multidisziplinären Team entwickelt, das auch eine Reihe anderer evidenzbasierter Online-Interventionen für Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen, schädlichen Alkoholkonsum, Multiple Sklerose und Epilepsie entwickelt hat [35-41]. Bei *Optimune* handelt es sich um eine ungeleitete Online-Intervention bzw. um online-basierte Selbsthilfe, da während der Nutzung des Programmes kein Therapeutenkontakt besteht.

Die Online-Intervention basiert auf etablierten Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie, die auf die Behandlung von Depression, Angst und Fatigue zugeschnitten sind. Im Fokus stehen Sorgen und Probleme, die im Zusammenhang mit einer Brustkrebs-Erkrankung auftreten können. Außerdem werden verschiedene Bereiche des Lebensstils thematisiert, die positive Auswirkungen auf die Funktion des Immunsystems, Entzündungen und das allgemeine Wohlbefinden haben können. Insgesamt werden 16 Module angeboten, die sich in vier Inhaltsbereiche gruppieren lassen: Psychisches Wohlbefinden, Ernährung, körperliche Aktivität und Schlaf. Die Module umfassen sowohl psychoedukative Inhalte als auch KVT-basierte Übungen. Angewandte evidenzbasierte Techniken

zur Verhaltensänderung sind u. a. Zielsetzung, Handlungsplanung, mentale Imaginationsübungen, Fallbeispiele und positive Selbstaussagen. Die Patientinnen können fortlaufend eine von mehreren vordefinierten Antwortmöglichkeiten auswählen, um die Inhalte des Programmes auf ihre Bedürfnisse anzupassen.

Angesichts dieses breiten Inhaltsspektrums kann *Optimune* als eine KVT-basierte, ganzheitliche Online-Intervention beschrieben werden. Das Programm zielt darauf ab, den Patientinnen ein breites Spektrum an KVT-Methoden und Techniken zur Verhaltensänderung anzubieten, um ihre Lebensqualität zu verbessern und ihre Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten anzupassen. Im Fokus steht dabei das psychische Wohlbefinden der Patientinnen und ein gesundheitsförderlicher Lebensstil, der die Immungesundheit und die Langzeitprognose positiv beeinflussen kann (siehe Abschnitt Methoden für eine detailliertere Beschreibung des Programmes und **Abbildung 2** im Anhang für Screenshots).

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit liegt in der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von *Optimune* in einer randomisiert-kontrollierten Studie als Ergänzung zur üblichen Behandlung (CAU). Dabei geht es um die Effekte von *Optimune* auf die drei primären Endpunkte Lebensqualität, körperliche Bewegung und Ernährungsgewohnheiten. Als Studienerfolg wurde a priori definiert [34], dass sich ein signifikanter Effekt auf mindestens einem dieser drei Endpunkte zeigt. Denn selbst teilweise Verbesserungen des Gesundheitsverhaltens oder der Lebensqualität können für sich genommen wertvolle Ergebnisse sein, die zu einer Verbesserung der Immunfunktion oder der Krankheitsprognose führen könnten.

Zusätzlich zu diesen primären Outcomes werden mehrere sekundäre psychische Gesundheitsoutcomes untersucht, darunter Schlafprobleme, Angst vor einem Krebsrezidiv, krebsbedingter emotionaler Stress, Depression und Angstsymptome. Außerdem werden die Auswirkungen der Intervention auf Variablen untersucht, die auf eine Veränderung der immunologischen Funktion hindeuten, wie z. B. das Auftreten von Atemwegsinfektionen und ungeplanten Arztbesuchen. Auch der subjektive Nutzen der Intervention sowie mögliche negative Effekte sind Gegenstand der Untersuchung.

Da die Intervention so konzipiert ist, dass sie zukünftig in Ergänzung zu anderen Behandlungen eingesetzt werden soll, wird sie auch im Rahmen der Studie in Ergänzung zur üblichen Versorgung angeboten. Die Kontrollgruppe erhält nur CAU, um die Interventionseffekte unter den Bedingungen der Routineversorgung zu untersuchen [42, 43]. Als primäre Hypothese wird formuliert, dass die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe im Vergleich zu denen in der

Kontrollgruppe über einen Zeitraum von drei Monaten eine größere Verbesserung im Bereich der Lebensqualität, der Ernährungsgewohnheiten oder der körperlichen Bewegung aufweisen werden. Um die Stabilität der Effekte zu untersuchen, werden Daten zu einem Follow-up-Zeitpunkt von sechs Monaten nach Studienbeginn erhoben.

Mit der Untersuchung der Online-Intervention *Optimune* hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit soll ein ergänzender Beitrag in der Versorgung – und speziell in der KVT-basierten, internetgestützten Behandlung – von Frauen mit Brustkrebs geleistet werden. Im Rahmen der randomisiert-kontrollierten Studie mit $N = 363$ Patientinnen wird damit in dieser Arbeit der Forschungsfrage nachgegangen: Welchen Effekt hat die Online-Intervention *Optimune* auf das psychische Wohlbefinden und den Lebensstil von Frauen mit Brustkrebs, wenn sie zusätzlich zur üblichen Versorgung eingesetzt wird?

3 Methoden

Im Folgenden wird auf das Design der hier vorgestellten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Online-Intervention *Optimune* eingegangen. Es werden Informationen zu der Rekrutierung, den Ein- und Ausschlusskriterien und der Randomisierung dargestellt. Außerdem werden Inhalt und Aufbau der Online-Intervention erläutert. Schließlich werden die Messzeitpunkte und -instrumente sowie das Vorgehen bei der Datenanalyse beschrieben.

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie im zweiarmigen Parallelgruppendesign. Vor der Durchführung wurde die Studie von der Ethikkommission des Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der Technischen Universität Dortmund (IfADo) genehmigt und bei ClinicalTrials.gov (NCT03643640) registriert. Die Online-Intervention *Optimune* wurde in der Studie zusätzlich zur üblichen Versorgung eingesetzt. Die Teilnehmerinnen wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der Interventionsgruppe zugewiesen, in der sie zusätzlich zur CAU sofort Zugang zu dem Online-Interventionsprogramm erhielten, oder der Kontrollgruppe, in der sie nur CAU erhielten. Den Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe wurde nach drei Monaten ebenfalls der Zugang zur Intervention angeboten. Die Studienteilnehmerinnen waren aufgrund des Designs der Online-Intervention nicht verblindet, was die Gruppenzuordnung betraf.

3.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte primär über das Internet unter Verwendung von Google Ads. Die Zielgruppe wurde bei der Google-Suche nach relevanten Stichwörtern (z. B. Brustkrebs-Selbsthilfe, Brustkrebs-Studie, *Optimune*) auf einen Anzeigentext der Studie aufmerksam gemacht. Im Weiteren erfolgte eine Ansprache der Patientinnen über brustkrebsspezifische Foren und Facebook-Gruppen, Krankenhäuser, Krankenkassen, Patientenverbände und Selbsthilfegruppen. Potenziell interessierte Patientinnen wurden auf die Homepage der Studie verwiesen, wo sie sich mit ihrem Namen und ihrer E-Mail-Adresse anmelden konnten.

Im nächsten Schritt erhielten sie eine E-Mail mit detaillierten Informationen über die Studie und eine Einladung zu einer ersten Eingangs-Befragung. Alle Teilnehmerinnen mussten eine Online-Einverständniserklärung abgeben und diejenigen, die potenziell für die Studie in Frage kamen, mussten einen Entlassungsbrief von ihrem onkologischen Behandlungszentrum oder ihrer Klinik vorlegen, um die angegebenen Diagnosen und Therapien zu verifizieren. Eine Aufnahme in die Studie erfolgte erst, wenn die Mitglieder des Forschungsteams den Erhalt dieses Briefes bestätigt und alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft hatten.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Haupteinschlusskriterien der *Optimune*-Studie waren das Vorliegen einer Brustkrebsdiagnose, die weniger als fünf Jahre zurücklag sowie der Abschluss der Akuttherapie mindestens einen Monat vor Studienbeginn. Zu der Akuttherapie zählten definitionsgemäß Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung. Eine Behandlung mit einer Anti-Hormontherapie wie Tamoxifen, Aromatase-Hemmern

oder Bisphosphonaten war zulässig. Die Teilnehmerinnen mussten außerdem zwischen 30 und 70 Jahre alt sein; eine Einverständniserklärung abgeben; Deutsch sprechen und lesen können und einen Entlassungsbrief zur Verifizierung der Diagnosen und Therapien vorlegen.

3.4 Randomisierung

Die Randomisierung wurde unmittelbar nach dem Einschluss durchgeführt. Die Teilnehmerinnen wurden gleichmäßig entweder auf die Interventionsgruppe oder die Kontrollgruppe verteilt.

Die Randomisierung erfolgte durch den Principal Investigator (PI) der Studie unter Verwendung einer computergenerierten Sequenz. Der PI hatte vor der Durchführung der Randomisierung keine Kenntnis über die Teilnehmercharakteristika. Die Mitglieder des Forschungsteams, die mit den Patientinnen in Kontakt standen, hatten wiederum keinen Zugang zu der Randomisierungssequenz. Somit war eine verdeckte Allokation gewährleistet. Der unverblindete Teil des Studienteams hat nicht an der Datenerhebung und -auswertung teilgenommen.

Falls Teilnehmer, die der Interventionsgruppe zugewiesen wurden, sich nicht innerhalb einer Woche nach der Randomisierung bei *Optimune* angemeldet hatten, wurden sie vom verblindeten technischen Support-Team kontaktiert. Es wurden E-Mail-Einladungen für die Befragungen nach drei und sechs Monaten verschickt und es wurden bis zu zwei Erinnerungsschreiben an diejenigen versandt, die auf die erste Einladung nicht reagiert hatten.

3.5 Intervention

Die Studienteilnehmerinnen erhielten in Ergänzung zu CAU Zugang zu der Online-Intervention *Optimune*. Im Folgenden wird auf den Inhalt und Aufbau des Programmes eingegangen.

Optimune ist ein Online-Interventionsprogramm, das für Frauen mit Brustkrebs entwickelt wurde, die sich im Anschluss an die Akuttherapie befinden. Die Intervention wurde von einem multidisziplinären Team aus Psychologen, Ärzten, Software-Ingenieuren, Grafikern und professionellen Sprechern entwickelt. Sie basiert auf etablierten Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie, die auf die Behandlung von Depression, Angst und Fatigue zugeschnitten sind. Im Fokus stehen Sorgen und Probleme, die im Zusammenhang mit einer Brustkrebs-Erkrankung auftreten können. Außerdem werden verschiedene Bereiche des Lebensstils thematisiert, die positive Auswirkungen auf die Funktion des Immunsystems, Entzündungen und das allgemeine Wohlbefinden haben können. Dazu gehören Schlaf- und Stressmanagement sowie Techniken der Verhaltensänderung für eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Bewegung. Alle Inhalte des Programms stehen dabei im Einklang mit den deutschen Behandlungsleitlinien für Brustkrebsüberlebende [87, 90].

Das Programm stellt Informationen über Texte, Illustrationen, Fotos, Audio-Aufnahmen und Arbeitsblätter bereit. Es wird das Format eines „simulierten Dialogs“ vermittelt. Die Patientinnen können fortlaufend eine von mehreren vordefinierten Antwortmöglichkeiten auswählen, um die Inhalte des Programmes auf ihre Bedürfnisse anzupassen. Dabei werden nur Techniken und Methoden angeboten, die durch Evidenz gestützt sind. Für mehr Transparenz hinsichtlich der zugrundeliegenden Fachliteratur, wurden über 240 Kurz-Zusammenfassungen von

wissenschaftlichen Artikeln und Studien erstellt, die über alle Module hinweg in *Optimune* referenziert sind. In optionalen täglichen SMS-Nachrichten oder E-Mails, werden die gelernten Inhalte in kurzer Form wiederholt und die Patientinnen zur weiteren Nutzung der Intervention motiviert. Selbstbeobachtungsinstrumente bieten darüber hinaus die Möglichkeit, die eigene Entwicklung im Laufe der Zeit nachzuvollziehen.

Während des gesamten Entwicklungsprozesses wurden betroffene Frauen mit Brustkrebs einbezogen, um Vorabversionen zu testen und Feedback zu geben. So sollte die Qualität der Software in Übereinstimmung mit den Entwicklungsrichtlinien sichergestellt werden [91]. Expertenfeedback wurde von mehreren Ärzten eingeholt, die auf die Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs spezialisiert sind. Außerdem erfolgte eine Durchsicht der Literatur in Bezug auf Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie speziell für Brustkrebsüberlebende [12, 92, 93]. Wie andere von dieser Gruppe entwickelte Softwareprogramme wurde die Intervention auf Basis der Software *broca*® der Firma Gaia entwickelt. Die softwarebasierte Intervention wird sicher in einem ISO-27001-zertifizierten Rechenzentrum in Deutschland gehostet.

Die Online-Intervention kann über eine passwortgeschützte Website mit jedem Computer und Smartphone aufgerufen werden. Nach der Registrierung mit einem persönlichen 12-stelligen Code können die Patientinnen ein Jahr auf *Optimune* zugreifen. Abhängig von Faktoren wie der Lesegeschwindigkeit, der Anzahl der angehörten Audio-Aufnahmen und der Präferenz der Patientinnen mehr oder weniger tief in das Programm einzusteigen, kann jedes Modul in ca. 30-45 Min. abgeschlossen werden. Prinzipiell wäre es möglich, die gesamte Intervention in nur ca. 6 Std. durchzuarbeiten. Wie bei anderen Online-Interventionen, die von dieser

Gruppe entwickelt wurden [37, 94, 95], gibt es weder eine feste Reihenfolge, in der die Module abgeschlossen werden müssen noch eine Mindestanzahl an Sitzungen, die absolviert werden muss. Die Patientinnen können die Intervention frei erkunden und sich von ihren individuellen Bedürfnissen und Präferenzen leiten lassen. Sie werden auch darüber informiert, dass sie die Intervention jederzeit abbrechen können, wenn sie das Programm als nicht hilfreich oder vielleicht sogar schädlich empfinden.

Die Module in *Optimune* umfassen sowohl psychoedukative Inhalte als auch KVT-basierte Übungen. Angewandte evidenzbasierte Techniken zur Verhaltensänderung sind u. a. Zielsetzung, Handlungsplanung, mentale Imaginationsübungen, Fallbeispiele und positive Selbstaussagen. Insgesamt werden 16 Module angeboten, die sich in vier Inhaltsbereiche gruppieren lassen: Psychisches Wohlbefinden, Ernährung, körperliche Aktivität und Schlaf. Im Folgenden soll auf den Inhalt dieser vier Interventionsbereiche sowie auf das Einführungsmodul eingegangen werden.

Einführung

Das Einführungsmodul gibt den Patientinnen Informationen über das Ziel und den zeitlichen Rahmen der Intervention. Es wird ein erster Überblick über die Rolle des Immunsystems bei Brustkrebs geschaffen und auf das aktuelle emotionale Wohlbefinden der Frauen eingegangen. Neben möglichen Symptomen von Stress, Depression und Angst werden dabei auch die Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten der Frauen erhoben. In einem „persönlichen Profil“ erhalten die Teilnehmerinnen eine Zusammenfassung ihrer Antworten und bekommen eine erste personalisierte Empfehlung in Bezug auf ihren Lebensstil. Zum Ende des Einführungsmoduls wird den Teilnehmerinnen der weitere Ablauf der

Intervention erläutert. Sie werden dazu ermutigt, jedes neue Modul abzuschließen, sobald es für sie aktiviert ist und zwischen den Sitzungen ausreichend Zeit einzuplanen, um an den vorgestellten Aufgaben und Übungen zu arbeiten. Schließlich werden sie darüber informiert, dass der Zugang zu der Intervention für einen Zeitraum von 12 Monaten gilt.

Psychisches Wohlbefinden

In diesem Bereich geht es um die Auswirkungen von positiven und negativen Emotionen auf Entzündungen und das Immunsystem. Es werden individuell zugeschnittene Übungen zum Abbau von Stress und zur Verbesserung des psychischen Wohlbefindens vorgestellt. Dazu gehören u. a. Achtsamkeitsübungen und mentale Imaginationsübungen, die in Form von Audio-Aufnahmen angeboten werden. Im Weiteren werden Konzepte und Techniken vorgestellt, die sich auf die Handlungsplanung, die Verhaltensaktivierung und die Befriedigung psychologischer Grundbedürfnisse beziehen. Ähnlich wie in den anderen Interventionsbereichen (mit Ausnahme des Einführungsmoduls), beginnt auch hier jedes Modul mit einer kurzen Wiederholung der Aufgaben, die im vorherigen Modul gestellt wurden.

Ernährung

Im Ernährungsmodul wird auf den Zusammenhang von Ernährung und Entzündungen eingegangen. Das Konzept der Stimuluskontrolle wird eingeführt und die Teilnehmerinnen werden dazu angehalten, die Verfügbarkeit von potenziell entzündungsfördernden Lebensmitteln (z. B. stark verarbeitete Lebensmittel, Chips, Pizza, Donuts, Kuchen, Limonade) im Haushalt zu reduzieren. Gleichzeitig werden die Frauen dazu ermutigt sich mit entzündungshemmenden Lebensmitteln (z. B. bestimmte Gemüse- und Obstsorten wie Heidelbeere, Himbeere, Brokkoli, Spinat, Avocado, Olivenöl, Kurkuma) einzudecken. Wie in allen anderen Modulen werden

evidenzbasierte Techniken zur Verhaltensänderung, wie Zielsetzung, Handlungsplanung und mentale Gegenüberstellung (von Vor- und Nachteilen, Hindernissen und Lösungen) eingesetzt.

Körperliche Aktivität

In diesem Bereich werden die Bewegungs- und Aktivitätsgewohnheiten der Teilnehmerinnen ermittelt. Es wird die Rolle von körperlicher Aktivität bei Entzündungen beschrieben und auf den aktuellen Stand der Forschung eingegangen. Im Fokus steht dabei, wie die wissenschaftlichen Erkenntnisse im Alltag konkret umgesetzt werden können. Die Teilnehmerinnen werden dazu ermutigt, sich realistische und erreichbare Bewegungsziele für die kommenden Wochen zu setzen. Optionale Erinnerungen in Form von E-Mails und SMS sollen zusätzliche Motivation schaffen, neue Bewegungsgewohnheiten langfristig aufrecht zu erhalten. Es werden Übungen zur mentalen Imagination und andere Techniken der Verhaltensänderung eingesetzt (z. B. Fallbeispiele, positive mentale Bilder und selbstmotivierende Aussagen, Handlungsplanung, Identifizierung von Hindernissen und Lösungen, Überprüfung von Wenn-Dann-Plänen).

Schlaf

In diesem Abschnitt werden die aktuellen Schlafgewohnheiten der Teilnehmerinnen erhoben, darunter auch die Schlafqualität, mögliche Einschlaf- oder Durchschlaf-Schwierigkeiten sowie eine dadurch bedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität. Es werden psychoedukative Inhalte über die Bedeutung von Schlaf für die Funktion des Immunsystems vermittelt. Außerdem werden evidenzbasierte Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie angeboten, die zur Überwindung und Vorbeugung von Schlafproblemen geeignet sind. Neben der Schlafhygiene wird auch auf die Etablierung eines regelmäßigen Schlaf-Wach-

Rhythmus eingegangen. In Abhängigkeit von den Bedürfnissen der Teilnehmerinnen, wird ihnen zum Abschluss ein individueller Plan mit Vorschlägen für gesunde Schlafgewohnheiten zur Verfügung gestellt

3.6 Messzeitpunkte und -instrumente

Messzeitpunkte

Die Daten der *Optimune*-Studie wurden zu Studienbeginn (T0, Baseline) sowie drei Monate (T1) und sechs Monate (T2) nach Randomisierung erhoben. Der Hauptmesszeitpunkt lag bei drei Monaten. Die Datenerhebung erfolgte zu allen Messzeitpunkten mittels Online-Fragebogen.

Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte waren die allgemeine Lebensqualität, gemessen mit dem Gesamtscore des *Fragebogens zur Lebensqualität der Weltgesundheitsorganisation (WHOQOL-BREF)* [45], die körperliche Bewegung, gemessen mit dem Gesamtscore des *Internationalen Fragebogens zur körperlichen Aktivität (IPAQ)* [46] und die Ernährungsgewohnheiten, gemessen mit dem Gesamtscore des *Fragebogens zur Ernährungsqualität (FQQ)*. Der Studienerfolg wurde a priori als Nachweis eines signifikanten Interventionseffekts auf mindestens einem dieser drei primären Endpunkte definiert [34]. Im Folgenden wird auf alle drei Endpunkte noch einmal im Detail eingegangen.

Der *WHOQOL-BREF* [45] ist ein gut validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, der eine kürzere Version des Originalinstruments darstellt. Der Fragebogen umfasst 26 Items auf einer 5-Punkte-Ratingskala und bildet den Skalenbereich von 26 bis 130 Punkten ab. Als Subskalen werden die körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und Umwelt erhoben.

Die Antwortmöglichkeiten reichen von 1 für "sehr unzufrieden" bis 5 für "sehr zufrieden" und beziehen sich auf die letzten zwei Wochen. Höhere Werte auf dem *WHOQOL-BREF* entsprechen einem höheren selbstberichteten Niveau der Lebensqualität.

Der *IPAQ kurz* [46] ist eine Kurzversion des Originalinstruments zur Erfassung der körperlichen Aktivität. Der Fragebogen umfasst 7 Items. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen 7 Tage. Es wird die Zeit in Minuten pro Woche erhoben, die im Sitzen und Gehen sowie in aerober und anaerober Aktivität verbracht wurde. Zur Auswertung werden drei Kategorien von körperlicher Aktivität vorgeschlagen: niedrig, moderat und hoch.

Während der *WHOQOL-BREF* und der *IPAQ* gut validierte Fragebogen sind, wurde der *FQQ* für diese Studie neu entwickelt, um die Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmerinnen zu erheben. Der Schwerpunkt lag dabei auf Lebensmitteln, die nach aktuellem Forschungsstand Entzündungen entweder fördern oder reduzieren können. Die Items des Fragebogens wurden auf Grundlage von Konsensdiskussionen unter den Mitgliedern des Forschungsteams entwickelt, von denen einige Personen auch an der Entwicklung von *Optimune* beteiligt waren.

Zwei Hauptkriterien mussten erfüllt sein, damit ein Item in den Fragebogen aufgenommen werden konnte: (a) Es musste Einigkeit darüber bestehen, dass das jeweilige Lebensmittel entsprechend der in *Optimune* vermittelten Inhalte und der aktuellen Evidenz als eindeutig gesund oder ungesund kategorisiert werden kann [47-49], und (b) das jeweilige Lebensmittel musste in Deutschland weit verbreitet und leicht erhältlich sein. Lebensmittel, bei denen nach aktuellem Forschungsstand

umstritten war, ob sie in Bezug auf Entzündungen als gesund oder ungesund anzusehen sind, wurden ausgeschlossen (z. B. Milchprodukte, Rotwein, Fleisch).

Kein anderer Fragebogen mit nachgewiesener Validität erfüllte diese Kriterien oder war im Rahmen der Studie aufgrund von Umfang oder Art der Erhebung einsetzbar. Daher kam das Forschungsteam nach der Durchsicht möglicher Alternativen zu dem Entschluss, den *FQQ* trotz möglicher Limitationen einzusetzen. Die vorliegende Studie stellt einen ersten Versuch dar, die Reliabilität und Validität des *FQQ* zu untersuchen. Die deutsche Version des *FQQ* ist auf Anfrage bei den Autoren erhältlich und kann von anderen frei verwendet werden.

Der *FQQ* enthält zwei 10 Item-Subskalen: (1) gesunde Lebensmittel und (2) ungesunde Lebensmittel. Die Teilnehmerinnen können auf einer 4-Punkte-Likert-Skala angeben, wie oft sie jedes der 20 Items, die in pseudo-zufälliger Reihenfolge präsentiert werden, normalerweise essen. Die Antwortmöglichkeiten sind (0) sehr selten, (1) eher selten, (2) eher oft und (3) sehr oft.

Die 10 Items, aus denen sich die Subskala „gesunde Lebensmittel“ zusammensetzt, sind: (1) Kerne und Samen (z. B. Sesam, Leinsamen, Pinien- und Sonnenblumenkerne), (2) Kernobst (z. B. Apfel, Birne, Quitte), (3) Steinobst (z. B. Aprikose, Pfirsich, Kirsche, Olive, Pflaume), (4) Beeren (z. B. Himbeere, Brombeere, Heidelbeere, Johannisbeere), (5) Fruchtgemüse (z. B. Gurke, Zucchini, Tomate, Paprika), (6) Zwiebelgemüse (z. B. Zwiebel, Knoblauch, Lauch), (7) getrocknete oder frische Kräuter (z. B. Petersilie, Koriander, Rosmarin, Thymian, Dill), (8) frische oder pulverisierte Gewürze (z. B. Pfeffer, Zimt, Ingwer, Kurkuma, Kreuzkümmel), (9) Olivenöl, (10) fetter Fisch (z. B. Hering, Sprotte, Lachs, Makrele, Thunfisch).

Die 10 Items, aus denen sich die Subskala „ungesunde Lebensmittel“ zusammensetzt, sind: (1) Weißbrot oder Weißmehlbrötchen, (2) Kekse oder Plätzchen, (3) Gebäck oder süßes Gebäck (z. B. Muffins, Mohnschnecken, Mandelhörnchen), (4) Vollmilchschokolade oder Schokoriegel, (5) Süßigkeiten oder Bonbons (z. B. Gummibärchen, Lakritz, Marshmallows), (6) verarbeitete oder abgepackte Lebensmittel (z. B. Fertigsuppen, Konserven), (7) Hamburger oder Cheeseburger, (8) Nudelgerichte aus Weißmehl, (9) Pommes oder Chips, (10) gesüßte Getränke (z. B. Limonade, Cola, gesüßte Fruchtschorlen).

Neben der Berechnung der beiden Subskalen kann ein Gesamt-FQQ-Score gebildet werden, der den primären Endpunkt in dieser Studie darstellt. Für den FQQ-Gesamtscore werden alle Items der Subskala „ungesunde Lebensmittel“ umgekehrt gewertet, so dass höhere Werte einen höheren Konsum von gesunden und einen geringeren Konsum von ungesunden Lebensmitteln bedeuten.

Sekundäre Endpunkte

Neben den drei primären Endpunkten wurden mehrere sekundäre Endpunkte erhoben, darunter krebsbedingte Fatigue (*Brief Fatigue Inventory, BFI-9*) [50, 51], krebsbedingte emotionale Belastung (*Impact of Event Scale-Revised, IES-R*) [52], Depression (*Patient Health Questionnaire, PHQ-9*) [53], Angst (*Generalized Anxiety Disorder, GAD-7*) [54], Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung (*Fear of Progression questionnaire, PA-F12*) [55], Schlafprobleme (*Insomnia Severity Index, ISI*) [56], subjektiver Nutzen des Programmes (*Net promoter score, NPS*) [57] und Items zur Beurteilung möglicher negativer Effekte des Programmes (*Inventar zur Erfassung negativer Effekte von Psychotherapie, INEP-ON*) [58]. Zusätzlich wurde das Auftreten von Atemwegsinfektionen und ungeplanten Arztbesuchen erhoben.

3.8 Datenanalyse

Wie im Studienprotokoll beschrieben [34], wurde eine a priori Power-Analyse mit g*power (Version 3.1.9.2) [59] durchgeführt. Diese zeigte, dass eine Gesamtstichprobengröße von $N = 346$ Teilnehmerinnen erforderlich wäre, um einen kleinen bis mittleren Effekt (*Cohen's d* = 0,35) mit einer Power von 0,80 und einem Alpha-Niveau von 0,0167 (Bonferroni-Anpassung wegen der drei primären Endpunkte) nachzuweisen. Die erwartete Effektgröße von $d = 0,35$ wurde aufgrund früherer Übersichtsarbeiten zu psychosozialen Outcomes bei Krebspatient*innen als realistisch angesehen [60-62]. Daher ergab sich das Ziel, $n = 180$ Teilnehmerinnen pro Gruppe zu rekrutieren.

Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation auf Basis der soziodemografischen Daten und der verfügbaren Outcomes ersetzt. *ITT-Analysen (Intention to treat)* wurden mit den Daten aller randomisierten Teilnehmerinnen durchgeführt. Für die *PP-Analysen (Per protocol)* wurden die Daten derjenigen Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe verwendet, die die Intervention für mindestens 60 Minuten bei mindestens vier verschiedenen Gelegenheiten genutzt hatten. *Kovarianzanalysen (ANCOVA)* wurden für die primären Outcomes durchgeführt, um auf Unterschiede zwischen den Gruppen zum Messzeitpunkt nach drei Monaten zu testen. Für die Analysen der primären Outcomes wurde eine *Bonferroni-Adjustierung* angewandt ($p < 0,05/3 = p < 0,017$) [63]. Für alle anderen Analysen wurde ein p-Level von 0,05 verwendet. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die primären Endpunkte unter Verwendung eines konservativen Ansatzes der multiplen Imputation durchgeführt. Um potenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu ermitteln, wurden Korrelationskoeffizienten zwischen der Nutzung der Intervention und der Prä-

Post-Veränderung der primären Ergebnisvariablen untersucht. Statistische Analysen wurden mit R-Studio 1.3, BlueSky Statistics 7.0 und mit STATA-SE Version 16 durchgeführt.

4 Ergebnisse

In diesem Abschnitt wird auf die Teilnehmercharakteristika und den Ablauf der Studie eingegangen. Es werden die primären und sekundären Ergebnisse der Studie beschrieben und die psychometrischen Eigenschaften des neu entwickelten Ernährungsfragebogens dargestellt. Außerdem wird auf die Stabilität der Effekte und die explorativen Analysen eingegangen. Darüber hinaus wird über die negativen Effekte und den subjektiven Nutzen der Intervention berichtet und schließlich die Dosis-Wirkungs-Beziehung erläutert.

4.1 Soziodemografie und Ablauf

Die Teilnehmerinnen der *Optimune*-Studie wurden zwischen Oktober 2018 und April 2020 rekrutiert. Insgesamt wurden $N = 363$ Teilnehmerinnen in die Studie eingeschlossen und den Untersuchungsbedingungen randomisiert zugewiesen. Die Verteilung lag bei $n = 181$ Teilnehmerinnen in der Interventionsgruppe und $n = 182$ Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe. Die *Drop-out*-Rate nach drei Monaten betrug 16 % in der Gesamtstichprobe, darunter 22 % in der Interventionsgruppe und 9 % in der Kontrollgruppe (siehe **Abbildung 1**).

Die an der Studie teilnehmenden Frauen waren im Durchschnitt 50 Jahre alt und wiesen ein relativ hohes Bildungsniveau auf, darunter 42 % einen Hochschulabschluss. Die Mehrheit (70 %) der Teilnehmerinnen arbeitete Vollzeit (31 %) oder Teilzeit (39 %) und die meisten Frauen waren verheiratet (69 %) oder in einer Beziehung (14 %). Eine Minderheit der Frauen (29 %) befand sich zu Beginn der Studie in Psychotherapie. Die typische Teilnehmerin war folglich eine 50-jährige, gut gebildete, verheiratete Frau, die sich nicht in Psychotherapie befand und in den letzten drei Monaten kein Tumorrezidiv erlebt hat. Die demographischen und

klinischen Merkmale der Studienteilnehmerinnen haben sich zu Studienbeginn zwischen den Gruppen nicht unterschieden, was auf eine erfolgreiche Randomisierung hindeutet. Die Teilnehmercharakteristika können **Tabelle 1** entnommen werden.

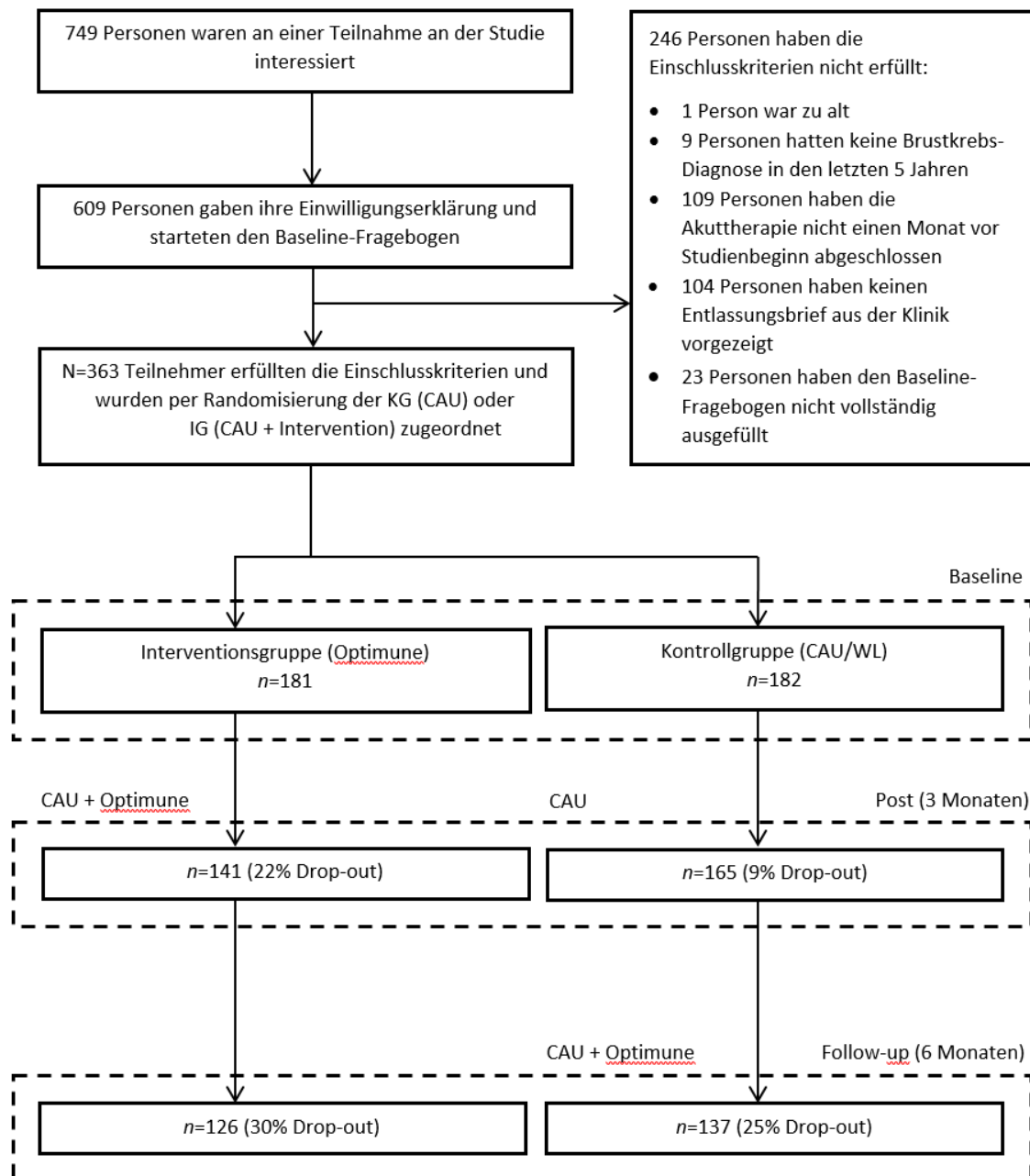


Abbildung 1: Study flowchart

Quelle: In Anlehnung an Holtdirk et al. (2021) [96]

Tabelle 1: Demographische Charakteristika (Baseline)

	IG <i>n</i> = 181	KG <i>n</i> = 182	Gesamt <i>N</i> = 363
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	50.07 (8.51)	49.8 (7.98)	49.93 (8.24)
Bildung (höchster Abschluss)			
Hauptschule	2	7	9
Realschule (Mittlere Reife)	32	32	64
Fachhochschulreife	19	17	36
Gymnasium (Abitur)	14	14	28
Berufsausbildung	30	24	54
Hochschulabschluss	76	76	152
sonstiger Bildungsabschluss	8	12	20
Status der Erwerbstätigkeit			
erwerbstätig (Vollzeit)	53	61	114
erwerbstätig (Teilzeit)	76	64	140
arbeitslos	37	35	72
Sonstiges	15	22	37
Familienstand			
verheiratet	127	122	249
verheiratet (getrennt lebend)	6	7	13
ledig	9	14	23
Partnerschaft	25	27	52
geschieden	11	10	21
verwitwet	3	2	5
Rückfall (in den letzten 3 Monaten)			
keiner	165	164	329
1	12	17	29
>1	4	1	5
Atemwegsinfektion (in den letzten 3 Monaten)			
keine	109	107	216
≥ 1	72	75	147
Ungeplanter Arztbesuch (in den letzten 3 Monaten)			
keiner	79	83	162
≥ 1	102	99	100

IG: Interventionsgruppe, KG: Kontrollgruppe, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: In Anlehnung an Holtdirk et al. (2021) [96]

4.2 Psychometrische Eigenschaften des FQQ

Da es sich bei dem *Food Quality Questionnaire* um einen für diese Studie neu entwickelten Ernährungsfragebogen handelt, wird vor der Darstellung der primären Ergebnisse zunächst auf die psychometrischen Eigenschaften des Fragebogens eingegangen.

Die interne Konsistenz des Ernährungsfragebogens (*Cronbachs Alpha* = 0,81) sowie der beiden Subskalen „gesunde Lebensmittel“ (*Alpha* = 0,75) und „ungesunde Lebensmittel“ (*Alpha* = 0,80) war akzeptabel bis gut. Eine moderate inverse Korrelation zwischen den beiden Subskalen deutet darauf hin, dass Teilnehmerinnen, die zu gesunden Lebensmitteln neigen, erwartungsgemäß auch seltener ungesunde Lebensmittel konsumieren ($r = -0,32$, $p < 0,001$).

In einer Hauptkomponentenanalyse (*Principal Component Analysis, PCA*) mit *Varimax-Rotation*, die für solche explorativen Analysen empfohlen wird [64], konnten vier Faktoren unterschieden werden: (1) Gemüse und fetter Fisch (7 Items), (2) Süßigkeiten (4 Items), (3) Fast Food (6 Items) sowie (4) Obst und Beeren (3 Items). Nach Eingabe dieser Variablen in eine *PCA* zweiter Ordnung mit *Varimax-Rotation*, ergab sich eine klare Zwei-Faktoren-Lösung mit (1) „gesunden Lebensmitteln“ (Gemüse und fetter Fisch; Obst und Beeren) und (2) „ungesunden Lebensmitteln“ (Süßigkeiten; Fast Food).

Die *FQQ*-Gesamtskala (20 Items) und die beiden Subskalen (je 10 Items) waren annähernd normalverteilt, ohne problematische Schiefe oder Kurtosis (Werte im Bereich von -0,44 bis 0,76). Zusammenfassend konnte der *FQQ* angesichts der hohen internen Konsistenz, der plausiblen inversen Korrelation zwischen den Subskalen, der interpretierbaren Faktorenstruktur und der Normalverteilung als

akzeptables Ergebnismaß für die nachfolgend berichteten Analysen angesehen werden.

4.3 Primäre Ergebnisse

Die primären Endpunkte der *Optimune*-Studie waren Lebensqualität, körperliche Bewegung und Ernährungsgewohnheiten.

Im Rahmen der *ITT-Analysen* konnten signifikante Interventionseffekte auf zwei der drei primären Endpunkte zum Messzeitpunkt nach drei Monaten gezeigt werden. So ergaben sich signifikante Effekte im Bereich der Lebensqualität (95 % KI: 0,07-0,48) und der Ernährungsgewohnheiten (95 % KI: 0,15-0,56). Der dritte primäre Endpunkt, körperliche Bewegung, erreichte keine Signifikanz (95 % KI: 0,10-0,51). Die Effektgrößen zwischen den Gruppen reichten von 0,27 bis 0,36 (*Cohen's d*), entsprechend einer *Number Needed to Treat (NNT)* von 6,58 bis 5,00 [65] (siehe **Tabelle 2** und **Abbildung 3** im Anhang).

Im Rahmen der *PP-Analysen* wurden die Interventionseffekte der Teilnehmerinnen untersucht, die sich ausreichend lange mit dem Programm beschäftigt hatten, was a priori als mindestens 60 Minuten bei mindestens vier verschiedenen Sitzungen definiert wurde [34]. Von den 181 Teilnehmerinnen, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erfüllten 16,6 % ($n = 30$) dieses Kriterium nicht, was eine *PP*-Stichprobengröße der Interventionsgruppe von $n = 151$ ergab. Signifikante Interventionseffekte wurden in den *PP-Analysen* in Bezug auf die Lebensqualität und die Ernährungsgewohnheiten beobachtet (siehe **Tabelle 3**).

Tabelle 2: ITT-Analysen der primären Endpunkte

		Pre (T0)		Post (T1)		Effektstärke Pre-Post		Effektstärke Post	
		Baseline		3 Monate		Je Gruppe		Zwischen Gruppen	
		M	SD	M	SD	Cohen's d (95 % KI)		Cohen's d (95 % KI)	
WHOQOL-BREF gesamt	IG	66,11	14,22	69,44	13,63	0,24 (0,03-0,45)		0,27 (0,07-0,48)	
	KG	65,05	12,86	65,70	13,56	0,05 (-0,16-0,25)			
WHOQOL-BREF physisch	IG	64,88	17,31	71,69	14,14	0,43 (0,22-0,64)		0,31 (0,10-0,52)	
	KG	63,76	18,28	66,81	17,11	0,17 (-0,03-0,38)			
WHOQOL-BREF psychologisch	IG	61,48	16,32	68,24	13,79	0,45 (0,24-0,66)		0,42 (0,21-0,63)	
	KG	59,96	16,84	62,07	15,67	0,13 (-0,08-0,34)			
WHOQOL-BREF sozial	IG	62,50	20,73	60,48	19,24	-0,10 (-0,31-0,11)		-0,04 (-0,25-0,16)	
	KG	62,05	18,80	61,25	18,30	-0,04 (-0,25-0,16)			
WHOQOL-BREF Umwelt	IG	75,67	14,26	77,01	12,96	0,10 (-0,11-0,30)		0,22 (0,01-0,43)	
	KG	74,84	13,04	74,17	12,99	-0,05 (-0,26-0,15)			
IPAQ gesamt MET	IG	3749	2867	3967	2456	0,08 (-0,12-0,29)		0,30 (0,10-0,51)	
	KG	3223	2437	3198	2580	-0,01 (-0,22-0,20)			
IPAQ anaerob MET	IG	1047	1267	1049	919	0,00 (-0,20-0,21)		0,12 (-0,09-0,33)	
	KG	1081	1321	931	1044	-0,13 (-0,33-0,08)			
IPAQ aerob MET	IG	997	1164	1314	1372	0,25 (0,04-0,46)		0,32 (0,11-0,53)	
	KG	854	1119	900	1203	0,04 (-0,17-0,25)			
IPAQ Gehen MET	IG	1545	1433	1577	1197	0,02 (-0,18-0,23)		0,23 (0,02-0,44)	
	KG	1282	1411	1296	1240	0,01 (-0,19-0,22)			
IPAQ Sitzen MET	IG	2502	1166	2378	1041	0,11 (-0,09-0,32)		0,22 (0,01-0,43)	
	KG	2613	1190	2621	1155	0,01 (-0,20-0,21)			
FQQ gesamt	IG	2,09	0,38	2,15	0,30	0,17 (-0,03-0,38)		0,36 (0,15-0,56)	
	KG	2,08	0,38	2,04	0,33	-0,10 (-0,31-0,10)			
FQQ gesund	IG	1,86	0,47	2,01	0,45	0,33 (0,12-0,54)		0,36 (0,15-0,56)	
	KG	1,83	0,48	1,84	0,49	0,02 (-0,18-0,23)			
FQQ ungesund	IG	0,67	0,46	0,56	0,39	0,26 (0,05-0,47)		0,13 (0,08-0,33)	
	KG	0,68	0,45	0,61	0,40	0,16 (-0,05-0,37)			

Ergebnisse der ITT-Analysen der primären Endpunkte. WHOQOL-BREF (World Health Organisation Quality of Life questionnaire), IPAQ (International Physical Activity questionnaire), anaerob (Zeit in anaerob, anstrengender Aktivität), aerob (Zeit in aerob Aktivität), Gehen (Zeit, die im Gehen verbracht wird), Sitzen (Zeit, die im Sitzen verbracht wird), MET (metabolic equivalent task, in Minuten pro Woche), IG (Interventionsgruppe), KG (Kontrollgruppe), *M* (Mittelwert), *SD* (Standardabweichung), *KI* (Konfidenzintervall), Pre (Baseline-Zeitpunkt, vor Start der Intervention, T0), Post (3 Monate nach Start der Intervention, T1). **Quelle:** In Anlehnung an Holtdirk et al. (2021) [96]

Tabelle 3: PP-Analysen der primären Endpunkte

		Pre (T0)		Post (T1)		Effektstärke Pre-Post		Effektstärke Post	
		Baseline		3 Monate		Je Gruppe		Zwischen Gruppen	
		M	SD	M	SD	Cohen's d (95 % KI)		Cohen's d (95 % KI)	
WHOQOL-BREF gesamt	IG	67,02	14,16	70,38	13,84	0,24 (0,01-0,47)		0,34 (0,12-0,56)	
	KG	65,05	12,86	65,71	13,57	0,05 (-0,16-0,26)			
WHOQOL-BREF physisch	IG	65,62	17,47	72,38	14,60	0,42 (0,19-0,65)		0,34 (0,12-0,56)	
	KG	63,76	18,28	66,93	17,15	0,18 (-0,03-0,38)			
WHOQOL-BREF psychologisch	IG	62,47	16,09	69,20	14,70	0,44 (0,21-0,67)		0,45 (0,23-0,66)	
	KG	59,96	16,84	62,38	15,77	0,15 (-0,06-0,35)			
WHOQOL-BREF sozial	IG	63,03	20,34	63,63	19,34	0,03 (-0,20-0,26)		0,09 (-0,13-0,30)	
	KG	62,05	18,80	62,00	17,91	0,00 (-0,21-0,20)			
WHOQOL-BREF Umwelt	IG	76,76	14,10	79,10	13,28	0,17 (-0,06-0,40)		0,32 (0,10-0,54)	
	KG	74,84	13,04	74,90	13,10	0,00 (-0,20-0,21)			
IPAQ gesamt MET	IG	3777	2948	3992	2570	0,08 (-0,15-0,30)		0,31 (0,10-0,53)	
IPAQ anaerob MET	KG	3304	2616	3180	2584	-0,05 (-0,25-0,16)			
	IG	1085	1286	1061	967	-0,02 (-0,25-0,20)		0,13 (-0,08-0,35)	
IPAQ aerob MET	KG	1079	1320	925	1044	-0,13 (-0,33-0,08)			
	IG	1074	1232	1321	1479	0,18 (-0,04-0,41)		0,31 (0,10-0,53)	
IPAQ Gehen MET	KG	853	1119	903	1206	0,04 (-0,16-0,25)			
	IG	1507	1367	1575	1270	0,05 (-0,17-0,28)		0,22 (0,01-0,44)	
IPAQ Sitzen MET	KG	1129	1044	1295	1227	0,15 (-0,06-0,35)			
	IG	2450	1191	2376	1084	0,07 (-0,16-0,29)		0,22 (0,00-0,43)	
FQQ gesamt	KG	2614	1190	2618	1153	0,00 (-0,20-0,21)			
	IG	2,10	0,39	2,17	0,31	0,20 (-0,03-0,42)		0,39 (0,17-0,61)	
FQQ gesund	KG	2,08	0,38	2,04	0,33	-0,10 (-0,31-0,11)			
	IG	1,88	0,47	2,03	0,46	0,31 (0,08-0,54)		0,38 (0,17-0,60)	
FQQ ungesund	KG	1,83	0,48	1,84	0,49	0,02 (-0,18-0,23)			
	IG	0,69	0,47	0,56	0,39	0,30 (0,08-0,53-)		0,14 (-0,08-0,35)	
	KG	0,68	0,45	0,61	0,40	0,16 (-0,04-0,37)			

Ergebnisse der PP-Analysen der primären Endpunkte. WHOQOL-BREF (World Health Organisation Quality of Life questionnaire), IPAQ (International Physical Activity questionnaire), anaerob (Zeit in anaerob, anstrengender Aktivität), aerob (Zeit in aerob Aktivität), Gehen (Zeit, die im Gehen verbracht wird), Sitzen (Zeit, die im Sitzen verbracht wird), MET (metabolic equivalent task, in Minuten pro Woche), IG (Interventionsgruppe), KG (Kontrollgruppe), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), KI (Konfidenzintervall), Pre (Baseline-Zeitpunkt, vor Start der Intervention, T0), Post (3 Monate nach Start der Intervention, T1).

Im Rahmen der Subskalen-Analysen des primären Endpunktes Lebensqualität wurde der stärkste Effekt für die „psychische Lebensqualität“ ($d = 0,42$) festgestellt. Ein etwas schwächerer, aber ebenfalls statistisch signifikanter Effekt wurde für die Subskala „physische Lebensqualität“ ($d = 0,31$) beobachtet. Im Gegensatz dazu waren die Interventionseffekte auf den Subskalen „soziale Beziehungen“ und „Umwelt“ geringer ausgeprägt und nicht statistisch signifikant (siehe **Tabelle 2**).

Im Hinblick auf den zweiten primären Endpunkt, die Ernährungsgewohnheiten, konnten die stärksten Interventionseffekte auf der Subskala der „gesunden Lebensmittel“ ($d = 0,36$) beobachtet werden. D. h., die Teilnehmerinnen in der Interventionsgruppe gaben an, mehr gesunde Lebensmittel wie Gemüse, Obst und fettreichen Fisch zu essen. Die Tendenz den Konsum von ungesunden Nahrungsmitteln, wie stark zuckerhaltigen und industriell verarbeiteten Lebensmitteln, zu reduzieren, war aber weniger ausgeprägt und nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der körperlichen Bewegung, dem dritten primären Endpunkt der *Optimune*-Studie, konnten die stärksten Interventionseffekte auf der Subskala der „aeroben Aktivität“ ($d = 0,32$) beobachtet werden. Die Interventionseffekte auf den Domänen „anaerobe Aktivität“, „Gehen“ und „Sitzen“ waren geringer ausgeprägt und nicht statistisch signifikant. **Tabelle 2** zeigt eine Zusammenfassung der Subskalenanalysen der primären Ergebnismaße.

4.4 Sekundäre Ergebnisse

Wie in **Tabelle 4** dargestellt, wurden in den *ITT-Analysen* signifikante Interventionseffekte für vier der sechs sekundären Endpunkte beobachtet: Depression, Schlafprobleme, krebsbedingte Fatigue und Angst. Die Effektgrößen zwischen den Gruppen reichten von $d = 0,29$ für Depression, $d = 0,28$ für Schlafprobleme, $d = 0,23$ für krebsbedingte Fatigue und $d = 0,09$ für Angst. Dagegen waren die Interventionseffekte für krebsbedingten emotionalen Stress (95 % KI: -0,20-0,22) und Angst vor Tumorprogression (95 % KI: -0,11-0,30) nicht signifikant.

Die *PP-Analysen* ergaben ein sehr ähnliches Ergebnismuster (siehe **Tabelle 5**), mit signifikanten Effekten auf fünf der sechs Ergebnisskalen. Das heißt, es wurden signifikante Effekte für Depression, Schlafprobleme, krebsbedingte Fatigue, krebsbedingten emotionalen Stress und Angst vor Tumorprogression beobachtet. Der Effekt auf allgemeine Angstsymptome erreichte keine Signifikanz (95 % KI: -0,09-0,34).

Tabelle 4: ITT-Analysen der sekundären Endpunkte

		Pre (T0)		Post (T1)		Effektstärke Pre-Post		Effektstärke Post	
		Baseline		3 Monate		Je Gruppe		Zwischen Gruppen	
		M	SD	M	SD	Cohen's <i>d</i> (95 % KI)		Cohen's <i>d</i> (95 % KI)	
ISI	IG	12,08	6,04	10,22	5,72	0,32 (0,11-0,52)		0,28 (0,07-0,48)	
	KG	12,08	5,72	11,78	5,59	0,05 (-0,15-0,26)			
BFI	IG	4,41	2,28	4,09	2,16	0,14 (-0,06-0,35)		0,23 (0,02-0,44)	
	KG	4,71	2,24	4,61	2,28	0,04 (-0,16-0,25)			
IES-R	IG	1,73	0,93	1,46	0,86	0,31 (0,10-0,51)		0,01 (-0,20-0,22)	
	KG	1,59	1,01	1,45	0,94	0,14 (-0,06-0,35)			
PHQ-9	IG	8,82	4,91	7,06	4,23	0,39 (0,18-0,59)		0,29 (0,09-0,50)	
	KG	9,30	5,05	8,38	4,77	0,19 (-0,02-0,39)			
GAD-7	IG	7,97	4,80	6,83	4,02	0,26 (0,05-0,46)		0,09 (-0,12-0,29)	
	KG	7,62	4,69	7,20	4,39	0,09 (-0,11-0,30)			
PA-F12	IG	36,23	9,32	34,07	9,09	0,24 (0,03-0,44)		0,10 (-0,11-0,30)	
	KG	35,87	9,53	34,98	9,75	0,09 (-0,11-0,30)			

Ergebnisse der ITT-Analysen der sekundären Endpunkte: ISI (Insomnia Severity Index), BFI (Brief Fatigue Inventory, cancer-specific), IES-R (Intrusion scale of the Impact of Event Scale Revised), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), GAD-7 (General Anxiety Disorder-7), PA-F12 (Fear of Progression), IG (Interventionsgruppe), KG (Kontrollgruppe), M (Mittelwert), SD (Standardabweichung), KI (Konfidenzintervall), Pre (Baseline-Zeitpunkt, vor Start der Intervention, T0), Post (3 Monate nach Start der Intervention, T1). **Quelle:** In Anlehnung an Holtdirk et al. (2021) [96]

Tabelle 5: PP-Analysen der sekundären Endpunkte

		Pre (T0)		Post (T1)		Effektstärke Pre-Post		Effektstärke Post	
		Baseline		3 Monate		Je Gruppe		Zwischen Gruppen	
		M	SD	M	SD	Cohen's <i>d</i> (95 % KI)		Cohen's <i>d</i> (95 % KI)	
ISI	IG	11,76	6,00	9,74	5,72	0,34 (0,12-0,57)		0,36 (0,14-0,58)	
	KG	12,08	5,72	11,77	5,58	0,05 (-0,15-0,26)			
BFI	IG	4,31	2,30	3,97	2,18	0,16 (-0,07-0,38)		0,29 (0,07-0,50)	
	KG	4,71	2,24	4,60	2,28	0,05 (-0,16-0,25)			
IES-R	IG	1,68	0,92	1,40	0,86	0,32 (0,09-0,55)		0,05 (-0,17-0,27)	
	KG	1,59	1,01	1,45	0,94	0,14 (-0,06-0,35)			
PHQ-9	IG	8,66	4,96	6,82	4,34	0,40 (0,17-0,62)		0,34 (0,12-0,56)	
	KG	9,30	5,05	8,37	4,78	0,19 (-0,02-0,39)			
GAD-7	IG	7,67	4,66	6,68	4,09	0,23 (0,00-0,45)		0,12 (-0,09-0,34)	
	KG	7,62	4,69	7,21	4,40	0,09 (-0,12-0,30)			
PA-F12	IG	35,96	9,15	33,73	9,17	0,24 (0,02-0,47)		0,14 (-0,08-0,35)	
	KG	35,87	9,53	35,03	9,75	0,09 (-0,12-0,29)			

Ergebnisse der PP-Analysen der sekundären Endpunkte. ISI (Insomnia Severity Index), BFI (Brief Fatigue Inventory, cancer-specific), IES-R (Intrusion scale of the Impact of Event Scale Revised), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), GAD-7 (General Anxiety Disorder-7), PA-F12 (Fear of Progression), IG (Interventionsgruppe), KG (Kontrollgruppe), *M* (Mittelwert), *SD* (Standardabweichung), KI (Konfidenzintervall), Pre (Baseline-Zeitpunkt, vor Start der Intervention, T0), Post (3 Monate nach Start der Intervention, T1).

4.5 Stabilität der Effekte

Die Stabilität der Interventionseffekte wurde unter Verwendung der Daten aus den *ITT-Analysen* untersucht. Im Fokus standen dabei Veränderungen in der Interventionsgruppe zwischen drei und sechs Monaten. Da die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe nach drei Monaten auch Zugang zu der Online-Intervention erhielten, wurden ihre Daten separat untersucht.

Die Mehrheit der Effekte unter den Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe blieb im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten stabil oder verbesserte sich weiter (siehe **Tabelle 6** im Anhang). So gab es stabile Effekte in Bezug auf die Lebensqualität (auf der Gesamtskala sowie auf den Subskalen „psychische Lebensqualität“, „physische Lebensqualität“ und „Umwelt“), körperliche Bewegung (auf den Subskalen „anaerob“, „Gehen“ und „Sitzen“), Ernährung (auf den Subskalen „gesunde Lebensmittel“ und „ungesunde Lebensmittel“), krebisbedingte emotionale Belastung und Depressionen. Weitere Verbesserungen der Effekte zwischen drei und sechs Monaten zeigten sich hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten (auf der Gesamtskala), der allgemeinen Angstsymptome, der Angst vor Tumorprogression und der Schlafprobleme. Eine Verschlechterung der Effekte wurde im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nur im Bereich der körperlichen Aktivität (auf der Gesamtskala sowie auf der Subskala „aerob“) beobachtet.

Unter den Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe, die nach drei Monaten Zugang zu der Online-Intervention erhielten, konnten signifikante Verbesserungen auf folgenden Skalen beobachtet werden: Lebensqualität (auf der Gesamtskala sowie auf den Subskalen „physische Lebensqualität“, „psychische Lebensqualität“ und „Umwelt“), Ernährung (auf der Gesamtskala sowie auf beiden Subskalen

„gesunde Lebensmittel“ und „ungesunde Lebensmittel“), Schlafprobleme, Fatigue, krebisbedingte emotionale Belastung, Depressionen, allgemeine Angstsymptome und Angst vor dem Fortschreiten der Krebserkrankung. Im Bereich der körperlichen Aktivität wurden keine signifikanten Verbesserungen erzielt. Hier blieb das Niveau der Bewegung während des untersuchten Zeitraums stabil (siehe **Tabelle 6** im Anhang).

4.6 Explorative Analysen

Im Folgenden wird auf explorative Analysen von Variablen eingegangen, die auf eine Veränderung der immunologischen Funktion hindeuten können, wie z. B. das Auftreten von Atemwegsinfektionen und ungeplanten Arztbesuchen. Außerdem wird beleuchtet, ob eine begleitende Psychotherapie die Effekte der Online-Intervention auf die drei primären Endpunkte beeinflusst hat.

Bei Studienbeginn unterschied sich der Anteil der Teilnehmerinnen, die von mindestens einer Episode einer Atemwegsinfektion, Erkältung oder Grippe berichteten, nicht zwischen der Kontrollgruppe (41 %) und der Interventionsgruppe (40 %), $\chi^2(1) = 0,77$, $p = 0,83$. Nach drei Monaten berichteten 38 % der Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe und 48 % der Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe mindestens eine solche Episode, wobei es sich dabei um keinen statistisch signifikanten Unterschied handelte, $\chi^2(1) = 3,28$, $p = 0,08$. Zudem unterschied sich zu Studienbeginn der Anteil der Teilnehmerinnen, die von mindestens einem ungeplanten Arztbesuch berichteten, nicht zwischen der Interventionsgruppe (56 %) und der Kontrollgruppe (54 %), $\chi^2(1) = 0,14$, $p = 0,75$. Nach drei Monaten berichteten jedoch 43 % der Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe gegenüber 56 % der Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe über

mindestens einen ungeplanten Arztbesuch, was einen signifikanten Unterschied darstellte, $\chi^2(1) = 5,30, p = 0,02$.

Im Rahmen der explorativen Analysen wurde auch untersucht, ob eine begleitende Psychotherapie als Moderator des Interventionseffektes gewirkt hat. Die Kovarianzanalysen ergaben jedoch auf keinem der drei primären Endpunkte einen signifikanten Interaktionseffekt. Es konnte aber beobachtet werden, dass der Psychotherapiestatus die Lebensqualität nach drei Monaten vorhersagte ($p = 0,03$). So zeigte eine Untersuchung der Mittelwerte und Regressionskoeffizienten, dass die Teilnehmerinnen, die zu Beginn der Studie in Psychotherapie waren, eine geringere Verbesserung der Lebensqualität erfuhren als die Patientinnen, die nicht in Psychotherapie waren.

4.7 Negative Effekte und subjektiver Nutzen der Intervention

Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe wurden gefragt, ob sie im Zusammenhang mit der Nutzung von *Optimune* negative oder unerwünschte Ereignisse erfahren hatten. Von den 140 Frauen, die auf diese Frage antworteten, gaben 126 Frauen (90 %) an, dass dies nicht der Fall sei. Die 14 Teilnehmerinnen (10 %), die von negativen Ereignissen berichteten, wurden gebeten, diese näher zu beschreiben. Zwei Teilnehmerinnen gaben an, dass sie sich unter Druck gesetzt gefühlt hatten, die Übungen in *Optimune* zu machen. Eine andere Teilnehmerin sagte, dass sie bereits mit vielen Techniken der Verhaltensänderung vertraut war, die ihr in der Online-Intervention daher nicht besonders relevant erschienen. Mehrere Teilnehmerinnen berichteten von einem erhöhten Leidensdruck, weil der Inhalt der Online-Intervention sie an die Krebsdiagnose erinnerte. In einem weiteren Fall kam es zu einer unbeabsichtigten Reduktion des Körpergewichts, die eine Teilnehmerin darauf zurückführte, weniger Fleisch, Süßigkeiten, Säfte und Chips

gegessen zu haben. Schließlich gab eine Teilnehmerin an, dass sie sich schuldig fühlte, weil sie in der Vergangenheit nicht genug für die Gesundheit ihres Immunsystems getan hatte, wobei sie dies als motivierenden und positiven Impuls für die Zukunft nutzen wollte.

Im Weiteren wurden die Teilnehmerinnen gefragt, ob sie negative oder unerwünschte Effekte erlebt hatten, die sie konkret auf die Nutzung von *Optimune* zurückführten. Von den 140 Frauen, die auf diese Frage antworteten, gaben 134 (96 %) an, dass dies nicht der Fall sei. Folgende negative Auswirkungen wurden direkt mit der Intervention in Verbindung gebracht: Das Gefühl, von den täglichen SMS genervt zu sein; das Gefühl, dass die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten nicht zur persönlichen Situation passen; das Gefühl, unter Druck gesetzt zu werden, die Übungen zu machen; das Gefühl, von den Email-Einladungen zu neuen Modulen genervt zu sein und das Gefühl, unter Druck gesetzt zu werden, den Konsum von Lebensmitteln wie Süßigkeiten, Säften oder Chips zu reduzieren. Keines der berichteten Ereignisse wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft. Die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe wurden nicht nach unerwünschten Ereignissen gefragt.

Hinsichtlich der subjektiven Nützlichkeit des Programmes wurden die Teilnehmerinnen gefragt, ob sie *Optimune* einer Freundin oder Kollegin weiterempfehlen würden (erhoben mittels *Net Promoter Score, NPR*) [57]. Die Antworten wurden auf einer 11-Punkte-Skala von 0 (überhaupt nicht wahrscheinlich) bis 10 (sehr wahrscheinlich) angegeben. Von den 134 Teilnehmerinnen, die auf dieses Item geantwortet haben, waren 9 % mit der Online-Intervention nicht zufrieden, 16 % waren einigermaßen zufrieden und 74 % waren

zufrieden bis sehr zufrieden. Der Mittelwert von 7,71 ($SD = 2,59$) deutet darauf hin, dass die Teilnehmerinnen das Programm eher weiterempfehlen würden.

4.8 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Im Durchschnitt nutzten die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe *Optimune* an 25,7 Tagen ($SD = 33,9$). Die Häufigkeit der Interventionsnutzung korrelierte jedoch nicht mit dem Ausmaß der Veränderung der primären Endpunkte zwischen Baseline und T1 (nach drei Monaten), $p > 0,2$.

5 Diskussion

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der *Optimune*-Studie zusammengefasst und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet. Es werden die Stärken und Schwächen der Studie herausgearbeitet und ein abschließendes Fazit hinsichtlich der untersuchten Fragestellung gebildet. Ein Ausblick in die Zukunft gibt Orientierung für weiteren Forschungsbedarf und die Implementierung von digitalen Anwendungen in die Versorgungsrealität.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Optimune führte zu signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität und der gesunden Ernährungsgewohnheiten der Patientinnen. Für die Verbesserung der körperlichen Bewegung konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. Da der Studienerfolg a priori als das Erreichen von Signifikanz bei mindestens einem der drei primären Endpunkte definiert wurde, lieferte diese Studie dennoch einen ersten Hinweis für die Wirksamkeit des Online-Interventionsprogrammes.

Darüber hinaus bot die Analyse der primären Ergebnis-Subskalen interessante Einblicke. Die Interventionseffekte im Bereich Lebensqualität waren am stärksten auf der Subskala der „psychischen Lebensqualität“ und der „physischen Lebensqualität“ ausgeprägt, was mit dem Ziel der Online-Intervention übereinstimmt. So haben die Patientinnen insbesondere Verbesserungen ihrer psychischen Gesundheit, ihres Selbstwertgefühls und ihrer kognitiven Fähigkeiten erfahren. Außerdem kam es zu Verbesserungen ihres körperlichen Wohlbefindens, geprägt durch Aspekte wie Mobilität, Arbeits- und Funktionsfähigkeit. Facetten wie persönliche Beziehungen, finanzielle Ressourcen und die häusliche Umgebung, wurden wie erwartet weniger wahrscheinlich durch *Optimune* beeinflusst.

Im Hinblick auf den zweiten primären Endpunkt, die Ernährungsgewohnheiten der Patientinnen, konnten stärkere Interventionseffekte auf der Subskala der „gesunden Lebensmittel“ als auf der Subskala der „ungesunden Lebensmittel“ beobachtet werden. Das Ziel von *Optimune*, weniger immunschwächende und mehr immunstärkende Lebensmittel zu konsumieren, scheint also zumindest teilweise erreicht zu sein.

Hinsichtlich der körperlichen Bewegung, dem dritten primären Endpunkt der *Optimune*-Studie, konnte beobachtet werden, dass die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe dazu tendierten, ihr Niveau an aerober Aktivität zu erhöhen. Das steht im Einklang mit den konzeptionellen Zielen von *Optimune*, da regelmäßiges aerobes Training chronische Entzündungen reduzieren und die langfristige Prognose positiv beeinflussen kann [10, 66].

Neben den primären Endpunkten wurden signifikante Interventionseffekte für vier der sechs sekundären Endpunkte beobachtet: Depression, Schlafprobleme, krebsbedingte Fatigue und Angst. Außerdem wurden nur wenige negative Ereignisse im Zusammenhang mit der Nutzung von *Optimune* beobachtet und es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Effekte auf, die auf die Online-Intervention zurückzuführen sind. Die Mehrheit der Teilnehmerinnen war mit der Intervention zufrieden und würde *Optimune* eher weiterempfehlen.

Schließlich deuten die explorativen Analysen darauf hin, dass die Teilnehmerinnen, die sich in Psychotherapie befanden geringere Verbesserungen der Lebensqualität erfuhren als die Teilnehmerinnen, die sich nicht in Psychotherapie befanden. Die Gründe dafür sind unklar. Möglicherweise hatten die Patientinnen, die sich für eine Psychotherapie entschieden haben, auch ein

größeres Maß an psychopathologischen Symptomen, die ihre Lebensqualität im Laufe der Zeit negativ beeinflusst haben.

Darüber hinaus liefern die explorativen Analysen erste Hinweise dafür, dass die Online-Intervention immunologische Parameter beeinflussen könnte. So meldeten weniger Teilnehmerinnen der Interventions- als der Kontrollgruppe mindestens einen ungeplanten Arztbesuch nach drei Monaten, während es zu Studienbeginn keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab. Im Vergleich zu den Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe berichteten die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe außerdem über weniger Atemwegsinfektionen nach drei Monaten, während es zu Studienbeginn diesbezüglich keine signifikanten Gruppenunterschiede gab.

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse der explorativen Analysen darauf hin, dass die Online-Intervention eine Verbesserung des Immunstatus begünstigen könnte, obwohl Studien mit größerer statistischer Aussagekraft erforderlich sind, um potenzielle Effekte zu untersuchen. Weiterer Forschungsbedarf ergibt sich auch hinsichtlich der Untersuchung medizinischer Parameter, z. B. durch Blut- oder Speichelproben, um aussagekräftige Ergebnisse zu der Wirksamkeit von *Optimune* auf den Immunstatus treffen zu können.

5.2 Einordnung in den Forschungsstand

Frauen mit Brustkrebs erhalten oft nicht die psychosoziale Unterstützung, die sie benötigen, wenn sie die akute Behandlungsphase hinter sich lassen [24]. Eine online-basierte Unterstützung kann in diesem Kontext viele Vorteile und Möglichkeiten bieten, insbesondere eine gute Erreichbarkeit der Patientinnen [76]. Die vorliegende Studie konnte einen ersten Hinweis dafür liefern, dass *Optimune* zu

signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität und der gesunden Ernährungsgewohnheiten von Brustkrebspatientinnen beitragen kann.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der *Optimune*-Studie haben mehrere andere Studien die Wirksamkeit von Online-Interventionen für Brustkrebsüberlebende auf Endpunkte wie Lebensqualität, Schmerzen, Angst vor Tumorprogression, Fatigue und Schlafprobleme nachgewiesen [77-79]. Eine Meta-Analyse hat darüber hinaus bestätigt, dass Online-Interventionsprogramme die Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten von Brustkrebspatientinnen verbessern können [80].

Obwohl das Potenzial von Online-Interventionen in dieser Patientengruppe schon wiederholt gezeigt werden konnte, ist die methodische Qualität vieler Studien als schlecht zu beurteilen. So handelt es sich auch bei den Studien der Meta-Analyse [80] häufig um kleine Untersuchungen und Pilotstudien, nicht aber um randomisiert-kontrollierte Studien wie die hier vorgestellte Untersuchung. Hinzu kommt, dass viele der Online-Interventionen sehr spezifisch sind und keine ganzheitliche Unterstützung für Frauen mit Brustkrebs darstellen. So bieten sie den Patientinnen zwar Hilfe in Bezug auf einen konkreten Themenbereich, wie bspw. Schlaf oder Ernährung, gehen darüber hinaus aber nicht auf andere Sorgen oder Probleme ein, die mit einer Brustkrebs-Erkrankung assoziiert sind.

Optimune hingegen kann als ganzheitliche Online-Intervention beschrieben werden, die ein breites Inhaltsspektrum bietet. Das Programm thematisiert verschiedene Lebensbereiche, die positive Auswirkungen auf die Funktion des Immunsystems, Entzündungen und das allgemeine Wohlbefinden haben können. Dabei geht es neben der Psyche auch um die Ernährungsgewohnheiten, die

körperliche Aktivität und den Schlaf der Patientinnen. Im Gegensatz zu anderen Online-Interventionen für diese Patientengruppe, bietet *Optimune* somit vielseitige Unterstützung bei Fragen und Problemen, die im Zusammenhang mit einer Brustkrebs-Erkrankung und speziell im Anschluss an die Akuttherapie auftreten können.

Mit der Untersuchung der Online-Intervention *Optimune* hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit konnte folglich ein ergänzender Beitrag in der ganzheitlichen Versorgung – und speziell in der KVT-basierten, internetgestützten Behandlung – von Frauen mit Brustkrebs geleistet werden. Die Zusammenfassung der Ergebnisse hat bereits eine erste Antwort auf die hier untersuchte Forschungsfrage geliefert, welchen Effekt die Online-Intervention *Optimune* auf das psychische Wohlbefinden und den Lebensstil von Frauen mit Brustkrebs hat, wenn sie zusätzlich zur üblichen Versorgung eingesetzt wird. Darüber hinaus soll nun beleuchtet werden, ob die Effekte auch als klinisch relevant zu bezeichnen sind.

Mit Blick auf den aktuellen Forschungsstand, sind die hier beobachteten Effektgrößen vergleichbar mit den Effekten anderer verhaltenstherapeutischer Interventionen für Krebspatient*innen auf psychosoziale Endpunkte wie Stress und Lebensqualität [60, 62]. So zeigt sich Übereinstimmung mit einer Meta-Analyse, die von kleinen Effekten verschiedener KVT-basierter Interventionen auf Distress und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen berichtet [60]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit zu achtsamkeitsbasierter Stressreduktion kommt zu einem durchschnittlichen Effekt von *Cohen's d* = 0,29 auf die Lebensqualität, was dem Effekt in der hier vorgestellten Studie ähnlich ist [61].

Die genaue Definition eines Schwellenwertes für klinische Relevanz ist nach wie vor schwierig [67, 68]. Es gibt Hinweise darauf, dass Effekte von $d = 0,24$ in Bezug auf psychosoziale Endpunkte wie Depression als klinisch relevant angesehen werden können [69]. Unter Anwendung dieses Kriteriums kann die Mehrheit der in dieser Studie beobachteten Effekte als klinisch relevant bezeichnet werden. Das trifft auf alle Interventionseffekte im Bereich der primären Endpunkte und auf mehrere Effekte im Bereich der sekundären Endpunkte zu.

Das Potenzial einer Intervention wird neben der Größe des Interventionseffektes auch durch ihre Skalierbarkeit beeinflusst. So sollte bei Interventionen mit kleineren Effektgrößen gleichermaßen berücksichtigt werden, ob diese für eine breite Masse der Bevölkerung zugänglich sind [27]. *Optimune* kann als Prototyp einer hoch skalierbaren Intervention angesehen werden, die auf jedem Computer oder Smartphone mit Webbrowser genutzt werden kann und keine persönliche Unterstützung erfordert.

Die *Optimune*-Studie konnte in Übereinstimmung mit mehreren anderen Meta-Analysen zeigen, dass eine online-basierte Vermittlung von KVT auch ohne Unterstützung oder Anleitung durch einen Therapeuten möglich ist [30, 40, 70, 71]. Die Gesamtwirksamkeit der Online-Intervention hätte durch zusätzliche persönliche Unterstützung möglicherweise noch gesteigert werden können. Studien zeigen, dass die Qualifikation des Personals dabei kaum einen Unterschied macht (z. B. von hochqualifizierten Klinikern gegenüber weniger qualifizierten Mitarbeitern im Technischen Support) [72-74]. Allerdings sind selbstgesteuerte oder minimal unterstützte Online-Interventionen kosteneffizienter und einfacher zu implementieren. Das macht ihr Potenzial aus, die Gesundheit auf Bevölkerungsebene zu beeinflussen [25, 62].

Hinzu kommt, dass es auch aus methodischer Sicht wichtig ist, die Effekte von Online-Interventionen ohne den potenziellen Confounder der persönlichen Unterstützung zu untersuchen. Eine Implementierung in der Routineversorgung erfolgt in der Regel ohne persönliche Anleitung eines Arztes oder Klinikers. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das darüber entscheidet, ob ein Online-Interventionsprogramm als erstattungsfähig gilt, verlangt einen Nachweis der Wirksamkeit von selbstgeleiteten Online-Interventionen ohne persönliche Unterstützung [75].

Im Rahmen der explorativen Analysen der *Optimune*-Studie wurde untersucht, ob eine begleitende Psychotherapie den Effekt der Online-Intervention auf die drei primären Endpunkte beeinflusst. Frühere Untersuchungen mit einer ähnlichen Intervention haben gezeigt, dass eine Kombination aus Online-Intervention und persönlicher Psychotherapie besonders große Effekte erzielen könnte, zumindest in Bezug auf die Reduktion depressiver Symptome [44, 66, 67]. In der vorliegenden Studie wurden jedoch keine derartigen Effekte beobachtet, was darauf hindeutet, dass *Optimune* bei Patientinnen gleichermaßen gut wirkt, unabhängig davon, ob sie sich in einer Psychotherapie befinden oder nicht.

5.3 Stärken der Optimune-Studie

Bei der hier vorgestellten Studie ist positiv anzumerken, dass sie über eine ausreichende Power verfügte, um klinisch relevante Effekte zu erkennen. Zu den Stärken gehört außerdem, dass eine Reihe von gut validierten Ergebnismessungen verwendet wurde und dass auch mögliche unerwünschte Wirkungen der Intervention berichtet wurden. Zudem wurden die Diagnosen bei Studieneintritt mittels Entlassungsbrief aus der Klinik bestätigt. Hinzu kommt, dass in der Studie ein Follow-up eingeschlossen war, was von Vorteil ist, um die Stabilität der Effekte

zu untersuchen. Eine weitere Stärke liegt in dem pragmatischen Design der Studie, das der Heterogenität der Routineversorgung entspricht. Positiv ist außerdem anzumerken, dass die Studie vor der Durchführung international registriert und als Studienprotokoll publiziert worden ist, was der guten wissenschaftlichen Praxis entspricht.

5.4 Schwächen der Optimune-Studie

Im Folgenden wird auf die Schwächen der vorgestellten Studie eingegangen. Eine Limitation der randomisiert-kontrollierten Studien liegt in dem fehlenden Vergleich mit einer aktiven Kontrollgruppe oder einer Placebo-Intervention. Allerdings ist anzumerken, dass sich das Placebo-Konzept nach wie vor leichter auf die Arzneimittelforschung als auf psychologische Interventionen übertragen lässt. Bei psychologischen Online-Interventionen ist die Verwendung von aktiven Kontrollen seltener und mit konzeptionellen Herausforderungen verbunden. Zudem wurde in beiden Studien bewusst ein pragmatisches Studiendesign gewählt, um die Effekte der Verhaltensintervention unter realistischen und heterogenen Bedingungen der Routineversorgung zu untersuchen [43].

Eine weitere Einschränkung ist, dass die Ergebnisse anhand von Selbstberichten der Patientinnen gemessen wurden. Im Sinne der Objektivität wäre die Verwendung biologischer Indikatoren für den Gesundheits- oder Immunstatus besser gewesen. Als Schwäche ist auch festzuhalten, dass nur wenige Daten in Bezug auf die Diagnose, das Krankheitsstadium oder die vorangegangenen Behandlungen der Teilnehmerinnen erhoben worden sind. Das erschwert einen Vergleich der Stichprobe mit anderen Patientinnen.

Im Weiteren ist anzunehmen, dass die Studienteilnehmerinnen Internet-affiner und motivierter waren als die allgemeine Zielgruppe, was zu einem potentiellen Selektionsbias führt. Zusätzlich ist anzumerken, dass die Stichprobe einen relativ hohen Bildungsgrad aufwies. Daher sind die Ergebnisse der Untersuchung nicht pauschal auf die gesamte Patientengruppe generalisierbar, sondern u. a. auch im Kontext der kognitiven Fähigkeiten und der Motivation der Patientinnen zu betrachten. Eine weitere Limitation betrifft die Beteiligung der Entwickler an der Studiendurchführung, was das Risiko der Ergebnisverzerrung mit sich bringt. Allerdings wurden wesentliche Schritte unternommen, um Transparenz und Objektivität zu gewährleisten.

Schließlich ist als Schwäche der *Optimune*-Studie zu nennen, dass ein neuer Fragebogen zur Erfassung der Ernährungsgewohnheiten verwendet wurde. Obwohl darauf geachtet wurde, dass der Inhalt dieses Fragebogens mit der aktuellen Evidenz [47-49] übereinstimmt und die ersten psychometrischen Eigenschaften vielversprechend waren, sind weitere Studien erforderlich, um die Konstruktvalidität zu belegen. Festzuhalten ist aber, dass der Erfolg der untersuchten Online-Intervention in dieser Studie nicht einzig von dem Ergebnis dieses neuen Fragebogens abhing. Neben dem signifikanten Ergebnis im Bereich der Ernährungsgewohnheiten, konnte auch ein signifikanter Effekt bei der Lebensqualität erreicht werden.

5.5 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend konnte die hier vorgestellte Studie Beweise für die Sicherheit und Wirksamkeit einer neuen KVT-basierten Online-Interventionen für Brustkrebspatientinnen liefern. *Optimune* führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität und der

Ernährungsgewohnheiten von Frauen mit Brustkrebs. Die Online-Intervention verursachte keine schwerwiegenden negativen Effekte und kann daher als sicher angesehen werden. Auch im Bereich der sekundären Endpunkte konnte die Studie positive Effekte nachweisen. So konnten Verbesserungen im Bereich Depression, Schlaf, krebsbedingte Fatigue und Angst beobachtet werden. Zudem meldeten die Teilnehmerinnen weniger ungeplante Arztbesuche und Krankheitstage, was darauf hindeuten könnte, dass Verbesserungen des allgemeinen Gesundheitszustandes und des Immunstatus begünstigt wurden.

Es sind weitere Studien erforderlich, um die hier vorgestellten Effekte zu der Wirksamkeit von *Optimune* zu replizieren und eine Implementierung in der Routineversorgung zu evaluieren. Aufgrund der Skalierbarkeit, Effizienz und Flexibilität von Online-Interventionen ist davon auszugehen, dass sie auch in Zukunft großes Potenzial haben werden. So ist denkbar, dass die hier untersuchte Intervention auch in anderen Sprachen und für andere Zielgruppen entwickelt werden könnte, da Verbesserungen des Immunstatus, der geistigen und körperlichen Gesundheit sowie der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten für ein großes Spektrum der Allgemeinbevölkerung von Vorteil sind. Auf diese Weise könnte eine breite Masse an Menschen erreicht werden, von denen viele routinemäßig keine psychosoziale Unterstützung erhalten hätten.

6 Zusammenfassung

Mit einer Inzidenz von 2,09 Millionen Frauen pro Jahr ist Brustkrebs die häufigste Krebsart bei Frauen weltweit. Zwischen 25 und 52 % der Brustkrebsüberlebenden leiden auch Jahre nach der Akutphase an klinisch signifikantem Stress, einschließlich Müdigkeit, Depression, Angst und eingeschränkter Lebensqualität. Psychologische Unterstützung wird oft während der akuten Behandlungsphase angeboten, ist aber in der sich anschließenden Überwachungsphase nur selten verfügbar.

Eine ganzheitliche Betreuung der Patientinnen ist auch in der Überwachungsphase wichtig, denn die Langzeitprognose kann durch die psychische Gesundheit und Lebensstil-bezogene Faktoren wie Ernährung, Bewegung und Schlaf beeinflusst werden. Online-Interventionsprogramme könnten eine Schlüsselrolle darin spielen, das Spektrum ganzheitlicher Behandlungsmöglichkeiten zu erweitern und den Zugang zu psychologischer Unterstützung zu verbessern.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Online-Interventionsprogrammes (*Optimune*), das speziell für Frauen mit Brustkrebs entwickelt wurde, die sich im Anschluss an die Akuttherapie befinden. Im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie mit $N = 363$ Patientinnen wurde dabei folgender Fragestellung nachgegangen: Welchen Effekt hat die Online-Intervention *Optimune* auf das psychische Wohlbefinden und den Lebensstil von Brustkrebsüberlebenden, wenn sie zusätzlich zur üblichen Versorgung eingesetzt wird?

Die Einschlusskriterien waren eine Brustkrebsdiagnose vor weniger als 5 Jahren und der Abschluss der Akutbehandlung vor mindestens einem Monat. Die Teilnehmerinnen wurden nach dem Zufallsprinzip entweder (1) einer Interventionsgruppe ($n = 181$) zugeteilt, in der sie sofort Zugang zu *Optimune* erhielten, oder (2) einer Kontrollgruppe ($n = 182$), in der sie zunächst CAU erhielten und nach einer Verzögerung von drei Monaten auch Zugang zu *Optimune* bekamen. Primäre Endpunkte waren Lebensqualität, körperliche Aktivität und Ernährungsgewohnheiten nach drei Monaten.

Im Rahmen der ITT-Analysen konnten signifikante Effekte für die Lebensqualität ($d = 0,27$, 95 % KI: 0,07-0,48) und die Ernährungsgewohnheiten ($d = 0,36$, 95 % KI: 0,15-0,56) gezeigt werden. Der Effekt im Bereich der körperlichen Aktivität war nicht signifikant ($d = 0,30$; 95 % KI: 0,10-0,51). Neben den primären Endpunkten wurden signifikante Interventionseffekte für vier der sechs sekundären Endpunkte beobachtet: Depression, Schlaf, krebsbedingte Fatigue und Angst. Außerdem wurden nur wenige negative Ereignisse im Zusammenhang mit der Nutzung von *Optimune* beobachtet und es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Effekte auf, die auf die Online-Intervention zurückzuführen sind.

Die Ergebnisse liefern erste Hinweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von *Optimune*. Die hier untersuchte Online-Intervention könnte einen Beitrag dazu leisten, den Zugang zu psychologischer Unterstützung für Frauen mit Brustkrebs zu verbessern und das Behandlungsspektrum für die Patientengruppe zu erweitern. Es sind weitere Studien erforderlich, um die hier vorgestellten Effekte zu der Wirksamkeit von *Optimune* zu replizieren und eine Implementierung in der Routineversorgung zu evaluieren.

7 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*. 2013;10(03):164-92.
3. Abrahams H, Gielissen M, Schmits I, Verhagen C, Rovers M, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Annals of Oncology*. 2016;27(6):965-74.
4. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106(4):751-8.
5. Maass SW, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PF, de Bock GH. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review. *Maturitas*. 2015;82(1):100-8.
6. Von Ah D, Kang DH. Correlates of mood disturbance in women with breast cancer: patterns over time. *Journal of Advanced Nursing*. 2008;61(6):676-89.
7. Mehnert A, Hartung TJ, Friedrich M, Vehling S, Brähler E, Härter M, et al. One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psycho-oncology*. 2018;27(1):75-82.
8. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosomatic medicine*. 2002;64(4):604-11.
9. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clinical cancer research*. 2006;12(9):2759-66.
10. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(21):3437-44.
11. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(6):782-93.
12. McGregor BA, Antoni MH. Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: a review of stress pathways and biological mediators. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(2):159-66.
13. Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosomatic medicine*. 2003;65(4):571-81.
14. Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, Crespi CM, Winston D, Arevalo J, et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2015;121(8):1231-40.

15. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, Peng J, Shapiro CL, Malarkey WB, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1040.
16. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1373(1):13.
17. Walsh E, Eisenlohr-Moul T, Baer R. Brief mindfulness training reduces salivary IL-6 and TNF- α in young women with depressive symptomatology. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2016;84(10):887.
18. Moreira FP, de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, de Mattos Souza LD, Silva R, Jansen K, et al. The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal of neuroimmunology*. 2015;285:143-6.
19. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*. 2014;71(12):1381-91.
20. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452-9.
21. Juurlink D. Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants. *British Medical Journal Publishing Group*; 2016.
22. Sanjida S, Janda M, Kissane D, Shaw J, Pearson SA, DiSipio T, et al. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients. *Psycho-Oncology*. 2016;25(9):1002-16.
23. da Silva GDG, Wiener CD, Barbosa LP, Araujo JMG, Molina ML, San Martin P, et al. Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *Journal of psychiatric research*. 2016;75:57-64.
24. Zimmermann-Schlegel V, Hartmann M, Sklenarova H, Herzog W, Haun MW. Accessibility, Availability, and Potential Benefits of Psycho-Oncology Services: The Perspective of Community-Based Physicians Providing Cancer Survivorship Care. *The oncologist*. 2017;22(6):719.
25. Mohr DC, Ho J, Duffecy J, Baron KG, Lehman KA, Jin L, et al. Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. *Journal of clinical psychology*. 2010;66(4):394-409.
26. Andersson G. Internet interventions: past, present and future. *Internet interventions*. 2018;12:181-8.
27. Kazdin AE, Blase SL. Rebooting psychotherapy research and practice to reduce the burden of mental illness. *Perspectives on psychological science*. 2011;6(1):21-37.
28. Bendig E, Bauereiß N, Ebert DD, Snoek F, Andersson G, Baumeister H. Internet-based interventions in chronic somatic disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018;115(40):659.

29. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P, Riper H, Hedman-Lagerlöf E. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2018;47(1):1-18.
30. Andersson G, Carlbring P, Titov N, Lindefors N. Internet interventions for adults with anxiety and mood disorders: a narrative umbrella review of recent meta-analyses. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2019;64(7):465-70.
31. Ebert D, Donkin L, Andersson G, Andrews G, Berger T, Carlbring P, et al. Does Internet-based guided-self-help for depression cause harm? An individual participant data meta-analysis on deterioration rates and its moderators in randomized controlled trials. *Psychological Medicine*. 2016;46(13):2679-93.
32. Bücker L, Schnakenberg P, Karyotaki E, Moritz S, Westermann S. Diminishing effects after recurrent use of self-guided internet-based interventions in depression: randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(10):e14240.
33. Cuijpers P, Cristea IA. How to prove that your therapy is effective, even when it is not: a guideline. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2015;25(5):428-35. Epub 09/28. doi: 10.1017/S2045796015000864.
34. Holtdirk F, Mehnert A, Weiss M, Meyer B, Watzl C. Protocol for the Optimune trial: a randomized controlled trial evaluating a novel Internet intervention for breast cancer survivors. *Trials*. 2020;21(1):1-11.
35. Beevers CG, Pearson R, Hoffman JS, Foulser A, Shumake J, Meyer B. Effectiveness of an internet intervention for depression in a US adult sample: A parallel-group pragmatic randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2017.
36. Berger TU, A.; Krieger, T.; Stolz, T.; Schulz, A.; Vincent, A.; Moser, C.T.; Moritz, S.; Meyer, B. . Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ("velibra") for anxiety disorders in primary care: Results of a randomised controlled trial. *Psychological Medicine*. 2016;in press.
37. Meyer B, Bierbrodt J, Schröder J, Berger T, Beevers CG, Weiss M, et al. Effects of an internet intervention (Deprexis) on severe depression symptoms: randomized controlled trial. *Internet Interventions*. 2015;2(1):48-59.
38. Meyer B, Weiss M, Holtkamp M, Arnold S, Brückner K, Schröder J, et al. Effects of an epilepsy-specific Internet intervention (Emyna) on depression: Results of the ENCODE randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2019.
39. Pöttgen JM-M, Rona; Wendebourg, Janina-Maria; Feddersen, Lena; Lau, Stefanie; Köpfke, Sascha; Meyer, Björn; Friede, Tim; Panner, Iris-Katharina; Heesen, Christoph; Gold, Stefan. A self-guided online fatigue management program for patients with multiple sclerosis: Randomized controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2018.
40. Twomey COR, G.; Bültmann, O.; Meyer, B. Effectiveness of a tailored, integrative Internet intervention (deprexis) for depression: Updated meta-analysis. Manuscripts currently under review (submitted to PLOS ONE). 2019.

41. Zill J, M.; Christalle, E.; Meyer, B.; Härter, M.; Dirmaier, J. Effectiveness of a novel Internet Intervention for the reduction of alcohol consumption in adults (Vorvida): Results of a randomized controlled trial. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2019.
42. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *New England journal of medicine*. 2016;375(5):454-63.
43. Freedland KE, King AC, Ambrosius WT, Mayo-Wilson E, Mohr DC, Czajkowski SM, et al. The selection of comparators for randomized controlled trials of health-related behavioral interventions: recommendations of an NIH expert panel. *Journal of clinical epidemiology*. 2019;110:74-81.
44. Zwerenz R, Becker J, Knickenberg RJ, Siepmann M, Hagen K, Beutel ME. Online Self-Help as an Add-On to Inpatient Psychotherapy: Efficacy of a New Blended Treatment Approach. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2017;86(6):341-50.
45. Group W. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine*. 1998;28(3):551-8.
46. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2011;8(1):115.
47. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annual review of public health*. 2014;35:83-103.
48. Mourouti N, Panagiotakos DB, Kotteas EA, Syrigos KN. Optimizing diet and nutrition for cancer survivors: A review. *Maturitas*. 2017;105:33-6.
49. Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, Aleksandrova K, Schwingshackl L. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutrition reviews*. 2016;74(12):737-48.
50. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-96.
51. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *Journal of pain and symptom management*. 2003;25(5):449-58.
52. Creamer M, Bell R, Failla S. Psychometric properties of the impact of event scale—revised. *Behaviour research and therapy*. 2003;41(12):1489-96.
53. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric annals*. 2002;32(9):509-15.
54. Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Medical care*. 2008:266-74.
55. Herschbach PDP, Berg DPP, Duran G, Waadt S, Henrich G, der Isar KR, et al. Entwicklung und Evaluation eines Therapieprogrammes zur Bewältigung von Progredienzangst bei chronisch Kranken.

56. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-8.
57. Keiningham TL, Aksoy L, Cooil B, Andreassen TW, Williams L. A holistic examination of Net Promoter. *Journal of Database Marketing & Customer Strategy Management*. 2008;15(2):79-90.
58. Ladwig I, Rief W, Nestoriuc Y. Welche Risiken und Nebenwirkungen hat Psychotherapie?-Entwicklung des Inventars zur Erfassung Negativer Effekte von Psychotherapie (INEP). *Verhaltenstherapie*. 2014;24(4):252-63.
59. 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. *Behavior research methods*. 2007;39(2):175-91.
60. Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *Journal of behavioral medicine*. 2006;29(1):17-27.
61. Musial F, Büssing A, Heusser P, Choi K-E, Ostermann T. Mindfulness-based stress reduction for integrative cancer care—a summary of evidence. *Complementary Medicine Research*. 2011;18(4):192-202.
62. Ledesma D, Kumano H. Mindfulness-based stress reduction and cancer: a meta-analysis. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2009;18(6):571-9.
63. Vickerstaff V, Ambler G, King M, Nazareth I, Omar RZ. Are multiple primary outcomes analysed appropriately in randomised controlled trials? A review. *Contemporary Clinical Trials*. 2015;45:8-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.07.016>.
64. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB. *Using multivariate statistics*: Pearson Boston, MA; 2007.
65. Cuijpers P. *Meta-analyses in mental health research. A practical guide* 2016.
66. Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019;11:98.
67. Wise EA. Methods for analyzing psychotherapy outcomes: A review of clinical significance, reliable change, and recommendations for future directions. *Journal of personality assessment*. 2004;82(1):50-9.
68. Keefe RSE, Kraemer HC, Epstein RS, Frank E, Haynes G, Laughren TP, et al. Defining a clinically meaningful effect for the design and interpretation of randomized controlled trials. *Innov Clin Neurosci*. 2013;10(5-6 Suppl A):4S-19S. PubMed PMID: 23882433.
69. Cuijpers P, Turner EH, Koole SL, Dijke A, Smit F. What is the threshold for a clinically relevant effect? The case of major depressive disorders. *Depression and anxiety*. 2014;31(5):374-8.

70. Andrews G, Basu A, Cuijpers P, Craske M, McEvoy P, English C, et al. Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: An updated meta-analysis. *Journal of anxiety disorders*. 2018.
71. Karyotaki E, Riper H, Twisk J, Hoogendoorn A, Kleiboer A, Mira A, et al. Efficacy of self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a meta-analysis of individual participant data. *JAMA psychiatry*. 2017;74(4):351-9.
72. Baumeister H, Reichler L, Munzinger M, Lin J. The impact of guidance on Internet-based mental health interventions — A systematic review. *Internet Interventions*. 2014;1(4):205-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.invent.2014.08.003>.
73. Dirkse D, Hadjistavropoulos HD, Alberts NA, Karin E, Schneider LH, Titov N, et al. Making Internet-delivered cognitive behaviour therapy scalable for cancer survivors: a randomized non-inferiority trial of self-guided and technician-guided therapy. *Journal of Cancer Survivorship*. 2020;14(2):211-25. doi: 10.1007/s11764-019-00810-9.
74. Titov N, Andrews G, Davies M, McIntyre K, Robinson E, Solley K. Internet treatment for depression: a randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PloS one*. 2010;5(6):e10939.
75. (BfArM) FlfDaMD. Das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V: Ein Leitfaden für Hersteller, Leistungserbringer und Anwender
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Beratungsverfahren/DiGA-Leitfaden.pdf;jsessionid=FB509AE07217176119516E54F08EEA55.1_cid354?__blob=publicationFile&v=42020.
76. Cox A, Lucas G, Marcu A, Piano M, Grosvenor W, Mold F, et al. Cancer Survivors' Experience With Telehealth: A Systematic Review and Thematic Synthesis. *J Med Internet Res*. 2017;19(1):e11. doi: 10.2196/jmir.6575.
77. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2016;122(20):3166-74.
78. Hummel SB, van Lankveld JJ, Oldenburg HS, Hahn DE, Kieffer JM, Gerritsma MA, et al. Efficacy of internet-based cognitive behavioral therapy in improving sexual functioning of breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1328-40.
79. Ritterband LM, Bailey ET, Thorndike FP, Lord HR, Farrell-Carnahan L, Baum LD. Initial evaluation of an Internet intervention to improve the sleep of cancer survivors with insomnia. *Psycho-Oncology*. 2012;21(7):695-705.
80. Roberts AL, Fisher A, Smith L, Heinrich M, Potts HWW. Digital health behaviour change interventions targeting physical activity and diet in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*. 2017;11(6):704-19. doi: 10.1007/s11764-017-0632-1.

81. Drozd F, Vaskinn L, Bergsund HB, Haga SM, Slinning K, Bjørkli CA. The Implementation of Internet Interventions for Depression: A Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2016;18(9):e236. doi: 10.2196/jmir.5670.
82. Meyer B, Jacob G. & Weiss M. Depressionsbehandlung - Wie wirksam sind internetbasierte Programme? *NeuroTransmitter*. 2014;25(4).
83. Klein JP, Moritz S, Berger T. Internetbasierte psychologische Behandlungen bei Depressionen und Angststörungen. *Nervenheilkunde*. 2014;33(4), 278-284.
84. Hedman E, Ljótsson B, Lindefors N. Cognitive behavior therapy via the Internet: a systematic review of applications, clinical efficacy and cost-effectiveness. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2012;12(6), 745-764.
85. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, Titov N. Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: a metaanalysis. *PloS one*. 2010;5(10), e13196.
86. Cuijpers P, Donker T, van Straten A, Li J, Andersson G. Is guided self-help as effective as face-to-face psychotherapy for depression and anxiety disorders? A systematic review and metaanalysis of comparative outcome studies. *Psychological medicine*. 2010;40(12), 1943-1957.
87. Leitlinienprogramm Onkologie. Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. 2014. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologieleitlinie_1.1/LL_PSO_Langversion_1.1.pdf. Accessed 7 Mar 2019.
88. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:43–73.
89. National Institute for Clinical Excellence. Improving outcomes in breast cancer: manual update. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
90. Kuemmel S, Schmidt M. AGO Guidelines Breast Version 2016.1D: Komplementäre Therapien Hormontherapie „Survivorship“ (Rezidiv-Prävention). 2016. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2024_Komplementaere%20Therapie.pdf. Accessed 20 May 2019.
91. Yardley L, Morrison L, Bradbury K, Muller I. The person-based approach to intervention development: application to digital health-related behavior change interventions. *J Med Internet Res*. 2015;17:e30.
92. Antoni MH. Stress management intervention for women with breast cancer. Washington, DC: American Psychological Association; 2003. <https://doi.org/10.1037/10488-000>.
93. Kvillemo P, Bränström R. Coping with breast cancer: a meta-analysis. *PLOS One*. 2014;9:e112733.
94. Berger T, Urech A, Krieger T, Stolz T, Schulz A, Vincent A, et al. Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ('velibra') for anxiety disorders in primary care: results of a randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2017;47:67–80.

95. Meyer B, Berger T, Caspar F, Beevers CG, Andersson G, Weiss M. Effectiveness of a novel integrative online treatment for depression (Deprexis): randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2009;11:e15.
96. Holtdirk F, Mehnert A, Weiss M, Mayer J, Meyer B, Bröde P, et al. Results of the Optimune trial: A randomized controlled trial evaluating a novel Internet intervention for breast cancer survivors. *PLoS ONE* 2021;16(5): e0251276.

8 Anhang

8.1 Abbildungen

Abbildung 2: Screenshots *Optimune*

optimune

Menü ▾ Andrea ▾

In Ordnung, lassen wir es auf uns zukommen.



Eine Massage kann Stress reduzieren. Hatten Sie Gelegenheit zu solchen Wohlfühl-Aktivitäten?

Bevor wir in das Thema **Ernährung** tiefer einsteigen, würde ich aber gerne noch wissen, wie es Ihnen seit unserem letzten Gespräch ergangen ist. Sie erinnern sich sicher, das Thema war:

- Warum positive Emotionen gut für das Immunsystem sind, während Dauer-Stress Entzündungen anfeuern kann.
- Und außerdem: Was Sie tun können, um Stress zu reduzieren und immunstärkende Wohlfühl-Aktivitäten in Ihrem Alltag umzusetzen.

Wie waren die letzten Tage für Sie, Andrea?

☐ Die letzten Tage waren ausgezeichnet! Ich hatte wenig Stress und habe Aktivitäten erlebt, die mir gut tun - ich war entspannt und hatte Spaß!

☐ Durchwachsen - es gab schöne aber auch weniger angenehme Momente...

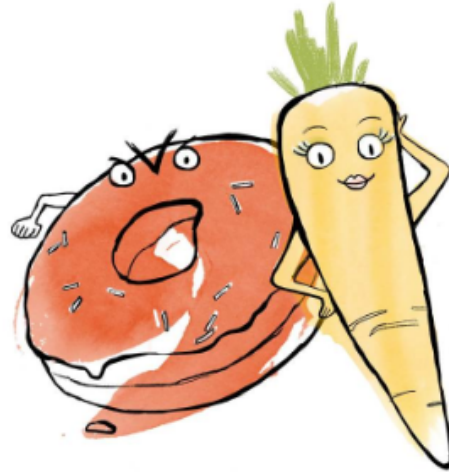
☐ Ich hatte ziemlich viel Stress in den letzten Tagen.

☐ Ich fühlte mich in den letzten Tagen sehr erschöpft und hatte wenig Energie.

Antworten

Alles klar, dann unterhalten wir uns gerne weiter!

Willkommen zu unserem dritten Gespräch, Andrea! Unser heutiges Thema lautet:
Wie können Sie essen, um Ihr Immunsystem optimal zu unterstützen und
 chronische Entzündung zu vermeiden?



Was sollten wir essen? Keine leichte Frage...

Das Thema Ernährung ist Ihnen vermutlich nicht ganz neu. Es gibt ja viele Ratgeber zur "entzündungshemmenden Ernährung". Manch einer ist von dem Thema vielleicht auch schon genervt, sozusagen erschlagen von Ratschlägen...

Wie stehen Sie dazu, Andrea? Sind Sie schon gespannt? Oder eher genervt von den vielen gut gemeinten Tipps, die man doch nie umgesetzt bekommt?

 Die kleine Lotusblume begleitet Sie wieder.

☐ Ich finde das Thema sehr spannend und freue mich darauf, mehr zu erfahren!

☐ Ich bin von dem Thema genervt! Jeder weiß es besser als alle anderen...

☐ Ich weiß es noch gar nicht. Schauen wir einfach mal weiter...

Antworten

Das freut mich! Ich habe dazu gleich noch ein paar weitere Tipps.

Der erste Teil der Aufgabe ist: **Nehmen Sie Ihre Aktivitäten wichtig!** Ihr Immunsystem braucht positive Gefühle. Die Forschung hat das klar gezeigt:

- Bei glücklichen Menschen finden sich im Tagesverlauf weniger Stresshormone wie [Cortisol](#),
- ... und stressbedingte Entzündungsreaktionen verlaufen viel sanfter bei glücklichen als bei unglücklichen Menschen [\(1\)](#).



Regelmäßig Zeit für Entspannung schaffen - das ist gesünder, als den Körper ständig in Stresshormonen zu baden!

Es ist wichtig, sich Zeit für Spaß und Genuss zu nehmen!

Was meinen Sie, Andrea: Wie viel Zeit können und möchten Sie in der nächsten Woche dafür einplanen? Das Ziel ist, möglichst oft positive, angenehme Emotionen herbeizuführen, ohne Sie dabei unter Druck zu setzen.

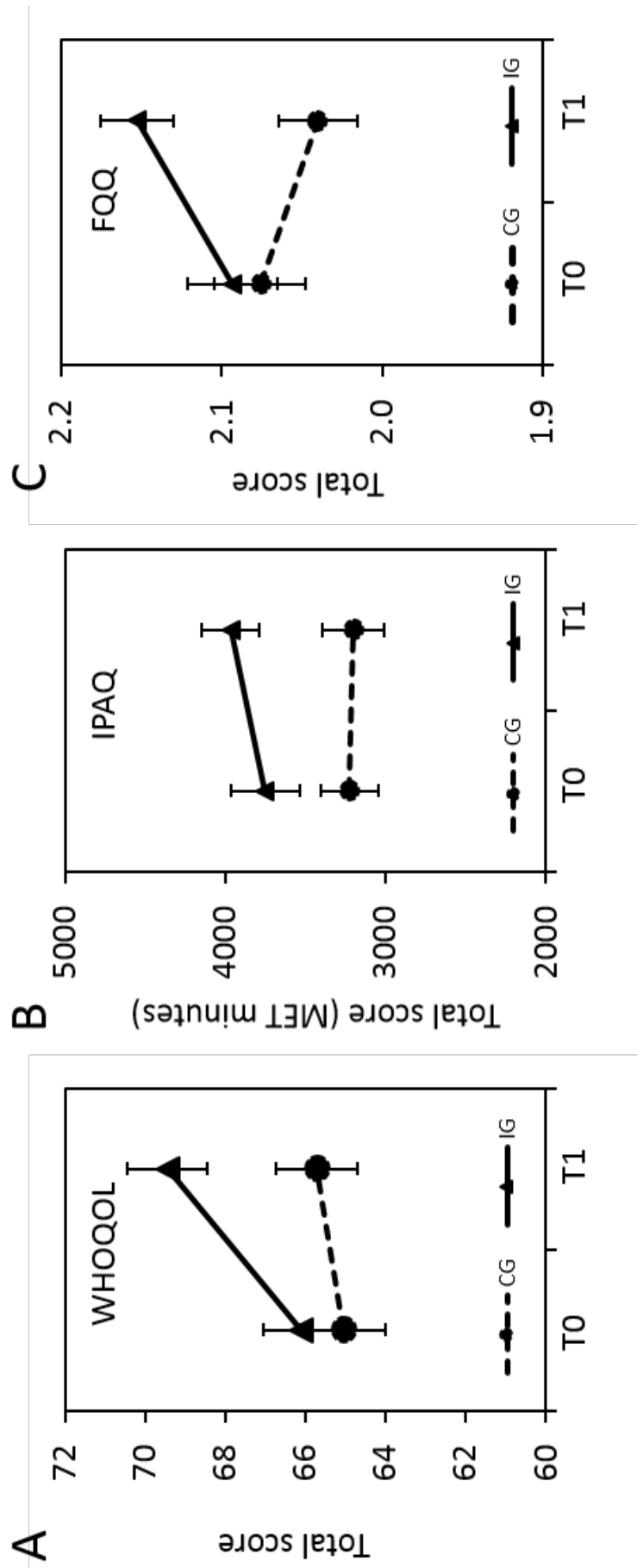
☐ Ich werde höchstens 10 Minuten pro Tag für solche Aktivitäten haben.

☐ Zwischen 10 Minuten und einer Stunde pro Tag ist realistisch.

☐ Ich werde mehr als eine Stunde Zeit pro Tag für solche Aktivitäten haben.

Antworten

Abbildung 3: Primäre Endpunkte



Dargestellt sind die mittleren Gesamtwerte für jede Ergebnismessung zum Baseline-Zeitpunkt (T0) und nach 3 Monaten. Die Intervention hatte signifikante Effekte im Bereich der (A) Lebensqualität (WHOQOL-BREF) ($p = 0,003$) und der (C) Ernährungsgewohnheiten (FQQ) ($p < 0,001$), während es keinen signifikanten Effekt auf die (B) körperliche Bewegung (IPAQ) gab ($p = 0,063$). WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life), IPAQ (International Physical Activity questionnaire), MET (metabolic equivalent task, in Minuten pro Woche), FQQ (Food Quality Questionnaire), IG (Interventionsgruppe, $n = 181$), CG (Kontrollgruppe, $n = 182$). **Quelle:** In Anlehnung an Holtdirk et al. (2021) [96]

8.2 Tabellen

Tabelle 6: Veränderungen zwischen 3 und 6 Monaten

Primäre Endpunkte		3 Monate		6 Monate		Je Gruppe, Cohen's <i>d</i>	Je Gruppe, Cohen's <i>d</i>
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
	WHOQOL-BREF_gesamt	IG	72,31	13,37	72,20	13,88	0,01
		KG	65,69	13,59	68,38	13,23	0,20
	WHOQOL-BREF_physisch	IG	74,07	14,80	74,88	16,07	0,05
		KG	65,99	17,64	69,15	16,42	0,19
	WHOQOL-BREF_psychisch	IG	70,16	15,36	69,98	16,82	0,01
		KG	61,44	16,09	66,30	15,84	0,30
	WHOQOL-BREF_sozial	IG	66,12	19,75	65,65	19,09	0,02
		KG	62,12	18,55	62,61	17,72	0,03
	WHOQOL-BREF_Umwelt	IG	79,83	13,98	80,12	12,80	0,02
		KG	74,28	13,49	76,50	13,16	0,17
	IPAQ_gesamt_MET	IG	3985	2627	3454	2394	0,21
		KG	3204	2571	3200	2085	0,00
	IPAQ_anaerob_MET	IG	1092	1040	1077	951	0,02
		KG	927	1106	1050	974	0,12
	IPAQ_aerob_MET	IG	1378	1607	868	910	0,39
		KG	891	1267	888	959	0,00
	IPAQ_Gehen_MET	IG	1534	1289	1411	1282	0,10
		KG	1329	1298	1227	1150	0,08
	IPAQ_Sitzen_MET	IG	2305	1041	2386	1035	0,08
		KG	2624	1151	2530	1061	0,08
	FQQ_gesamt	IG	2,20	0,29	2,25	0,31	0,18
		KG	2,04	0,33	2,21	0,35	0,51
	FQQ_gesund	IG	2,06	0,45	2,04	0,42	0,04
		KG	1,84	0,50	2,00	0,45	0,34
	FQQ_ungesund	IG	0,50	0,36	0,54	0,38	0,09
		KG	0,61	0,40	0,57	0,40	0,10

Sekundäre Endpunkte		3 Monate		6 Monate		Je Gruppe, Cohen's <i>d</i>	Je Gruppe, Cohen's <i>d</i>
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
ISI	IG	9,41	5,94	8,92	5,64	0,08	0,34
	KG	11,88	5,58	10,70	4,92		
BFI	IG	3,73	2,13	3,24	2,12	0,23	0,42
	KG	4,61	2,27	4,15	2,22		
IES-R	IG	1,35	0,88	1,34	0,82	0,00	0,06
	KG	1,45	0,94	1,29	0,88		
PHQ-9	IG	6,26	4,16	6,33	4,27	0,02	0,30
	KG	8,41	4,77	7,63	4,41		
GAD-7	IG	6,29	4,09	5,98	4,03	0,08	0,13
	KG	7,23	4,39	6,56	4,45		
PA-F12	IG	33,11	9,25	32,57	8,85	0,06	0,08
	KG	35,04	9,75	33,29	9,30		

WHOQOL-BREF (World Health Organisation Quality of Life questionnaire), IPAQ (International Physical Activity questionnaire), anaerob (Zeit in anaerob, anstrengender Aktivität), aerob (Zeit in aerob Aktivität), Gehen (Zeit, die im Gehen verbracht wird), Sitzen (Zeit, die im Sitzen verbracht wird), MET (metabolic equivalent task, in Minuten pro Woche), ISI (Insomnia Severity Index), BFI (Brief Fatigue Inventory, cancer-specific), IES-R (Intrusion scale of the Impact of Event Scale Revised), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), GAD-7 (General Anxiety Disorder-7), PA-F12 (Fear of Progression), IG (Interventionsgruppe), KG (Kontrollgruppe), *M* (Mittelwert), *SD* (Standardabweichung), KI (Konfidenzintervall), Pre (Baseline-Zeitpunkt, vor Start der Intervention, T0), Post (3 Monate nach Start der Intervention, T1).

8.3 Positives Ethikvotum



FORSCHUNGSGESELLSCHAFT
FÜR ARBEITSPHYSIOLOGIE
UND ARBEITSSCHUTZ E.V.

IfADo | Ardeystraße 67 | D-44139 Dortmund

Herrn
Prof. Dr. rer. nat. Carsten Watzl

- im Hause -



Prof. em. Dr. med. A.W. Rettenmeier
Vorsitzender Ethikkommission

Ardeystraße 67
D-44139 Dortmund

Telefon +49. 172. 3080 412
Telefon +49. 231. 1084-302 (S. Röse)
Fax +49. 231. 1084-340
E-Mail albert.retteneier@uni-due.de

www.ifado.de

21.07.2018

Ergänzungsantrag zum Projekt: „Wissenschaftliche Überprüfung eines psychologischen Interventionsprogramms als zusätzliches Hilfsmittel für Frauen mit Brustkrebs“

Sehr geehrter Herr Professor Watzl,

der von Ihnen eingereichte Ergänzungsantrag zum o.g. Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission des IfADo eingehend geprüft. Nach einer Modifikation der Datenübermittlung wurde der Ergänzungsantrag von der Kommission einstimmig befürwortet.

Die Ethikkommission bittet darum, ihr den Abschluss der Studie mitzuteilen.

Im Namen der Ethikkommission wünsche ich Ihnen für Ihr Forschungsvorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. A. W. Rettenmeier

Leibniz Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund

Wissenschaftliche Direktoren: Univ.-Prof. Dr. Jan G. Hengstler, Univ.-Prof. Dr. Michael Nitsche, Univ.-Prof. Dr. Edmund Wascher, Univ.-Prof. Dr. Carsten Watzl
Kaufmännische Direktorin: Brigitta Thiel | Rechtsträger: Forschungsgesellschaft für Arbeitsphysiologie und Arbeitsschutz e.V.
Bank: Helaba | IBAN: DE92 3005 0000 0001 1164 41 | BIC: WELADED3 | St.-Nr. 314 570 20136 DE 124651 626 | VR 2255 beim Amtsgericht Dortmund

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie PD Dr. Gitta Jacob und Dr. Mario Weiss für das Thema dieser Dissertation sowie die hervorragende Unterstützung und Zusammenarbeit im Rahmen dieser Studie und bei einer Vielzahl anderer innovativer Projekte im Gesundheitsbereich.

Weiterhin möchte ich dem gesamten Team der *Optimune*-Studie meinen Dank aussprechen. Ich habe es sehr genossen, Teil eines so erfahrenen und freundlichen Teams zu sein und bin dankbar für alles, was ich in dieser Zeit lernen durfte. Mein Dank gilt insbesondere PD Dr. Björn Meyer für die intensive Zusammenarbeit im Rahmen der randomisiert-kontrollierten Studie.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner lieben Freundin und Kollegin Andrea Hauer-von Mauschwitz für den fachlichen und menschlichen Austausch während meiner Arbeit an dieser Dissertation danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihre stetige Unterstützung und ihren Zuspruch in meinem Vorhaben. Meinem Ehemann sei ein besonderer Dank für seinen emotionalen Halt und die Betreuung unseres Sohnes ausgesprochen, durch die eine Arbeit an dieser Dissertation überhaupt erst möglich war.