

Fakultät für Medizin

**Machbarkeitsanalyse einer Lebensstilintervention bei gesunden und erkrankten BRCA1-und BRCA2-Mutationsträgerinnen**

Ricarda Freya Dukatz

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Marion B. Kiechle
2. Prof. Dr. Martin Halle

Die Dissertation wurde am 09.04.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.10.2020 angenommen.

# INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung .....	1
1.1	BRCA-Mutationen: Pathogenese und Epidemiologie .....	1
1.2	Prävention .....	5
1.2.1	Definition .....	5
1.2.2	Prävention durch körperliche Aktivität.....	6
1.2.3	Prävention durch Ernährung .....	7
1.3	Risikofaktoren Mammakarzinom.....	9
1.4	BRCA-Mutationen: Erkrankungsmodulierende Faktoren .....	11
1.5	Studienkonzept „Pilotstudie“ .....	12
2	Zielsetzung.....	13
3	Material und Methoden .....	15
3.1	Studiendesign .....	15
3.2	Studienkohorte und Patientenrekrutierung.....	15
3.3	Randomisierung und Registrierung.....	17
3.4	Studienablauf .....	17
3.4.1	Interventionsgruppe: Sportintervention .....	18
3.4.2	Interventionsgruppe: Ernährungsintervention .....	19
3.4.3	Kontrollgruppe.....	19
3.4.4	Psychologische Begleitung .....	20
3.4.5	Klinische Untersuchung .....	20
3.6	Messinstrumente und Messzeitpunkte.....	21
3.7	Machbarkeitskriterien .....	23
3.8	Datenerfassung und Statistische Analyse.....	24
4	Ergebnisse .....	24
4.1	Deskriptive Darstellung des Kollektivs .....	24
4.1.1	Klinische Baseline-Werte .....	24
4.1.2	Lebensstil und Risikofaktoren für die Karzinogenese .....	25
4.2	Analyse der Machbarkeit.....	29
4.2.1	Interdisziplinäre Umsetzung .....	29
4.2.2	Drop Outs .....	30
4.2.3	Adherence .....	34
4.2.4	Zufriedenheit .....	36
4.2.5	Sicherheit und Adverse Events .....	41
4.3	Sekundäre Endpunkte: Trend Baseline-V2.....	43

5	Diskussion.....	50
5.1	Erreichen der Studienziele.....	50
5.2	Studienkollektiv.....	51
5.3	Material.....	53
5.4	Drop Outs.....	55
5.5	Compliance und Adherence.....	57
5.6	Zufriedenheit.....	58
5.7	Sekundäre Endpunkte.....	59
5.8	Optimierung des Protokolls.....	60
5.9	Integration der Ergebnisse in ein Modell der Primärprävention.....	62
6	Publikationen, Präsentationen und Pressearbeit.....	62
7	Zusammenfassung.....	65
8	Literaturverzeichnis.....	67
9	Tabellenverzeichnis.....	78
10	Abbildungsverzeichnis.....	79
11	Danksagung.....	80

# Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
BIA	Bioimpedanzanalyse
BKAE	Bewertung körperlicher Aktivität und Ernährung
BMI	Body Mass Index
BRCA	BReast CAncer Gen
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EORTC-QLQC30	European Organization for Research and Treatment of Cancer- Core Quality of Life Questionnaire
EPIC-FFQ	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study- Food-Frequency-Questionnaire
GCP	Good clinical practice
HBT	Home based Training
IG	Interventionsgruppe
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
KBAS	Klinik Baseline
KFUP	Klinik Follow Up
KG	Kontrollgruppe
LIBA	Life Barometer
LIBRE	Lebensstilintervention für gesunde und erkrankte BRCA1 und BRCA2 Mutationsträgerinnen
LOT	Life Orientation Test
MD	Mediterranean Diet
MEDAS	Mediterranean Diet Adherence Screener
MET	Metabolic Equivalent of Task
MRT	Magnetresonanztomographie
MXE	Medizinische Strahlenexposition
PAT	Patientenablauf
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire
SAE	Serious Adverse Event
SE	Studieneinschluss
SET	Supervised Exercise Training
SOP	Standard Operating Procedure
SOZ	Soziodemographie
TICS	Trierer Inventar für Chronischen Stress
V0	Start der Intervention

V1

Visite 1 nach 3 Monaten

V2

Visite 2 nach 12 Monaten

WHO

World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 BRCA-Mutationen: Pathogenese und Epidemiologie

Im Jahr 2013 erhielten 71 640 Frauen in Deutschland die Diagnose Mammakarzinom und 7320 die Diagnose Ovarialkarzinom. Jede achte Frau ist im Laufe ihres Lebens von einem Mammakarzinom betroffen, die Hälfte von ihnen vor dem 65. Lebensjahr. Das Lebenszeitrisko für eine Frau für ein Ovarialkarzinom beträgt 1.5% bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 64.3 Jahren (Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016).

Etwa 5-10% aller Karzinome der weiblichen Brust entstehen auf der Basis einer Genmutation und 15-20% der familiär auftretenden Tumoren sind durch eine Mutation der Hochrisikogene BRCA1 und 2 (BRCA1 und 2) verursacht. Bei 80% der Familien, in denen sechs oder mehr Fälle von familiärem Brustkrebs auftreten, liegt eine BRCA Mutation zugrunde (Venkitaraman 2002).

Unter BRCA-Mutationen versteht man hochpenetrante pathogene Veränderungen der Tumorsuppressorgene BRCA1 und 2 auf Chromosom 17 und 13. Die BRCA-Gene sorgen durch homologe Rekombination für eine präzise Reparatur abgelaufener DNA-Schäden und nehmen so eine zentrale Funktion in der zellulären Antwort auf DNA-Schäden ein. BRCA1 hat überdies eine Bedeutung für die Kontrolle des Zellzyklus, die Ubiquitinierung von Proteinen und im Chromatin-Remodeling. BRCA2 scheint insbesondere RAD51, ein zentrales Enzym der DNA-Reparatur, zu steuern. Die Folgen einer Mutation sind eine herabgesetzte Zellzyklusstabilität, eine inadäquate DNA-Reparatur und eine erhöhte Entartungsanfälligkeit der Zellen. Mutationen können an nahezu jeder Position der langen Gene auftreten, so dass eine Genanalyse technisch anspruchsvoll und vergleichsweise zeitaufwändig ist (Meindl 2013).

1990 entdeckte die vom US-Amerikaner J.M. Hall geleitete Forschergruppe das BRCA1 durch Kopplungsanalysen bei Mormonenfamilien (Hall et al. 1990), 1994 wurde BRCA1 zuerst isoliert und vervielfältigt (Miki et al. 1994). 1994 fanden Michael Stratton und Richard Wooster am Institute of Cancer Research der Universität London eine zweite Genveränderung, die eine Prädisposition für Brustkrebs verursacht, BRCA2. 1995 wurde diese erstmals kloniert (Wooster et al. 1995). Seitdem sind weitere hochpenetrante Genveränderungen untersucht worden, die mit erblichen Tumorleiden verbunden sind, wie TP53, PTEN, STK11, PALB2 und CDH1. Diese sind selten und treten häufig Syndrom-assoziiert mit dem Li-Fraumeni-, Cowden- oder Peutz-Jeghers-Syndrom oder mit diffusen Magenkarzinomen auf. Neben den hochpenetranten Genmutationen gibt es weitere, niedrig oder moderat penetrante Mutationen, die heterozygot, oder auch homozygot auftreten.

2010 und 2011 wurden zwei Intermediate-Risk-Gene, RAD51C und RAD51D, identifiziert, die in jeweils etwa 1% der Familien mit Brust- und Eierstockkrebs vorliegen und das Erkrankungsrisiko auf 20-35% erhöhen. Auch eine Mutation in den Genen NF1, ATM, CHEK2 und NBN geht durch einen Defekt in der Zellzyklusreparatur mit einem moderat erhöhten Brustkrebsrisiko einher. Daneben wurde bereits eine Vielzahl von Low-Risk-Veränderungen gefunden, die sich vor allem in der Kombination mit High-Risk oder Intermediate-Risk-Typen auszuwirken scheinen. Häufig entsteht ein erhöhtes Tumorrisiko erst durch Kopplung mehrerer moderat penetranter Mutationen oder Zusammentreffen mit Niedrigrisikovarianten. In der klinischen Versorgung kann durch die Zusammenschau der veränderten Gene ein individueller Risikoscore für die ratsuchende Patientin erstellt werden (Easton et al. 2015).

Die für die Genese gynäkologischer Tumoren bedeutendsten Mutationen bleiben damit die Defekte der Breast Cancer Gene BRCA1 und 2. Die Erwartung der Entdeckung eines BRCA3-Gens konnte bisher nicht erfüllt werden. Die Vererbung der BRCA-Mutationen folgt einem autosomal-dominanten Erbgang an 50% der Nachkommen. Eine Heterozygotie sorgt bereits für die gegenüber der nichtbetroffenen Bevölkerung massiv erhöhte Tumorprädisposition (Venkitaraman 2002).

In der prospektiven Analyse „Epidemiological Study of Familial Breast Cancer“ (EMBRACE) wurde gezeigt, dass BRCA1-Trägerinnen bis zum 70. Lebensjahr ein Risiko von 60% für Brustkrebs, von 59% für ein Ovarialkarzinom und von 83% für ein kontralaterales Mammakarzinom haben. Die entsprechenden Risikozahlen für BRCA2-Trägerinnen sind 55% für ein Mammakarzinom, 16,5% für ein Ovarialkarzinom und 62% für ein kontralaterales Mammakarzinom (Mavaddat et al. 2013). In einer aktuellen Publikation konnte in einer prospektiven Untersuchung eines Kollektivs von 6036 BRCA1- und 3820 BRCA2-Mutationsträgerinnen ein kumulatives Brustkrebsrisiko von 72% (BRCA1), beziehungsweise 69% (BRCA2) gezeigt werden. Das kumulative Eierstockkrebsrisiko betrug 44% bei BRCA1- und 17% bei BRCA2-Trägerinnen. Bezüglich eines kontralateralen Mammakarzinoms zeigte sich bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen ein Risiko von 40% nach 20 Jahren und bei BRCA2-Trägerinnen ein Risiko von 26% nach 20 Jahren. Dabei war sowohl bei BRCA1 als auch bei BRCA2 mit steigender Anzahl betroffener Familienmitglieder auch eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos der Nachkommen zu beobachten (Kuchenbaecker et al. 2017).

Trägerinnen von BRCA1-Mutationen entwickeln Mammakarzinome, die zu 70-75% negativ für Östrogenrezeptoren, Progesteronrezeptoren oder HER2-Amplifikation sind (triple negative). Sie proliferieren schnell, zeigen ein aggressives Wachstum und metastasieren in der Regel innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung (Dent et al. 2007).

Mammakarzinome von BRCA2 Trägerinnen sind typischerweise heterogener, sind häufig differenzierter und hormonrezeptorpositiv (Lakhani et al. 2005).

Das kumulative Risiko für eine Zweiterkrankung betrug bei einer Studie des Deutschen Konsortiums für Brust- und Eierstockkrebs im Jahr 2009 bei BRCA-mutierten Frauen 47.4% nach 25 Jahren und war umso höher, je jünger die Patientin beim Erstkarzinom war (Graeser et al. 2009).

Das Erkrankungsalter und die Penetranz der Mutation zeigen sich hoch heterogen; nicht alle Patientinnen erkranken im Laufe ihres Lebens und häufig weichen sogar innerhalb einer betroffenen Familie die Erkrankungsmerkmale weit voneinander ab. Es konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung häufig eine polygene Komponente hat und die Penetranz der BRCA-Mutation durch andere, gleichzeitig vorliegende Genveränderungen moduliert werden kann. Weiterhin tritt in retrospektiven Analysen der Effekt der Antizipation auf: In betroffenen Familien reduziert sich das Ersterkrankungsalter mit jeder Generation. Dies wird als Hinweis auf eine zusätzliche Komponente exogener Faktoren gewertet, der die jüngeren Generationen verstärkter ausgesetzt sind (Antoniou et al. 2010).

BRCA-Mutation erhöhen nicht nur das Risiko für Brust- und Ovarialtumoren, sondern zeigen auch eine Assoziation zum Auftreten anderer Karzinome:

Bei männlichen Mutationsträgern erhöhen BRCA2-Veränderungen das Prostatakarzinomrisiko vor dem 65. Lebensjahr auf das Siebenfache der Allgemeinbevölkerung, eine BRCA1-Mutation verursacht ein verdoppeltes Risiko (Liede et al. 2004). Ein Risikoanstieg für die Entstehung eines Kolonkarzinoms auf das zweieinhalb- bis vierfache bei Vorliegen einer BRCA-Mutation wurde beschrieben (Kadouri et al. 2007). Auch das Auftreten eines Pankreaskarzinoms scheint mit BRCA1 und mehr noch mit BRCA2-Mutationen assoziiert zu sein (Liede et al. 2004).

Das 1997 gegründete Verbundprojekt „Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ empfiehlt betroffenen Frauen ein risikoadaptiertes, intensiviertes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm. In Abhängigkeit des individuellen Erkrankungsrisikos und des jeweiligen Lebensalters werden Patientinnen engmaschig mit Hilfe von Sonographie, MRT und Mammographie gescreent und interdisziplinär beraten. Die Auswahl der optimalen Untersuchungsmethode und der geeignetsten Untersuchungsabstände sind Inhalt gegenwärtiger Forschung. Aktuell gehören zu den Empfehlungen des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs die Tastuntersuchung der Brust durch ärztliches Personal alle sechs Monate, eine Sonographie der Brust alle sechs Monate, eine Mammographie der Brust alle zwölf Monate und eine MRT-Untersuchung der Brust alle zwölf Monate bei prämenopausalen Frauen (Meindl et al. 2011).

Für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms bestehen bisher keine ausreichenden Früherkennungsmaßnahmen, so dass der prophylaktischen Chirurgie eine größere Bedeutung zukommt. Es konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie das Erkrankungsrisiko und Mortalitätsrisiko für Ovarialkarzinome bei bisher gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen hocheffektiv senken kann. Darüber hinaus führt der Eingriff bei prämenopausalen Frauen zu einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um 50% (Domchek et al. 2010).

Auch die Zahlen der prophylaktischen bilateralen Mastektomie stiegen in den letzten Jahren, unterstützt durch eine zunehmende öffentliche Präsenz, massiv an. Studien zeigen, dass diese Maßnahme alleine das Risiko für ein Mammakarzinom um 90% und zu 95% bei gleichzeitig erfolgter Adnektomie reduzieren kann (Rebbeck et al. 2004).

Entgegen früherer Praxis könnte sich auch die Therapie von genetisch bedingten Mammakarzinomen in Zukunft von der bei sporadischen Karzinomen unterscheiden. Präklinische Studien legen nahe, dass BRCA-mutierte Zellen häufig resistent gegen Spindelgifte wie Taxane und Alkaloide sind, dagegen gut auf Platinderivate ansprechen (Lafarge et al. 2001) (Byrski et al. 2010).

Mit der Verwendung des PARP-Inhibitors Olaparib, der bei in der Rezidivbehandlung bei Karzinomen an Brust und Ovar auf Basis einer BRCA-Mutation eingesetzt wird, konnte durch die OLYMPIA D-Studie ein wichtiger Schritt hin zur gezielten Tumorthherapie bei BRCA-Mutationen gemacht werden. (Robson et al. 2017)

Bisher ist ungeklärt, warum bestimmte Gewebe, wie Brustdrüse und Ovarien, besonders anfällig für eine Tumorgenese auf dem Boden der BRCA-Mutationen sind. Erklärungsansätze erfassen die erhöhte Anfälligkeit von sich schnell teilendem und in Phasen regenerierendem Gewebe wie der Brust, andere Studien legen nahe, dass die Mutation die Zellen anfälliger macht für lokale Mutagene wie Östrogenmetabolite, die insbesondere an Brust und Ovar die Tumorentstehung befördern können (Scully 2000).

Die Verbesserung des Verständnisses über die Mutationen, ihre Penetranz und Ansätze für eine spezifische und nebenwirkungsarme Therapie sind große Aufgaben der experimentellen und klinischen Forschung. Die Beratung betroffener Familien und die Entwicklung eines präzisen Präventionskonzeptes sind entscheidend für eine qualifizierte ambulante und stationäre Versorgung.

## 1.2 Prävention

### 1.2.1 Definition

Der Begriff der Prävention, vom lateinischen Wort prävenire (zu Deutsch „zuvorkommen“), wurde erstmals in Abhandlungen der Sozialmedizin des 19. Jahrhunderts verwendet und umfasst alle Anstrengungen zur Vermeidung des Auftretens von Krankheiten, zur Reduzierung ihrer Ausbreitung und zur Abmilderung ihrer Auswirkungen. Nachdem im 19. Jahrhundert die Verbesserung der Hygiene ein entscheidender Bestandteil von Krankheitsprävention war, umfassen neuere Ansätze der World Health Organisation (WHO) gleichsam soziale, ökonomische und kulturelle Aspekte von Prävention.

Caplan hat 1964 eine dreistufige Entwicklung des Präventionsbegriffs für psychische Erkrankungen vorgenommen, der nach wie vor Bestand in Definitionen der WHO und im Präventionsgesetz hat und flächendeckend verwendet wird. Entscheidend bei der Zuordnung ist dabei der Zeitpunkt, zu dem eine Interventionsmaßnahme durchgeführt wird, bezogen auf die Erkrankung:

Die Primärprävention beschreibt die Veränderung von äußeren Gegebenheiten oder Risikofaktoren, die eine Gesundheitsstörung am gesunden Organismus zur Folge haben können. Sie greift somit schon vor dem Auftreten einer Erkrankung ein.

Die Sekundärprävention bezeichnet nach Caplan die Früherkennung von Erkrankungen und Versorgung von klinisch inapparent Kranken, um die Anzahl der Erkrankten in der Gesellschaft zu reduzieren. Sie bildet damit die Schnittstelle zur Therapie.

Die Tertiärprävention zielt darauf ab, die Rehabilitation und Teilhabe bereits erkrankter Personen zu sichern und Folgeschäden zu minimieren (Caplan 1964).

Marc Jamouille ergänzte dieses Modell 1986 um den Begriff der Quartärprävention. Diese hat die Regulation westlicher Medizin und die Vermeidung von Übertherapie und unnötiger diagnostischer und medikamentöser Maßnahmen, insbesondere bei älteren Patienten, zum Ziel. Der Grundsatz der Quartärprävention lautet „Primum non nocere“ (zu Deutsch „zuerst nicht schaden“) (Jamouille 2008).

Eine weitere Definition vom Institute of medicine von 1994 unterscheidet Prävention nach der Zielgruppe: Während sich die universelle Prävention an alle Mitglieder einer Gemeinschaft richtet, bezieht sich die selektive Prävention nur auf eine Teilgruppe oder ein definiertes Risikokollektiv. Die indizierte Prävention umfasst schließlich nur Personen mit einem bereits festgestellten Risiko (Institute of Medicine 1994).

In der Etablierung von Präventionsstrategien lassen sich außerdem die Verhaltens- und die Verhältnisprävention unterscheiden. Verhaltensprävention umfasst die Vermeidung oder Stärkung gesundheitsrelevanten Verhaltens des Individuums, während die Verhältnisprävention eine Verbesserung von politischen, sozialen und ökonomischen

Gegebenheiten verfolgt, die einen Einfluss auf Krankheitsentstehung haben können. Zur Verhaltensprävention zählen Gesundheitserziehung an Schulen und Ermunterung zu einem gesunden Lebensstil durch ÄrztInnen. Beispiele für Verhältnisprävention sind Rauchverbote in öffentlichen Gebäuden oder Gesetze, die Arbeitssicherheit regulieren (Hurrelmann 2010).

Der Begriff der Prävention wurde von der WHO ergänzt durch den Begriff der Gesundheitsförderung. Während Krankheitsprävention dazu dient, das Eintreten einer Erkrankung oder ihrer Krankheitsfolgen zu verhindern, zielt Gesundheitsförderung darauf ab, bestimmte Verhaltensweisen oder Fähigkeiten zu stärken, die die Lebensführung verbessern und einen Gesundheitsgewinn erzielen können (WHO 1986). Beide Ansätze werden in Deutschland in Form verschiedenster Interventionen durch öffentliche oder professionell autorisierte Institutionen umgesetzt. Dennoch spielt die Prävention im gesundheitlichen Versorgungssystem gegenüber der Therapie bereits eingetretener Erkrankung noch eine untergeordnete Rolle. Der fortschreitende demographische Wandel und die Zunahme chronischer Erkrankung, die oft in Kombination auftreten und häufig auf dem gleichen Risikofaktor basieren, wird mutmaßlich dazu führen, dass die Prävention als integraler Baustein der Gesundheitsversorgung an Bedeutung gewinnt (Hurrelmann 2010). Dazu ist nicht nur eine Anstrengung des Individuums gefragt, sondern vielmehr der Wandel der politischen und sozialen Landschaft, in die die Gesundheit des einzelnen Patienten eingebettet ist.

### 1.2.2 Prävention durch körperliche Aktivität

Unter den Lifestylefaktoren, die das Krebsrisiko sowie den Verlauf einer Erkrankung modifizieren können, ist körperliche Aktivität der am besten untersuchte. Studien konnten zeigen, dass regelmäßige körperliche Aktivität das Risiko für Mammakarzinome (Thune et al. 1997), Kolon- (Giovannucci et al. 1995), Endometrium- und Prostatakarzinome signifikant verringert. Assoziationen zu weiteren Karzinomformen liegen vor (Vainio et al. 2002). Dabei wirkt sich körperliche Aktivität nicht nur regulierend auf den Body Mass Index (BMI) aus, sondern greift durch Beeinflussung des Insulinspiegels, der Ausschüttung von Wachstums- und Sexualhormonen auch in hormonelle Regelkreise ein, stimuliert das Immunsystem und ist oft assoziiert mit anderen gesundheitsförderlichen Verhaltensweisen (McTiernan et al. 1998).

Körperliche Aktivität hat neben der protektiven Wirkung in der Tumorgenese eine entscheidende Bedeutung in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen (Berlin & Colditz 1990), dem metabolischen Syndrom (Lakka & Laaksonen 2007) und Typ 2 Diabetes Mellitus (Laaksonen et al. 2005), sowie in der Vorbeugung und Therapie von Osteoporose

(Berard et al. 1997) und Depressionen (Mammen & Faulkner 2013). Welche Form des körperlichen Trainings dabei am geeignetsten ist und ab welcher Dauer oder Intensität sich Sport protektiv auswirkt, ist nicht eindeutig geklärt. 1995 hat das amerikanische Center for Disease Control und Prevention Richtlinien zu körperlichem Training mit dem Ziel der allgemeinen Krankheitsprävention veröffentlicht. Empfohlen wurde die Ausübung von mindestens 30 Minuten körperlicher Aktivität mit moderater bis mittlerer Intensität an allen Tagen der Woche (Pate et al. 1995). Auch die 2006 veröffentlichten „American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention“ raten zur Durchführung von Trainingseinheiten von 30, besser 45-60 Minuten an mindestens fünf Tagen in der Woche (Kushi et al. 2006). Die WHO beschreibt körperliche Inaktivität als eine der 4 ursächlichen Säulen der globalen Mortalität mit einem Anteil an 6% der weltweiten Todesfälle, hinter Bluthochdruck, Tabakrauchen und hoher Blutglukose. Das Präventionsprogramm der WHO „Global Recommendations on Physical Activity for Health“ umfasst für Erwachsene die Empfehlung, mindestens 150 Minuten in der Woche in moderater Intensität körperlich zu trainieren. Dabei sollten Blöcke intensiver anaerober Tätigkeiten über mindestens 10 Minuten und Krafttraining an mindestens zwei Tagen der Woche geplant werden (WHO 2010). Diese Empfehlungen werden im klinischen Alltag und in der Patientenversorgung häufig verwendet und sind auch Grundlage der Trainingskonzepte vieler Interventionsstudien.

### 1.2.3 Prävention durch Ernährung

Epidemiologische Daten legen nahe, dass eine Körpergewichtskontrolle, eine Ernährungsmodifikation, regelmäßige körperliche Aktivität und der Verzicht auf Tabak und Alkohol die entscheidenden modifizierbaren Determinanten für die Vermeidung von Tumoren sind (Stein & Colditz 2004). Es wird angenommen, dass ein Drittel der über 500.000 jährlich gemeldeten Tumortodesfälle der USA auf die Ernährung und das Bewegungsverhalten der betroffenen Patienten zurückzuführen sind (Kushi et al. 2012). Gesunde Ernährung, moderate körperliche Aktivität und die Vermeidung von Alkohol und Tabakprodukten geht mit einem deutlich verringerten Risiko für die Entstehung von Krebserkrankungen einher und ist überdies assoziiert mit einer kleineren Gesamtsterblichkeit und einem verringerten Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Ernährungsgewohnheiten haben damit einen großen Einfluss auf die Gesundheit. Das öffentliche Interesse an Ernährungsregulation und an einem therapeutischen Einsatz von Ernährung wächst. In vielen Studien sind die Auswirkungen von Ernährungsmustern auf den Gesundheitsstatus und die Sterblichkeit untersucht worden. Ernährungsmuster wurden

dabei durch Bildung von Scores für empfehlenswerte Lebensmittel festgelegt. Danach zeigen Ernährungstypen, die viel Gemüse, Obst, Vollkorngetreide und wenig verarbeitete Fleisch- und Wurstwaren sowie Fast Food enthalten, eine kleinere Gesamtsterblichkeit. Ein hoher Anteil an empfohlenen Lebensmitteln ist mit einem kleineren Risiko für Adipositas und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden (Heidemann et al. 2008) (Kant 2004) (Appel et al. 1997), die große Teile der westlichen Welt massiv betreffen und nicht selten lebenslimitierend sind. Auch das Risiko für Schlaganfälle und Tumorerkrankungen verringert sich mit einem Ernährungskonzept, das der allgemeinen Vorstellung einer „gesunden Ernährung“ und den Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht (Heidemann et al. 2008) (Kant et al. 2000). Im großen Kollektiv der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ konnte speziell für das Mamma-Karzinom beobachtet werden, dass ein hoher Gemüseanteil der täglichen Ernährung mit einem geringeren Auftreten einer Brustkrebserkrankung einhergeht (Emaus et al. 2016).

Insbesondere die Mediterrane Kost konnte in mehreren prospektiven Studien als protektiv gegen kardiovaskuläre Erkrankungen, Karzinomerkrankungen und sogar neurologische Erkrankungen wie die Alzheimer-Demenz und Morbus Parkinson herausgestellt werden (Trichopoulou et al. 2003) (Mitrou et al. 2007) (Scarmeas et al. 2006) (Alcalay et al. 2012) und gilt als bekanntestes Beispiel für eine ausgewogene und gesunde Ernährung. Entscheidend bei dieser Kostform sind ein hoher Gemüse- und Obstanteil, Nüsse, Getreide, hochwertiges Olivenöl und ein geringer Anteil an gesättigten Fettsäuren und Fleisch, sowie ein moderater Konsum von Fisch, Milchprodukten und Rotwein (Willett et al. 1995).

Neben der Zusammensetzung spielt auch die Größe und die Energiedichte von Mahlzeiten eine Rolle. Studien zeigen, dass die üblichen Portionsgrößen in der letzten Generation der US-amerikanischen Bevölkerung größer geworden sind (Young & Nestle 2002), Nahrungsmittel und Getränke mit hohem Energiegehalt, insbesondere Fast- oder Conveniencefood, gehören zur alltäglichen Ernährung (Paeratakul et al. 2003). Die Folge ist häufig Übergewicht, das 67% der US-amerikanischen Frauen (National Center for Health Statistics 2015) und 46% der deutschen Frauen betrifft (Robert-Koch-Institut 2014). In Studien konnte gezeigt werden, dass 14-20% der durch Krebserkrankungen verursachten Todesfälle durch Übergewicht verursacht oder begünstigt werden (Calle et al. 2003). Bei übergewichtigen und adipösen Menschen sind unterschiedlichste Regelkreise gestört, das Immunsystem und Kontrollproteine des Zellzyklus können beeinträchtigt sein, Insulin- und Östrogenwerte können sich verändern und zur Krebsentstehung beitragen. Es besteht eine klare Assoziation zwischen Übergewicht und unterschiedlichen Tumorentitäten wie dem Gallenblasenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Endometriumkarzinom, Ösophaguskarzinom und eine hohe Evidenz für die Begünstigung von Kolon- und Rektumkarzinomen, postmenopausalen Mammakarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen, Hodgkin-Lymphomen

und Multiplen Myelomen, Ovarial- und Pankreaskarzinomen durch Übergewicht (Bergstrom et al. 2001) (Renehan et al. 2008). Gewichtsmodifikation und Ernährungsoptimierung sind somit entscheidende Themen der Aufklärung und Primärprävention, insbesondere in der westlichen Welt.

Bei der Bewertung ernährungsepidemiologischer Daten muss beachtet werden, dass die Bedeutung bestimmter Ernährungsgewohnheiten kulturell, demographisch und zwischen sozio-ökonomischen Schichten verschieden ist (James et al. 1997) (Kronl & Coleman 1986) und stets im Kontext anderer Lifestyle-Faktoren, wie Rauchen, BMI und Bewegungsverhalten betrachtet werden sollte. Die Betrachtung einzelner Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelbestandteile als isolierter Risikofaktor für bestimmte Erkrankungen wird der Komplexität von Ernährungsgewohnheiten oft nicht gerecht.

### 1.3 Risikofaktoren Mammakarzinom

Mit 1.6 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr weltweit ist das Mammakarzinom die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen.

Der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung von Mammakarzinomen ist das Lebensalter: Das Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom verdoppelt sich alle zehn Jahre bis zur Menopause (McPherson et al. 2000). Auch die tumorbedingte Sterblichkeit nimmt mit zunehmendem Lebensalter signifikant zu (Adami et al. 1986). In Deutschland liegt der Erkrankungsgipfel für ein sporadisches Mammakarzinom bei 62 Jahren bei rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich (Robert-Koch-Institut 2012).

Neben dem Lebensalter sind hormonelle Faktoren ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von Mammakarzinomen: Viele stattgehabte Ovulationen erhöhen das Erkrankungsrisiko, so dass eine frühe Menarche und ein spätes Eintreten in die Menopause, sowie wenige oder keine Schwangerschaften als Risikofaktoren für Mammakarzinome gelten (Colditz 1993) (Hsieh et al. 1990). Auch Nulliparität oder eine späte erste Schwangerschaft nach dem 35. Lebensjahr erhöhen das Risiko für das spätere Auftreten eines Mammakarzinoms. Stillen, und insbesondere eine lange kumulative Stilldauer, zeigte sich in einigen Studien dagegen als protektiv (Lipworth et al. 2000).

Die in der westlichen Welt weit verbreitete hormonelle Kontrazeption zeigte in Studien nur eine geringe Erhöhung des relativen Risikos während und bis zu zehn Jahre nach Ende der Einnahme. Demgegenüber konnte in der „Million Women Study“ an einem großen Kollektiv gezeigt werden, dass eine gegenwärtig durchgeführte Hormonersatztherapie das relative Risiko für ein Mammakarzinom signifikant erhöht. Insbesondere die Einnahme von Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten führte zu einer Risikoerhöhung und die

Erkrankungswahrscheinlichkeit war direkt abhängig von der Dauer der Einnahme (Beral 2003).

Auch sporadische Mammakarzinome scheinen eine familiäre Komponente zu haben. So konnte in Subanalysen der „Nurses' Health Study“ 1993 gezeigt werden, dass Töchter von Frauen, die vor dem 40. Lebensjahr eine Brustkrebserkrankung erlitten oder deren Schwestern erkrankt waren, ein um 50% erhöhtes Risiko gegenüber der Vergleichsgruppe aufwiesen (Colditz et al. 1993). Je jünger die Angehörige bei der Ersterkrankung war, desto höher war auch das Risiko für eine spätere Erkrankung der Testperson.

Auch Lifestylefaktoren können Einfluss auf das Erkrankungsrisiko nehmen. Es gilt als mit zahlreichen Studien gesichert, dass mittlerer bis hoher Alkoholkonsum das Risiko für ein Mammakarzinom erhöht und die Prognose bei bereits eingetretener Erkrankung verschlechtert (Smith-Warner et al. 1998) (Chen et al. 2011) (Hamajima et al. 2002) (Zhang et al. 2007).

Zigarettenrauchen ist ein Lifestylefaktor, der zunehmend auch die weibliche Bevölkerung betrifft und Einfluss auf das Brustkrebsrisiko nimmt. Tabakrauchen erhöht das Erkrankungsrisiko signifikant (Catsburg et al. 2015) (Gallicchio et al. 2006) (Johnson 2005). Besonders betroffen sind Frauen, die über eine lange Zeitspanne rauchen oder bereits in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter beginnen zu rauchen. Das Risiko scheint sich mit steigendem Konsum linear zu vergrößern.

Ein weiterer potenziell schädlicher Faktor des Lebensstils ist der in der westlichen Welt immer weiter zunehmende Bewegungsmangel. 2016 veröffentlichte die Techniker Krankenkasse eine Studie, aus der hervorging, dass 48% der Deutschen nie oder selten Sport treiben (TK-Bewegungsstudie 2016). Laut Robert-Koch-Institut gelang es 2013 nur 17% der 40 bis 49-jährigen Frauen in Deutschland, die WHO-Empfehlung über 2,5 Stunden körperliche Aktivität pro Woche umzusetzen (Krug et al. 2013). Bewegungsarmut und lange Sitzzeiten stellen einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung des sporadischen Mammakarzinoms dar. Durch regelmäßige körperliche Aktivität ließ sich in Studien eine Risikoreduktion von bis zu 70% erzielen (Dallal et al. 2012) (Cohen et al. 2013). Insbesondere in der Jugend und im Klimakterium scheint sich Bewegungsarmut ungünstig auszuwirken (Lynch et al. 2011) (Lagerros et al. 2004) (Frisch et al. 1985).

Als weiterer Risikofaktor ist ein niedriger sozioökonomischer Standard zu nennen. Frauen aus einem sozial benachteiligten Milieu erkranken zwar seltener als Frauen mit gehobenem sozialen Hintergrund, erhalten aber erst in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien eine erste Beratung und sterben häufiger an der Erkrankung als Frauen aus gehobenen sozialen Klassen (Yost et al. 2001) (Carlsen et al. 2008) (Downing et al. 2007). Hierbei könnte auch die unterschiedliche Verteilung von Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, sowie das Rauch-, Alkohol- und Bewegungsverhalten zwischen sozialen Schichten, entscheidend

sein. Ebenfalls bedeutsam für die Therapieverträglichkeit und das Outcome bei bereits erkrankten Frauen scheinen mentaler Stress und Lebenseinstellung zu sein. Frauen mit hohem Lebensoptimismus, guter sozialer Einbettung und wirksamen Copingstrategien zeigten in Studien trotz Erkrankung ein höheres psychosexuelles Wohlbefinden (Wimberly et al. 2008). Hohe Stresslevel wurden in mehreren Studien über Aktivierung neuroendokriner Mechanismen mit einer Verschlechterung des Outcomes bei Brustkrebspatientinnen in Verbindung gebracht (McGregor & Antoni 2009).

## 1.4 BRCA-Mutationen: Erkrankungsmodulierende Faktoren

Die Penetranz von BRCA-Mutationen liegt nicht bei 100% und unterscheidet sich zwischen Individuen, so dass von risikomodulierenden Faktoren ausgegangen werden muss. Bisher gibt es keine prospektiven Studien, die sich mit risikomodulierenden Faktoren bei Karzinomen auf Boden einer BRCA-Mutation befassen. Retrospektive Daten zeigen, dass sowohl endogene Faktoren, als auch exogene Faktoren, wie die Anzahl der Schwangerschaften, das Geburtsjahr der betroffenen Frau und die körperliche Aktivität während der Jugend Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit haben können:

Abhängig von der Beschaffenheit und exakten Position der Mutation, sowie von hinzutretenden Mutationen, können sich Erkrankungsschwere oder Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms unterscheiden. Thompson et al. konnten ein um 30% erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom bei BRCA-Trägerinnen zeigen, wenn sich die Mutation in der 3' oder 5'-Region befand, gegenüber der Veränderungen in der zentralen Region des Gens (Thompson et al. 2002). Gayther et al. zeigten, dass Mutationen, die in der 3' Region auftraten, mit einem um 20% reduzierten Risiko für Ovarialkarzinome, gegenüber Veränderungen in der 5' Region, assoziiert waren (Gayther et al. 1995). Auch Veränderungen an anderen Genloci, die an der Verarbeitung exogener Karzinogene, an Genreparatur und Zellzyklusstabilität und am Metabolismus von Steroidhormonen beteiligt sind, können sich verstärkend auf eine bestehende BRCA-Mutation auswirken und die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen (Rebeck 2002). Insbesondere die steigende Penetranz von Mutationen in BRCA1 und 2 und das frühere Auftreten einer Erkrankung bei Frauen späterer Generationen (Generationeneffekt) legt nahe, dass auch Umwelt- und Lifestylefaktoren zur Erkrankungswahrscheinlichkeit beitragen. Antoniou et al. konnten zeigen, dass die Penetranz von BRCA-Mutationen bei Frauen, die nach 1940 geboren sind, von 24% auf 67% bei Frauen späterer Jahrgänge angestiegen ist (Antoniou et al. 2003). Auch in einer isländischen Kohorte konnte eine Vervierfachung der Penetranz bei Frauen, die nach 1920, versus derjenigen, die vor 1920 geboren wurden, beobachtet werden (Tryggvadottir et al. 2006). Auch die sportliche Aktivität in jungen Jahren gilt als gesicherter Einflussfaktor auf die spätere

Karzinomentstehung auf Boden einer BRCA-Mutation. Frauen, die während ihrer Kindheit und Jugend regelmäßig körperlich aktiv waren, zeigen ein signifikant verringertes Erkrankungsrisiko im Erwachsenenalter gegenüber denen, die in der Jugend keinen Sport betrieben (Pettapiece-Phillips et al. 2015). Auch ein normales Körpergewicht und eine Gewichtsabnahme von über 10 Pfund (4.5 kg) im frühen Erwachsenenalter konnten in Studien als Schutzfaktoren herausgestellt werden (Kotsopoulos et al. 2005).

Reproduktive Einflussfaktoren auf das genetische Mammakarzinom sind nicht abschließend geklärt. Mehrere Studien legten in letzter Zeit nahe, dass stattgehabte Geburten das spätere Risiko für ein mutationsassoziiertes Karzinom senken (Rieder et al. 2016).

Bisher liegen keine Ergebnisse prospektiver Studien über die Auswirkungen von Sport und Ernährung auf die Erkrankungshäufigkeit und die Mortalität von BRCA-Mutationsträgerinnen vor. Zwar wird vermutet, dass sich das Outcome beim genetischen Mammakarzinom analog zum sporadischen durch einen normalen BMI, regelmäßige körperliche Aktivität und eine gesunde Ernährung positiv beeinflussen lässt, doch fehlen noch immer belastbare, randomisierte Studien, um betroffenen Frauen konkrete Empfehlungen geben zu können.

Die vorliegende Machbarkeitsanalyse einer Lebensstilintervention fußt auf diesem Fehlen verlässlicher Daten im Risikokollektiv. Unterstützt von der Deutschen Krebshilfe, wurde in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Ernährungsmedizin, Sportmedizin und Gynäkologie ein Studienkonzept entwickelt, das in einem prospektiven, randomisierten Ansatz untersucht wird, ob und auf welche Weise BRCA-Mutationsträgerinnen von einer gerichteten Sport- und Ernährungsintervention profitieren können. Die Hauptstudie mit geplanten 600 Probandinnen und einem voraussichtlichen Follow-Up von zehn Jahren rekrutiert zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung erfolgreich. Vorgeschaltet war ein Pilotprojekt mit 69 Probandinnen zur Machbarkeitserprobung des Studienprotokolls, das die Grundlage für die eingereichte Arbeit bildet.

## 1.5 Studienkonzept „Pilotstudie“

Pilotstudien spielen eine entscheidende Rolle in der Planung, Durchführung und Optimierung von randomisierten, kontrollierten Studien. Insbesondere bei Interventionsstudien zur Prävention von Erkrankungen und Versorgung von chronisch Kranken, haben Pilotstudien einen hohen Stellenwert (Bryan et al. 1999). Sie dienen dazu, die Umsetzbarkeit eines für eine klinische Studie geplanten Studienprotokolls an einem Pilotkollektiv zu untersuchen. Dabei wird das Zusammenwirken aller Komponenten des Studienprotokolls überprüft. Auch die Testung von Fragebögen oder Datenbanken, die

Sicherstellung einer erfolgreichen Rekrutierung und die Abbildung der Akzeptanz des Studienkonzepts durch die Probanden sind Aufgaben einer Pilotstudie.

Im Rahmen der Pilotstudie können außerdem die Endpunkte einer Hauptstudie festgelegt und auf Basis der ersten Auswertungen Probandenzahlberechnungen angestellt werden (Eldridge et al. 2016).

Die Zielsetzung einer Pilotstudie sollte zu Beginn klar definiert sein. Methodische Genauigkeit und die Einbeziehung weniger Endpunkte stellen die Aussagekraft der Pilotuntersuchung sicher. Die Auswertung von Pilotstudien sollte laut einiger Autoren in erster Linie deskriptiv erfolgen (Grimes & Schulz 2002) und sich vor allem an einer Optimierung der geplanten Hauptstudie und dem Erkennen von Schwachstellen des Studienprotokolls orientieren. Dabei sollten jedoch die bei der Pilotstudie gewonnenen Probanden nach Möglichkeit nicht in die Hauptstudie einbezogen werden. Mit der inhaltlichen Interpretation von Daten oder der Berechnung von Signifikanzen ist bei sehr kleinen Kollektiven, wie sie bei Pilotstudien üblich sind, restriktiv umzugehen (Arain et al. 2010). Ebenso sollte die geplante Hauptstudie auch dann umgesetzt werden, wenn das geplante Interventionskonzept zwar umsetzbar erscheint, aber keine signifikanten Veränderungen erbringt (Lancaster et al. 2004).

Die Begriffe „Machbarkeitsstudie“ und „Pilotstudie“ sind in der Literatur nicht eindeutig definiert und methodisch nicht klar zu trennen.

Arain et al. legen anhand einer Literaturrecherche ein Abgrenzungskonzept dar:

Danach sei eine Machbarkeitsstudie darauf ausgelegt, Zusammenhänge oder spezielle Gegebenheiten zu testen, die für die Erstellung eines Studienprotokolls für eine Interventionsstudie wichtig sind, zum Beispiel Rekrutierungszahlen an Zentren oder die Standardabweichung eines geplanten Endpunktes.

Pilotstudien seien demgegenüber die Mikroversion einer geplanten Hauptstudie, die die gleiche Interventionsstrategie an einem kleinen Kollektiv testet. Dabei sei weniger die Generierung von statistisch verwertbaren Ergebnissen, sondern vielmehr die Untersuchung von Abläufen entscheidend (Arain et al. 2010).

## 2 Zielsetzung

Mit der vorliegenden Analyse soll die Machbarkeit einer Lebensstilintervention bei gesunden und erkrankten BRCA1 und BRCA2-Mutationsträgerinnen in einem prospektiven, multizentrischen, interdisziplinären Ansatz dargestellt werden.

(„Lebensstilintervention bei Frauen mit erblichem **Brust-** und **Eierstockkrebs**“: **LIBRE 1**).

Im Mittelpunkt der Untersuchung stehen dabei die Darstellung der Zeitpunkte und Gründe für einen Studienausstieg (Drop Out), sowie der Zusammenhang von Drop Outs mit möglicherweise interferierenden Faktoren wie Alter, Randomisierungsergebnis, Erkrankungsstatus, BMI und körperlicher Fitness. Die Analyse der Drop Outs soll auch die Zufriedenheitsbefragung der Probandinnen einbeziehen.

Weiterhin soll auf eine ausreichende Rekrutierung, die Etablierung eines interdisziplinären Interventionsmodells und die Erhaltung von Compliance und Adherence eingegangen werden.

Die sich der Machbarkeitsanalyse anschließende Hauptstudie (LIBRE 2) hat zum Ziel, die Auswirkung von regelmäßiger körperlicher Aktivität und Ernährung gemäß den Empfehlungen der Mediterranen Kost auf Frauen mit BRCA1 und BRCA2-Genmutationen zu untersuchen. Es soll gezeigt werden, dass die betroffenen Frauen in Bezug auf BMI, Fitness, Lebensqualität und –optimismus von einer gerichteten Intervention profitieren.

Längerfristig soll an einem Kollektiv von 600 Frauen und über eine Nachbeobachtungszeit von mindestens zehn Jahren die Wirkung einer Lebensstilintervention auf Tumorinzidenz, Prognose und Mortalität der genetisch belasteten Frauen untersucht werden.

Das vorliegende Pilotprojekt zur Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe zur Darstellung der Machbarkeit empfohlen. Vor dem geplanten Einschluss von 600 Probandinnen und der Beteiligung von 15 Studienzentren in ganz Deutschland sollte das Interventionsprogramm an den drei Pilotzentren München, Kiel und Köln entwickelt werden und beispielhaft an einem Mikro-Kollektiv von 60 Probandinnen erprobt werden. Die Zielsetzung war die erfolgreiche Etablierung eines Interventionsprogramms an den drei Pilotzentren, die erfolgreiche Randomisierung von mindestens 60 Probandinnen in fünf Monaten und die Aufrechterhaltung einer Drop Out Rate von unter 30% und einer Adherence zu den Bestandteilen der Intervention von über 70%.

Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl der Probandinnen definiert, die die dreimonatige intensiviertere Interventionsphase erfolgreich absolvierten und zur Studienvisite V2 nach zwölf Monaten noch Teilnehmerinnen der klinischen Prüfung waren.

Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen in den Ergebnissen der Fragebögen „Life Orientation Test“ (LOT), „Trierer Inventar für chronischen Stress“ (TICS), im BMI, in der Fettkalorienaufnahme, in der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>peak) und in der körperlichen Aktivität im Fragebogen „International Physical Activity Questionnaire“ (IPAQ), jeweils zwischen Baseline und den Follow-Up-Terminen V1, V2, V3, V4.

- **Primärer Endpunkt:** Anzahl der Probandinnen, die das Lebensstilinterventionsprogramm erfolgreich (Teilnahme an  $\geq 70\%$  der Einzelmaßnahmen) absolviert haben (Machbarkeit und Akzeptanz der Lebensstilintervention).

- **Sekundäre Endpunkte:** Stressbewältigung (Fragebogen TICS), Grad des Optimismus (Fragebogen LOT), BMI, Fettkalorienaufnahme, maximale Sauerstoffaufnahme (VO2max mittels Spiroergometrie), körperliche Aktivität (Fragebogen IPAQ), Lebensqualität (Fragebogen QLQ-C30), jeweils nach 3 (V1), 12 (V2), 24 (V3), 36 (V4) Monaten im Vergleich zur Baseline.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Die LIBRE-Pilotstudie wurde mit einem zweiarmigen, kontrollierten, randomisierten Studiendesign an drei Zentren des Deutschen Konsortiums für Brust- und Eierstockkrebs, München, Kiel und Köln, durchgeführt. Die Randomisierung in Kontroll- und Interventionsgruppe erfolgte im Verhältnis 1:1.

Die Studie fand multizentrisch und interdisziplinär zwischen den Fachbereichen der Gynäkologie, der Sportmedizin und der Ernährungswissenschaft statt.

#### 3.2 Studienkohorte und Patientenrekrutierung

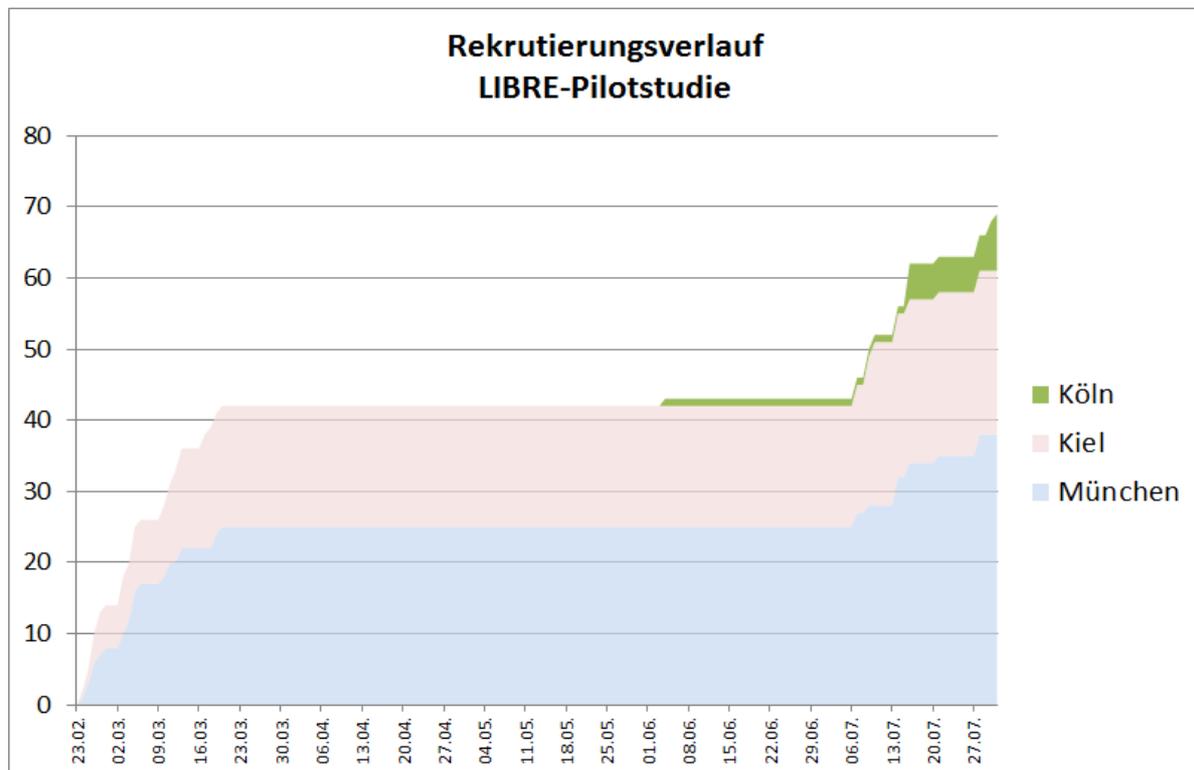


Abbildung 1: Rekrutierungsverlauf

In der Zeit vom 24.02.2014 bis 31.07.2014 wurden insgesamt 68 Frauen an den drei Studienzentren der Pilotphase in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte im Rahmen von Befundmitteilung oder Beratung während der Tumorrisikosprechstunde oder über die initiative Zusendung von Patientenflyer und Patienteninformation an betroffene Frauen, die in der Konsortialdatenbank „BRCA 2006“ dokumentiert waren und im Einzugsgebiet der jeweiligen Zentren lebten. Zudem erfolgten eine Vernetzung mit lokalen Selbsthilfegruppen, die Auslage des Studienflyers in Kliniken und bei niedergelassenen ÄrztInnen und die Vorstellung der Studie bei Patiententagen und Fortbildungen.

Frauen, die auf die Studie hingewiesen wurden oder mit denen im Zusammenhang mit der Studie Kontakt aufgenommen worden war, wurden in einer Screeningliste dokumentiert. Interessierte Patientinnen erhielten ein Informationspaket bestehend aus Patienteninformation, Einverständniserklärung und Studienflyer.

Einschlusskriterien waren die nachgewiesene, pathogene BRCA1 oder BRCA2 Mutation, ein Alter zwischen 18 und 69 Jahren und die schriftlich erteilte Einwilligung in die Studienteilnahme.

Die zugrundeliegende Gentestung war an den rekrutierenden Zentren oder bei überweisenden Zentren durchgeführt worden und ging stets mit einer ausführlichen Beratung, dem Anbieten von psychologischer Begleitung und der Diskussion möglicher diagnostischer und therapeutischer Schritte einher.

Als Ausschlusskriterien wurden schwere orthopädische, internistische oder psychiatrische Erkrankungen, die eine Gruppenintervention oder ein körperliches Training verhindert hätten, eine aktuell bestehende Schwangerschaft, mangelhafte körperliche Leistungsfähigkeit (Belastungsfähigkeit <50 Watt/Karnofsky-Index <60%) oder ein bereits beim Studieneinschluss überproportional guter Trainingszustand ( $VO_{2max}$  >150%), eine metastasierte Tumorerkrankung oder eine Lebenserwartung von weniger als drei Jahren festgelegt. Zum Ausschluss führten außerdem schwere Nahrungsmittelallergien gegen Bestandteile der mediterranen Diät oder eine vegane Ernährung, ein BMI unter 15, eine mangelnde zu erwartende Compliance, mangelhafte Kenntnisse der deutschen Sprache oder die Teilnahme an anderen klinischen Studien. Weiterhin wurden Frauen, die in therapeutischer oder prophylaktischer Absicht mastektomiert worden waren, nicht eingeschlossen.

In München wurden 37, in Kiel 23 und in Köln 8 Probandinnen eingeschlossen, wobei sowohl in München als auch in Kiel zwei größere Einschlussblöcke, jeweils im Februar/März und im Juli 2014, vorgenommen wurden.

### 3.3 Randomisierung und Registrierung

Die Randomisierung erfolgte am Studieneinschlussstermin nach der Baselineerhebung mit einem zentral vorbereiteten und jeweils im Zentrum hinterlegten Randomisationsbrief im Verhältnis 1:1. Verwendet wurde eine Blockrandomisation mit zufälligen Blocklängen mit den Stratifikationsfaktoren Zentrum und Erkrankungsstatus.

Die klinische Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Kiel, Köln und München geprüft und bewilligt. Sie wurde registriert im Deutschen Studienregister für Klinische Studien und bei der WHO und finanziell gefördert durch die Deutsche Krebshilfe im Schwerpunktbereich Primärprävention.

Die Probandinnen willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein und wurden darüber aufgeklärt, dass eine vorzeitige Beendigung jederzeit und ohne Angabe von Gründen oder negativen Konsequenzen möglich war. Die Studiendurchführung erfolgte unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki von 1996 und dem deutschen Datenschutzgesetz.

### 3.4 Studienablauf

Das Studienprotokoll für die klinische Prüfung umfasste einen fünfmonatigen Rekrutierungszeitraum, dem eine insgesamt vierundzwanzigmonatige Studiendauer folgte. Nach der Studieneinschlussphase wurde eine zwölfwöchige intensive Intervention durchgeführt, die über einen Zeitraum von weiteren neun Monaten aufrechterhalten wurde. Drei und zwölf Monate nach Beginn der Intervention (Visite V0) wurden klinische Follow-Up-Untersuchungen am Studienzentrum durchgeführt (Visite V1-3 und V2).

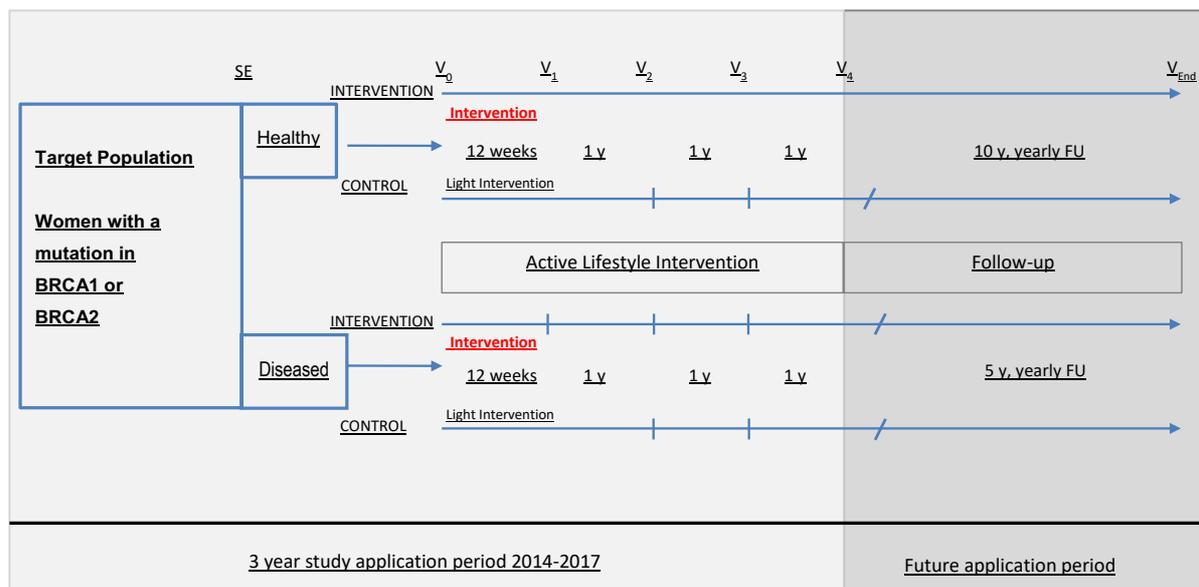


Abbildung 2: Studienablauf

Am Studieneinschlusstermin wurde mit Hilfe von drei klinischen Fragebögen eine Baseline-Erhebung durchgeführt. Diese beinhaltete die bisherige Krankengeschichte der Probandin, Erkrankungsstatus und mögliche Risikofaktoren für eine Karzinomentstehung wie Hormonsubstitution, Reproduktionsstatus und Faktoren des Lebensstils. Weiterhin wurde das familiäre und berufliche Umfeld, das Bildungslevel und das Einkommen erfragt und in einem dritten Fragebogen die bisher erlebte diagnostische und therapeutische Strahlenexposition erhoben. Zudem wurde von jeder Patientin der aktuelle Ernährungsstatus mit Fragebögen, einer Blutentnahme und einer Stuhlprobe und das aktuelle Aktivitätsniveau mit Fragebögen und einer internistisch-sportmedizinischen Untersuchung mit Bioimpedanzanalyse (BIA) und Spiroergometrie erhoben.

Nach der Studieneintrittsuntersuchung wurde den Probandinnen das Ergebnis der zufälligen Randomisierung mitgeteilt und die Frauen wurden zur ersten gruppenspezifischen Veranstaltung (V0) eingeladen. Diese erfolgte im Abstand von vier Wochen zum Studieneinschluss. In dieser Zeit waren die Probandinnen dazu angeleitet, das psychologische Stimmungstagebuch „Life Barometer“ (LIBA) täglich zu führen.

Es folgte die zwölfmonatige Interventionsphase beziehungsweise eine Light Intervention für die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe.

### 3.4.1 Interventionsgruppe: Sportintervention

Die Sportintervention war geteilt in eine dreimonatige intensiviertere Intervention (Phase 1) und ein Aufrechterhalten der erarbeiteten Trainingsvorgaben durch monatliche Kontakte und Motivationstreffen über insgesamt neun Monate (Phase 2). Das Trainingsprogramm war vor allem ausdauerorientiert oder als kombiniertes Kraft-/Ausdauertraining konzipiert. Im Mittelpunkt der Trainingsintervention stand die individuelle Annäherung an jede Probandin und die Berücksichtigung ihrer körperlichen und mentalen Möglichkeiten und Grenzen.

Das Ziel der ersten zwölf Wochen war die Erreichung von  $\geq 18$  MET-Einheiten pro Woche (MET=Metabolic Equivalent of Task). Zur Erreichung dieses Ziels wurden mit den Probandinnen individuelle Trainingspläne erarbeitet und mit Hilfe von ausgehändigten MET-Hour-Listen Rechenbeispiele für ein entsprechendes Aktivitätsniveau präsentiert. In den ersten sechs Wochen war die Trainingsleistung an den Wert für 50-60% der maximalen Sauerstoffaufnahme  $VO_{2peak}$  angepasst (Initialphase). Diese gilt als Standardmaß für die maximale körperliche Fitness und wurde zum Studienbeginn mit Hilfe der Spiroergometrie ermittelt. In der darauffolgenden Optimierungsphase in den Wochen sieben bis zwölf wurde die Trainingsleistung auf 60-75% der  $VO_{2peak}$  gesteigert. Von Woche zwölf an wurde die Aufrechterhaltung von 60-75% der  $VO_{2peak}$  bei  $\geq 18$  MET-Stunden pro Woche angestrebt.

Das Trainingsprogramm in Phase 1 sollte einmal pro Woche als „Home Based Training“ (HBT) und zweimal pro Woche als „Supervised Exercise Training“ (SET) am Zentrum durchgeführt werden. Mit Eintritt in Phase 2 war vornehmlich selbstständiges Training vorgesehen. Monatliche Gruppentreffen gaben den Probandinnen die Gelegenheit, Materialien auszutauschen und Fragen zur Trainingsanpassung mit dem Trainingspersonal zu besprechen.

Die Studienteilnehmerinnen wurden über eine Gruppen-Unfallversicherung versichert, die sowohl die Studienvisiten, als auch die Trainingseinheiten am Zentrum und die Wege dorthin abdeckte.

### 3.4.2 Interventionsgruppe: Ernährungsintervention

Grundlage für die Ernährungsintervention der Studie war die Mediterrane Ernährung (Mediterranean Diet=MD).

Auch die Ernährungsintervention erfolgte von V0 an über drei Monate als intensiviertere Intervention und war anschließend auf eine Vertiefung und Wiederholung der erlernten Inhalte ausgelegt. In Phase 1 wurden die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe alle zwei Wochen zu einer Gruppenschulung eingeladen. Die Schulung setzte sich stets aus einem für alle Zentren einheitlichen Vortrag mit Powerpoint-Präsentation für das jeweilige Thema und einem freien Teil zusammen, in dem die Probandinnen sich austauschen und Fragen stellen konnten. Innerhalb des intensivierten Interventionszeitraumes fanden auch ein Einkaufstraining im Supermarkt und ein mediterraner Kochabend in der Lehrküche statt, um die theoretischen Inhalte der Schulungen in einen alltagsnahen Kontext zu übertragen und das Gruppengefühl zu stärken. Nach Ablauf der Phase 1 erfolgten die Gruppenschulungen in monatlichen Abständen über insgesamt ein Jahr. Frauen mit einem  $BMI \geq 35$  erhielten darüber hinaus spezielle Schulungseinheiten zur Gewichtsreduktion.

### 3.4.3 Kontrollgruppe

Die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe erhielten eine einmalige, zweistündige Gruppenschulung, in der sie über die Auswirkungen von Sport und Ernährung auf Tumorinzidenz und –mortalität informiert wurden (light intervention). Die Schulung stützte sich auf eine für alle Zentren einheitliche Power-Point-Präsentation.

Die sportwissenschaftlichen Empfehlungen orientierten sich an den Richtlinien der WHO zur aktiven Lebensweise und an der aktuellen Studienlage zu BMI und Aktivitätsverhalten im Zusammenhang mit Brustkrebsprävention und Prognoseverbesserung. Im

ernährungswissenschaftlichen Teil wurden den Probandinnen die allgemeinen Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) präsentiert. Die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe erhielten im Anschluss an den Schulungstermin die „Informationsbroschüre über den Einfluss von körperlicher Aktivität und Ernährung auf die Entstehung und Prognose bei Krebserkrankungen“, um die Schulungsinhalte in den folgenden Wochen noch einmal nachvollziehen zu können.

Im weiteren Verlauf wurden die Probandinnen der Kontrollgruppe zu den klinischen Follow-Up-Terminen V1-3, V2 und V3 eingeladen und analog zu den Teilnehmern der Interventionsgruppe befragt und untersucht. Es erfolgten keine weiteren Interventionsmaßnahmen.

#### 3.4.4 Psychologische Begleitung

Zum Studieneinschluss (SE) und über die Zeit der Intervention (V1-3, V2) wurden alle Probandinnen mit Hilfe von Fragebögen zu Ihrer Einstellung zu Bewegung und Ernährung, zu ihrem Stresslevel, Lebensoptimismus und ihrer Lebensqualität befragt. Eine spezielle psychologische Beratung war nicht vorgesehen, aber von der dichten Anbindung an das Studiensetting und der Betreuung in Gruppen mit anderen betroffenen Frauen wurde ein günstiger Effekt erwartet. Insgesamt war die psychologische Begleitung der Frauen darauf ausgelegt, den Zusammenhang von psychologischer Gesundheit und dem Risiko für Krebserkrankungen zu erläutern, die Compliance zu stärken und eventuelle psychologische Hindernisse für den Fortgang der Studie zu erkennen.

#### 3.4.5 Klinische Untersuchung

Zum Studieneinschluss und nach drei (V1) und zwölf (V2) Monaten wurden die Probandinnen beider Gruppen zur klinischen Untersuchung am Studienzentrum einbestellt. Die internistisch-sportmedizinische Untersuchung setzte sich aus einer Anamnese mit Erhebung von klinischen Basisdaten wie Größe, Gewicht, Herzfrequenz und Blutdruck, sowie aus einem Ruhe-EKG, einer anthropometrischen 7-Punkte-Messung mit der Caliperzange, einer vergleichenden BIA-Messung und der Spiroergometrie unter Ausbelastung mit anschließender Befundbesprechung zusammen.

Zu den Studienvisiten wurden von den Probandinnen außerdem ernährungsmedizinisch relevante Laborparameter, wie die Blutglukose, das Fettsäurenprofil, Vitamin D, Beta-Karotin, Nieren- und Leberwerte erhoben und eine Stuhlprobe asserviert.

Die unterschiedlichen Bausteine der Intervention wurden über standard operating procedures (SOPs) zu den Themen Labor, Spiroergometrie, Aktivitätsmessung und Messung der körperlichen Zusammensetzung gesteuert. Für die Schulungseinheiten im Bereich Sport und Ernährung wurden ein Ernährungs- und ein Trainermanual erarbeitet.

### 3.5 Messinstrumente und Messzeitpunkte

		Visite	Verantwortlich für Dateneingabe	SE	V0	V1	V1-6	V1-9	V2	V2-15	V2-18	V2-21	V3	V3-27	V3-30	V3-33	V4	FU	
		Kontaktart <sup>1</sup>		P	P	P	T	T	P	T	T	T	P	T	T	T	P	P	
		Zeitpunkt (Monat)		-1	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	+12	
Bereich	CRF-Bezeichnung	Bogen-Kürzel																	
Allgemein	Screening-Log	SLOG	Zentrum	C+I															
	Randomisation	RAND	Zentrum																
	Patientenbogen „Studienablauf“	PAT	Zentrum	C+I (nicht visitenbezogen – durchgehende Dokumentation)															
	Zufriedenheit	ZUF	Zentrum			C+I			C+I				C+I					C+I	
Klinik	Klinik Baseline	KBAS	Kiel	C+I															
	Soziodemographie	SOZ	Kiel	C+I															
	Medizinische Strahlexposition	MXE	Kiel	C+I															
	Klinik Follow-up	KFUP	Zentrum						C+I				C+I					C+I	C+I
Sport	Spiroergometrie	SPIR	Zentrum	C+I		C+I			C+I				C+I					C+I	
	Akzelerometrie	AKZE	Zentrum	C+I		C+I	C+I	C+I	C+I										
	IPAQ-L	IPAL	Zentrum		C+I		C+I	C+I	C+I	I	I	I	C+I	I	I	I	C+I		
Ernährung	MEDAS	MED	Stuttgart	C+I		C+I	I	I	C+I	I	I	I	C+I	I	I	I	C+I		
	Labor	LAB	Zentrum	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
	Körperliche Untersuchung	KUS	Zentrum	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
	Anthropometrie	ANT	Zentrum	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
	EPIC-FFQ	EFFQ	Stuttgart	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
Psychologie	TICS	TICS	Kiel	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
	LOT-R	LOTR	Kiel	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
	Bewertung körperlicher Aktivität & Ernährung	BKAE	Kiel	C+I		C+I			C+I				C+I						
	LIBA	LIBA	Kiel	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
	EORTC QLQ-C30	QC30	Kiel	C+I		C+I			C+I				C+I						C+I
SAE	Adverse Events/Serious Adverse Event	AE/SAE	Zentrum																

P=Persönlich, T=Telefonisch

Abbildung 3: Messinstrumente und Messzeitpunkte

Im Laufe der Studie wurden im Bereich der Klinik/Gynäkologie, Psychologie, Sportmedizin und Ernährungswissenschaften verschiedene Daten erhoben, die im Folgenden erläutert werden. Abgesehen von den drei klinischen Interviews „Klinik Baseline“ (KBAS), „Soziodemographie“ (SOZ) und „Strahlenexposition“ (MXE) wurden die Fragebögen den Patienten ausgehändigt und von diesen selbstständig ausgefüllt.

Im Bereich der Klinik wurden vor allem Informationen über die Krankengeschichte der Probandinnen erhoben: Bereits erlebte Krebserkrankungen, Therapien, prophylaktische und therapeutische Operationen, chronische/internistische Erkrankungen, regelmäßiger Medikamentengebrauch, aber auch das Maß der Medizinischen Strahlungsdichte und soziale Schutz- und Risikofaktoren, wie das Einkommenslevel, die Wohnsituation, der Beruf und der Umgang mit Nikotin und Alkohol wurden mit Hilfe der Fragebögen MXE, KBAS und

SOZ zum Studieneinschluss erfragt und bei V2 mit Hilfe des Fragebogens „Klinik-Follow-Up (KFUP)“ nachgehalten.

Im Bereich der Psychologie wurde der Lebensoptimismus mit Hilfe des Fragebogens „Life-Orientation-Test (LOT) über zehn Einzelitems abgefragt. Das Stresslevel und das Vorhandensein von chronischem Stress wurden mit der Zwölf-Item-Kurzversion des Fragebogens „Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS)“ erhoben. Die Bewertung körperlicher Aktivität und Ernährung (BKAE) wurde über den gleichnamigen Fragebogen erhoben und sollte die Motivation der Probandinnen abbilden und eine Aussage über die zu erwartende Compliance treffen. Der Fragebogen „Core Quality of Life“ der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) wurde auch im Vorfeld schon bei Brustkrebspatientinnen eingesetzt und bezog sich auf die Lebensqualität der Frauen, die sich aus der physischen Gesundheit, Rollenfunktionen und sozialen Aufgaben, sowie emotionalem Erleben zusammensetzte.

Als weiteres Erhebungsinstrument für die Stimmung und individuelle Belastung der Probandinnen wurde das neu entwickelte Stimmungsbarometer LIBA verwendet. Dieses sollte über insgesamt zwölf Wochen täglich wie ein Tagebuch geführt werden. Jeder Tageseintrag umfasste die Bewertung von Belastung und Stimmungslage mit Hilfe kleiner Thermometer zum Ankreuzen entsprechend einer visuellen Analogskala und die Einschätzung der Wertigkeit der Ernährung sowie die mit Training verbrachte Zeit an diesem Tag. Am Ende jeder Woche sollte die Ernährung, körperliche Aktivität, die Erreichung persönlicher Ziele und der Kontakt zu Familie, Freunden und Arbeitskollegen im Überblick bewertet werden.

Die Fragebögen LOT, TICS, BKAE und EORTC QLQ-C30 wurden zu den Zeitpunkten SE, V1 und V2 ausgegeben, das Tagebuch LIBA zusätzlich zu V0.

Die körperliche Aktivität der Frauen wurde mit dem Fragebogen IPAQ überwacht. Dieser umfasste fünf verschiedene Aktivitätsbereiche in Alltag, Beruf, Freizeit, Sitzzeiten, Haus und Garten in den letzten sieben Tagen, die getrennt voneinander gewertet wurden. Der Fragebogen wurde zu V0, V1 und V2 in Kontroll- und Interventionsgruppe ausgegeben. Zur sportmedizinischen Betreuung der Interventionsgruppe gehörte auch die Erfassung von Aktivitätsdaten mit Hilfe des Aipermon-Bewegungssensors über vier jeweils zehntägige Einheiten. Gemessen wurden neben der Bewegungsdauer auch die Bewegungsgeschwindigkeit, die vom dreidimensionalen Gerätesensor als „aktiv“, „langsam gehen“, „schnell gehen“ oder „joggen“ klassifiziert wurde. Darüber hinaus erhielten die Frauen der Interventionsgruppe ein Trainingstagebuch zur Dokumentation absolvierter Trainingseinheiten. Dieses wurde in erster Linie nicht zur Datenerhebung entworfen, sondern sollte die Motivation und Compliance der Probandinnen fördern und die

unterstützende Anleitung durch den Trainer verbessern. Das Trainingstagebuch wurde zu V0 erstmalig ausgegeben und dann bis V2 alle drei Monate ausgetauscht.

Im Bereich der Ernährungswissenschaft wurden die Ernährungsgewohnheiten der Probandinnen mit Hilfe der Fragebögen „Mediterranean Diet Adherence Screener“ (MEDAS) und „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study – Food-Frequency-Questionnaire“ (Epic-FFQ) erhoben. MEDAS wurde im Rahmen der Studie „Prevención con Dieta Mediterránea“ (PREDIMED-Studie) entwickelt und deckte in 14 Fragen die Adherence zur mediterranen Diät unter Berücksichtigung verschiedener Schulungsinhalte, wie bevorzugtes Öl, Konsum von Fisch und Meeresfrüchten, Weingenuss und Verwendung von Nüssen und Hülsenfrüchten ab. Der Fragebogen Epic-FFQ gab mit 148 Lebensmittelitems ein detailliertes Abbild der Nahrungszusammensetzung, Verzehrhäufigkeit und Verzehrmenge während der vergangenen zwölf Monate. Die Fragebögen MEDAS und FFQ wurden in Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten SE, V1 und V2 erhoben, in der Interventionsgruppe wurde MEDAS zusätzlich zu den Zeitpunkten V1-6 und V1-9 (jeweils sechs und neun Monate nach Start der Intervention) abgefragt.

### 3.6 Machbarkeitskriterien

Als Merkmale der Machbarkeit der Studie wurden die Etablierung eines interdisziplinären, multimodalen, multizentrischen Interventionsprogramms an den drei Studienzentren und die ausreichende Rekrutierung mit erfolgreicher Randomisierung von mindestens 60 Probandinnen innerhalb von fünf Monaten festgelegt. Weiterhin waren die Erarbeitung von Studien- und Schulungsmaterial, einem den Richtlinien der „Good Clinical Practice (GCP)“ entsprechenden Studienprotokoll und der Aufbau einer zentralen Datenbank mit lokaler Nutzung innerhalb von sechs Monaten erklärte Ziele des Machbarkeitsprojektes.

In Analogie zu anderen klinischen Machbarkeitsstudien wurde eine maximal zu tolerierende Drop-Out-Rate von 30% im ersten Jahr festgelegt. Die Compliance der Probandinnen wurde an der Anzahl der absolvierten Ernährungsschulungen und der umgesetzten Trainingseinheiten gemessen und sollte mindestens 70% der vorgegebenen Einheiten betragen. Die Teilnahmeraten wurden mit Hilfe von Anwesenheitslisten bei den Schulungsterminen nachgehalten und über den Dokumentationsbogen „Patientenablauf“ (PAT) kontrolliert und ausgewertet. Die Dokumentation der absolvierten Trainingseinheiten umfasste die Unterscheidung nach HBT und SET und die Anzahl der Kontakte per E-Mail oder Telefon. In die Erfassung der Ernährungsschulungen fielen auch telefonische Nachschulungen und Gründe für Abwesenheit bei den Terminen.

Drop Outs wurden als mündliche oder schriftliche Rücknahme der Einwilligung in die Studienteilnahme oder als Kontaktverlust über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten definiert. Diese wurden im Dokumentationsbogen PAT dokumentiert und der Studiengruppe gemeldet.

### 3.7 Datenerfassung und Statistische Analyse

Die für die Machbarkeitsanalyse festgelegte Probandinnenzahl betrug 60. Bei überdurchschnittlicher Nachfrage durch betroffene Patientinnen wurde die Patientenzahl für die Pilotstudie auf 68 Frauen erhöht. Die elektronische Dokumentation der gewonnenen Daten erfolgte über die Studienmanagementsoftware „OpenClinica“. Die Datenanalyse erfolgte nach database lock am 01.07.2016.

Die Aufarbeitung der Daten erfolgte bei kleiner Fallzahl überwiegend deskriptiv und explorativ.

Für ordinalskalenverteilte Daten wurde der Median erhoben, für kontinuierliche Messwerte wurde der Mittelwert verwendet. Nominalverteilte Messwerte wurden als Rohwerte oder Prozentwerte abgebildet. Bei binären Größen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, bei metrischen Größen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Ein statistischer Test wurde als signifikant erachtet, wenn der P-Wert kleiner als 0.05% war. Das Ziel der Auswertung war vor allem die Optimierung der Hauptstudie, die Generierung von Hypothesen und eine Fallzahlberechnung für die anschließende Analyse von LIBRE 2. Aus diesem Grund wurde auf die Anpassung des Signifikanzniveaus bei multipler Testung verzichtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Darstellung des Kollektivs

#### 4.1.1 Klinische Baseline-Werte

Zwischen Februar und Juli 2014 wurden 68 Frauen mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation in die Pilotstudie LIBRE 1 eingeschlossen. 33 Frauen wurden in die Interventions- und 35 in die Kontrollgruppe randomisiert. 46 (68%) waren vor Studieneinschluss bereits mit einem mutationsspezifischen Tumor erkrankt. Davon gaben 43 (93%) ein Mammakarzinom, zwei ein Ovarialkarzinom und eine Probandin beide Tumorentitäten in der Vergangenheit an. 22 Frauen (32%) waren beim Studieneinschluss noch nicht erkrankt.

Entsprechend der größeren Verbreitung von BRCA1 in der Allgemeinbevölkerung, lag auch in unserem Studienkollektiv eine größere Zahl BRCA1- als BRCA2-positiver Frauen vor. 42 Frauen (62%) hatten eine BRCA1- und 26 (38%) eine BRCA2-Mutation. Zum Studieneinschluss lag das mediane Alter der Probandinnen bei 41 Jahren, die jüngste Teilnehmerin war 24 und die älteste war 72 Jahre alt. 31 Probandinnen (46%) waren zum Studieneinschluss bereits prophylaktisch adnektomiert und 21 Frauen (31%) hatten sich bereits einer prophylaktischen Mastektomie unterzogen. Dabei handelte es sich in sieben Fällen um eine unilaterale und in 14 Fällen um eine bilaterale Operation.

Die klinischen Baseline-Merkmale waren zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe gleichmäßig und nicht statistisch signifikant verteilt.

Tabelle 1: Klinische Merkmale zum Studieneinschluss

	<b>IG</b>	<b>KG</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P</b>
	<b>Probandinnen N=33</b>	<b>Probandinnen N=35</b>	<b>Probandinnen N=68</b>	<b>IG / KG</b>
erkrankt	23	23	46 (68%)	0.728
Brust	21	22	43 (63%)	
Ovar	1	1	2	
beides	1	0	1	
Nicht erkrankt	10	12	22 (32%)	0.728
BRCA1	24	18	42	0.073
BRCA2	9	17	26	0.073
Alter*	41 (27-72)	41 (24-68)	41 (24-72)	0.839
BMI*	22.2 (18.0-45.4)	23.6 (18.3-42.2)	23.2 (18.0-45.4)	0.482

\*Median (Spannweite)

#### 4.1.2 Lebensstil und Risikofaktoren für die Karzinogenese

Beim Studieneinschluss wurden zwei klinische Fragebögen verwendet, um die Krankengeschichte und Schutz- und Risikofaktoren der Frauen, wie Verwendung hormoneller Verhütungsmittel und Hormonersatztherapie, Gestationsanamnese und Stillzeiten und Eintritt von Menarche und Menopause zu erfassen. Über die Erhebung des

sozioökonomischen Umfelds der Probandinnen und das Vorhandensein von Lifestyle-Risikofaktoren, wie Alkohol, Tabakkonsum, BMI und Bewegungsarmut, wurde ein persönliches Risikoprofil erstellt und mit dem altersadaptierten deutschen Kollektiv verglichen. Die klinischen Baseline-Daten des Studieneinschlusses liegen von 68 Frauen vor.

Die Probandinnen zeigten bei Studieneinschluss einen medianen BMI-Wert von 23,2 kg/m<sup>2</sup> und lagen damit unterhalb des deutschen Durchschnittswertes von 25,7 kg/m<sup>2</sup> bei Frauen zwischen 40 und 45 Jahren. Der BMI war im Kollektiv zwischen 18 und 45 kg/m<sup>2</sup> verteilt. 8 Frauen (12%) gaben beim Einschluss an, Raucherinnen zu sein und 36 (53%) waren ehemalige Raucherinnen. Die mittlere Konsumdauer lag bei 12,8 Jahren mit einer Spannweite von 3 bis 27 Jahren. 24 Frauen (35%) hatten nie geraucht. Damit zeigten die Frauen des Kollektivs eine niedrigere aktuelle Raucherprävalenz als ein altersadaptiertes Vergleichskollektiv, die 40-45jährigen deutschen Frauen, mit 28%. 67 der 68 eingeschlossenen Frauen berichteten, jemals Alkohol getrunken zu haben. Von diesen tranken derzeit 26 ein Glas im Monat bis ein Glas in der Woche, 22 ein bis fünf Gläser in der Woche und nur eine Frau zeigte ein risikoreiches Trinkverhalten mit mehr als 5 Gläsern Alkohol in der Woche. Damit lag das Kollektiv wiederum unterhalb des Vergleichskollektivs deutscher Frauen, unter denen 22% risikobehafteten Alkoholkonsum von mehr als 10g pro Tag zeigen. Zu den verzehrten alkoholhaltigen Getränken gehörten insbesondere Bier und Wein. Spirituosen wurden nicht in nennenswerten Mengen konsumiert.

Bestandteil der WHO-Empfehlungen zur Prävention von Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen ist die Durchführung von mindestens 2,5 Stunden moderater körperlicher Aktivität pro Woche. Zum Studieneinschluss gaben 34 Frauen (51%) an, mehr als 2,5 Stunden Sport pro Woche zu betreiben, 33 Frauen (49%) lagen darunter, eine Probandin machte keine Angabe. Die Probandinnen des Studienkollektivs lagen somit deutlich über dem deutschen Vergleichskollektiv, in dem 2015 nur 17% 2,5 Stunden oder mehr pro Woche körperlich aktiv waren.

Bezüglich der körperlichen Aktivität in Kindheit und Jugend, definiert als die Zeitperiode zwischen 10 und 19 Jahren, gaben 12 Frauen (18%) an, viel weniger aktiv als Gleichaltrige gewesen zu sein. 9 Frauen (13%) waren etwas weniger aktiv, 9 Probandinnen (13%) waren genauso aktiv wie Gleichaltrige und 38 Probandinnen (56%) gaben an, in der Kindheit und Jugendzeit viel aktiver als andere Kinder gewesen zu sein. Weitere Bestandteile der Fragebögen zum Studieneinschluss waren das Bildungslevel und der sozioökonomische Hintergrund der befragten Probandinnen. Das deutsche Bundesamt für Statistik gab für das Jahr 2015 an, dass 29,5% der Deutschen Abitur, 29,4% einen Abschluss entsprechend der Mittleren Reife und 32,9% einen niedrigeren bildenden Schulabschluss besäßen. Im LIBRE-Kollektiv gaben 60% der Probandinnen an, das Abitur abgelegt zu haben. 34%

hatten einen Realschulabschluss und 6% einen niedrigeren bildenden Schulabschluss. Die Frage nach dem Nettohaushaltseinkommen wurde von 42 (62%) der befragten Frauen beantwortet. Hier zeigte sich ein mittleres Haushaltseinkommen von 3870 €. Dies lag oberhalb des deutschen Durchschnittshaushaltseinkommens von 3147€.

Beim Studieneinschluss gaben 64 Frauen (94%) an, jemals hormonelle Verhütungsmittel verwendet zu haben. Die mittlere Einnahmedauer von oralen Kontrazeptiva lag bei 137.4 Monaten. 4 Frauen (6%) hatten niemals hormonelle Verhütungsmethoden genutzt. 7 der eingeschlossenen Frauen (10%) gaben an, eine Hormonersatztherapie erhalten zu haben. Die mittlere Einnahmedauer betrug 30 Monate.

Tabelle 2: Lebensstil zum Studieneinschluss

Parameter	LIBRE 1 Kohorte	Referenz	Kohorte	Quelle
Körperliche Aktivität <2.5h/Woche >2.5h/Woche	51% 49%	83% 17%	Deutsche Frauen (40-49 Jahre)	Robert Koch Institut 2013
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2	25.7	Deutsche Frauen (40-45 Jahre)	Bundesministerium für Gesundheit
Rauchen aktuell (%)	11.8%	28.4%	Deutsche Frauen (40-49 Jahre)	Statistisches Bundesamt 2014
Netto-Haushaltseinkommen (€)	€3,700	€3,147	Deutsche Population	Statistisches Bundesamt 2014
Bildungslevel sehr hoch hoch niedrig	60.3% 33.8% 5.9%	29.5% 29.4% 32.9%	Deutsche Population	Statistisches Bundesamt 2015
Risikoreiches Trinkverhalten (>10g/d)	1.5%	22.1%	Deutsche Frauen	Robert Koch Institut 2014

In einem zweiten Schritt wurden die Probandinnen auf das gleichzeitige Vorliegen von potenziell schädlichen Lifestylefaktoren und einer Tumorerkrankung in der Vergangenheit hin untersucht. Hierbei wurden insbesondere Risikofaktoren berücksichtigt, die in Studien eine Bedeutung in der Entstehung von sporadischen Mammakarzinomen gezeigt hatten, wie hormonelle Faktoren, Tabakkonsum, Alkoholkonsum, BMI und körperliche Aktivität in der Kindheit und Jugend (siehe 1.3).

Es zeigte sich, dass die bereits an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen beim Studieneinschluss einen tendenziell niedrigeren BMI hatten als gesunde Probandinnen. Demgegenüber gaben die gesunden Frauen bereits zum Studieneinschluss eine signifikant höhere körperliche Aktivität als die erkrankten Frauen an. Auch zeigte sich eine signifikant höhere Mammakarzinomprävalenz in der Gruppe der Raucherinnen gegenüber den Nichtraucherinnen. Ein Zusammenhang mit der Dauer des Tabakkonsums oder des Alters bei Rauchbeginn ließ sich nicht darstellen.

Weiterhin zeigte sich auch die körperliche Aktivität im Kindes- und Jugendalter als möglicherweise bedeutsam für die spätere Karzinomentstehung: Frauen, die angaben, in ihrer Kindheit aktiver oder genauso aktiv wie gleichaltrige Kinder gewesen zu sein, hatten signifikant seltener eine Mammakarzinomanamnese als diejenigen Frauen, die angaben, als Kind weniger oder viel weniger aktiv als Altersgenossen gewesen zu sein. Bei weiteren potenziellen Einflussfaktoren, wie dem Bildungslevel oder dem Haushaltseinkommen, ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zu einer späteren Karzinomerkrankung herstellen. Die Auswirkung von Hormonersatztherapie und hormoneller Kontrazeption konnte am Pilotkollektiv nicht endgültig beantwortet werden, da die Zahl der von einer Hormonersatztherapie betroffenen Frauen sehr klein war und die Einnahme von hormonellen Verhütungsmittel von nahezu allen Frauen angegeben wurde.

*Tabelle 3: retrospektive Analyse am Studieneinschlusskollektiv*

	<b>Mammakarzinom</b> <b>Nein: 24</b> <b>Ja: 44</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b> <b>(Standardabweichung)</b>	<b>p-</b> <b>Wert</b>
Jemals geraucht	Nein Ja	10 35		<b>0.023</b>
Rauchdauer (Jahre)	Nein Ja	11 33	12.4 (8.8) 12.9 (6.0)	0.808
Mehr als 1 Glas Alkohol/ Tag mit 20 Jahren	Nein Ja	7 7		0.222

BMI mit 20 Jahren (kg/m <sup>2</sup> )	Nein	24	22.5 (3.9)	0.419
	Ja	44	21.7 (3.5)	
Aktiver als der Durchschnitt vor dem 20. Lebensjahr	Nein	17		<b>0.016</b>
	Ja	21		
Jemals HRT erhalten	Nein	4		0.185
	Ja	3		
Jemals hormonelle Verhütungsmittel verwendet	Nein	22		0.394
	Ja	42		
Alter bei der Menarche	Nein	23	12.9 (1.0)	0.095
	Ja	43	13.4 (1.5)	
Abitur erreicht	Nein	13		0.613
	Ja	20		
Akademikerin	Nein	13		0.451
	Ja	19		
Haushaltseinkommen (€)	Nein	10	3296	0.189
	Ja	35	4157	

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse wurden als wissenschaftliches Poster beim Senologie-Kongress 2017 in Berlin vorgestellt und im Journal Archives of Gynecology and Obstetrics veröffentlicht. (Grill et al. 2017)

## 4.2 Analyse der Machbarkeit

### 4.2.1 Interdisziplinäre Umsetzung

Die interdisziplinäre Umsetzung galt als gewährleistet durch die Erarbeitung eines Studienprotokolls, die Rekrutierung von mindestens 60 Probandinnen innerhalb von 6 Monaten und die erfolgreiche Initiierung der klinischen Studie an allen Prüfzentren.

Das Studienprotokoll wurde in gemeinsamer Arbeit von Vertretern der Gynäkologie, der Sportmedizin und der Ernährungswissenschaften erstellt und mit dem Antrag an die Deutsche Krebshilfe im Oktober 2011 verabschiedet. In der Zeit vom 24.02.2014 bis 31.07.2014 wurden insgesamt 68 Frauen an den drei Pilotzentren in die Studie eingeschlossen. Davon entfielen 37 auf München, 23 auf Kiel und 8 Frauen auf Köln. Die Rekrutierung nahm so gemäß Antragsstellung weniger als 6 Monate in Anspruch. Die

Studie konnte an allen Pilotzentren erfolgreich initiiert werden und Studieneinschlüsse sowie Folgevisiten wurden protokollkonform durchgeführt. Am 15.10.2015 beendete die letzte Probandin die Interventionsphase mit dem Studientermin V2. Zur Sicherstellung der dichten interdisziplinären Kommunikation fanden einmal wöchentlich Telefonkonferenzen und in regelmäßigen Abständen Strategiemeetings statt.

#### 4.2.2 Drop Outs

55 der 68 Frauen (81%) beendeten das erste Studienjahr nach Studienprotokoll.

13 Probandinnen (19%) wurden zwischen dem Studieneinschluss und dem zweiten Verlaufstermin V2 als Drop Outs gewertet. Der Drop-Out war definiert als mündliche oder schriftliche Zurücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder als „loss to follow up“ über drei Monate. Nach Feststellung eines Drop Outs wurde dieser nach Möglichkeit unter Angabe des Grundes in der Datenbank dokumentiert. 7 von 13 (54%) Drop Outs waren Teilnehmerinnen der Interventions- und 6 (46%) der Kontrollgruppe. Damit lag die Drop Out Rate innerhalb der Interventionsgruppe bei 7 von 33 (21%) und in der Kontrollgruppe bei 6 von 35 (17%). Drop Out war dem Zentrum Köln, 8 Drop Outs dem Zentrum Kiel und 4 Drop Outs dem Zentrum München zuzuordnen. Damit lag die Drop Out Rate in Köln bei 13%, in Kiel bei 35% und in München bei 22%.

Der Drop Out fand bei 9 von 13 (69%) Probandinnen innerhalb der ersten drei Monate der Studie, vor V1, statt. 4 Probandinnen (31%) stiegen im Zeitraum zwischen V1 und V2, 4 bis 12 Monate nach Studieneinschluss, aus der Studie aus. Von den 9 frühen Drop Outs gehörten 4 Frauen der Kontroll- und 5 Frauen der Interventionsgruppe an.

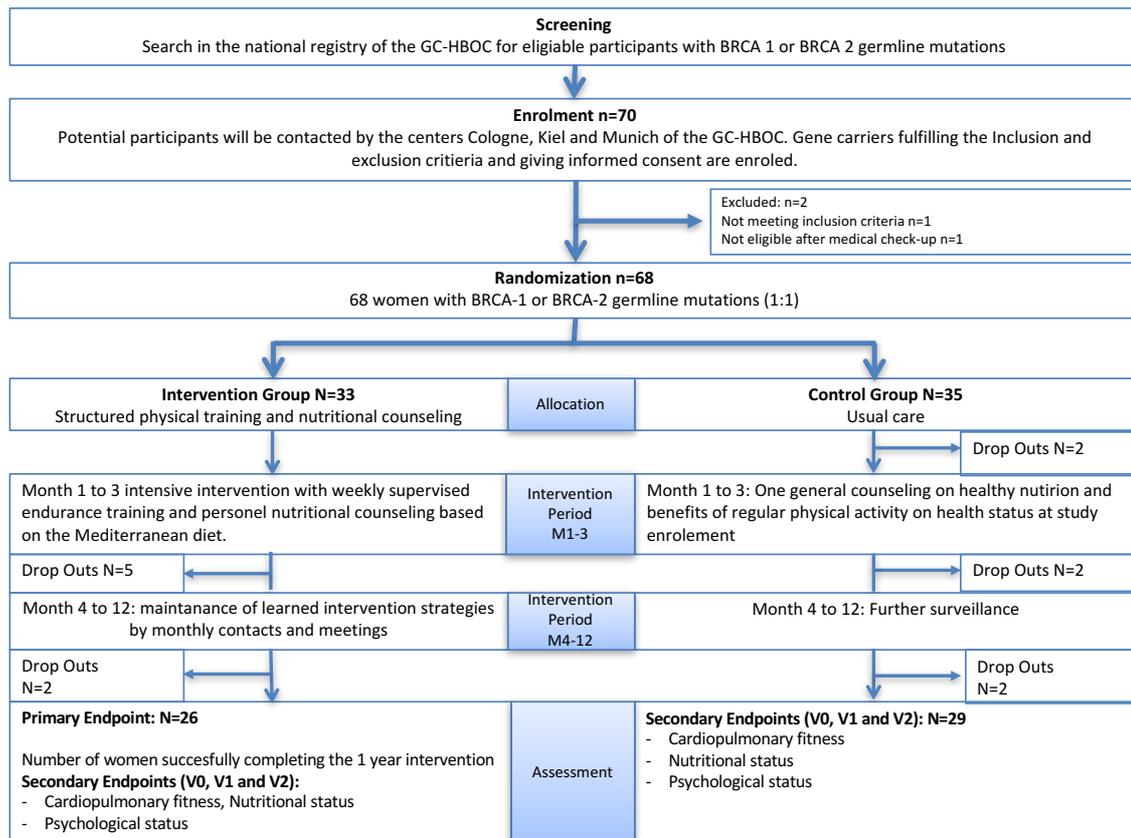


Abbildung 4: Flowchart Rekrutierung und Retention

Als Grund für die Studienbeendigung wurden unterschiedliche Faktoren angeführt, wie Änderung der persönlichen Lebensumstände mit Scheidung, Hausbau und beruflicher Belastung, medizinische Gründe wie Rezidiv- oder Neuerkrankungen und anstehende Therapien, aber auch Unzufriedenheit mit der Randomisierung, der Entfernung zum Studienort und der Betreuung im Rahmen der Studie. In einem Versuch, die Gründe zu klassifizieren, wurden diese zwei Gruppen zugeordnet. Eingeteilt wurde nach Gründen, die medizinischer Natur oder krankheitsassoziiert waren und nach Gründen, die eher in der Einstellung oder Motivation der betroffenen Probandin begründet lagen.

Tabelle 4: Gründe für Drop Outs

Grund	1: Motivation 2: Erkrankung
berufliche Überlastung	1

Keine Motivation	1
persönliche Gründe - Kinder, Scheidung etc.	1
wegen Krankheit	2
persönliche Gründe - Hausumbau und Entfernung, trotz Sportangebot in FL	1
ist derzeit nicht in der Verfassung und tritt nicht mehr an	2
geplante beidseitige Mastektomie und daraus resultierender eigener Wunsch der Probandin	2
persönliche Gründe, nicht näher beschrieben.	1
Unzufriedenheit mit der Randomisierung als Kontrolle und der Betreuung	1
seit dem oben genannten Datum besteht kein Kontakt mehr zur Probandin. Sie zeigte sich bereits im Vorfeld unsicher hinsichtlich einer Fortsetzung der Studienteilnahme und blieb dem V1-Termin unentschuldigt fern. Alle Versuche, den Kontakt wiederherzustellen schlugen fehl, so dass sie nach Überschreitung der Interventionsphase als Drop-Out gewertet wird.	1
Die Probandin hat nach mehrfachen Versuchen, einen V1-Termin zu finden, telefonisch mitgeteilt, dass sie nicht mehr an der Studie teilnehmen wolle.	1
Die Probandin gibt an, dass sie nach der Therapie und Reha wieder Vollzeit arbeiten werde und keine Zeit mehr für die Studienteilnahme habe. Sie lehnt eine Teilnahme am V1-Termin ab. Hier sei die weite Anreise und die Teilnahme während der Arbeitszeit wegweisend.	1
22.09.14 die Patientin berichtet am Telefon, dass bei einer Untersuchung Leber- und Weichteilmetastasen festgestellt worden seien und sie sich nun wieder in Behandlung begeben. Aus diesem Grund traue sie sich eine Einbindung in den dichten Studienablauf, das intensive Trainingsprogramm der Interventionsgruppe und die weite Anfahrt aus Ulm nicht mehr zu.	2

Von 13 Drop Outs waren 4 (31%) durch eine Erkrankung und 9 (69%) durch fehlende Motivation der Frauen begründet. Von den erkrankungsbedingten Drop Outs gehörten 3 der Interventions- und 1 der Kontrollgruppe an. Unter den motivationsbedingten Drop Outs waren 4 Teilnehmerinnen der Interventions- und 5 der Kontrollgruppe. In einem zweiten

Schritt wurden die Frauen, die die Studie vorzeitig beendeten, auf verschiedene Parameter hin untersucht, von denen eine mögliche Einflussnahme insbesondere auf geringe Motivation vermutet wurde. Dazu zählten das Alter, der Erkrankungsstatus, das Fitnessniveau und der BMI der betroffenen Frauen. Von 13 Drop Outs waren 9 (69%) bereits an einem Karzinom erkrankt. Damit lag die Erkrankungsichte im gleichen Bereich wie im Gesamtkollektiv mit 68%. Das mediane Alter der Drop Outs lag bei 39 Jahren (Range 26-51) und lag damit etwas unterhalb des medianen Alters der Gesamtgruppe. Der BMI war mit 23 (Range 20-19) identisch zu dem des Gesamtkollektivs. Auch das Fitnesslevel, bewertet an der maximalen Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen Schwelle (VO<sub>2</sub>peak), zeigte sich mit 26 identisch zur gesamten Studiengruppe. Es konnten somit keine offensichtlichen Unterschiede zum Gesamtkollektiv, die auf Prädiktoren für Drop Outs hätten hinweisen können, herausgestellt werden.

Tabelle 5: Drop Outs

Drop-outs	Interventionsgruppe n= 7	Kontrollgruppe n= 6	Total n= 13	p- Wert e
Zeitpunkt				
- Monat 1-3	5	4	9	0.945
- Monat 4-12	2	2	4	
Grund, n				
- motivationsassoziiert	4	5	9	0.445
- krankheitsassoziiert	3	1	4	
erkrankt	5	4	9	0.945
Alter in Jahren *	45 (30-51)	34 (26-46)	39 (26-51)	0.138
BMI *, kg/m <sup>2</sup>	20.9 (19.8-26.9)	23.7 (20.7-38.6)	23.1 (19.8-38.6)	0.138
VO <sub>2</sub> peak*, ml/min/kg	30 (20-32)	24.5 (16-34)	26 (16-34)	0.543

O2 bei VT1*, ml/min/kg	14 (9-19)	13.5 (10-25)	14 (9-25)	0.731
IPAQ, MET*min/Woche	3,366 (1,552- 12,561)	9,750 (4,278- 14,085)	3,990 (1,55 2- 14,08 5)	0.042

\*Median (Spannweite)

### 4.2.3 Adherence

Die Adherence zum Interventionsprogramm wurde bemessen an der Häufigkeit der Teilnahme an den Ernährungsschulungen und anhand der Angaben, die die Probandinnen bezüglich ihrer sportlichen Aktivität in ihren Trainingstagebüchern machten.

Die Frauen, die die zwölfmonatige Interventionsphase abschlossen, zeigten insgesamt eine gute Adhärenz zu den Studienempfehlungen. 21 der 26 verbliebenen Frauen der Interventionsgruppe (81%) besuchten mindestens 70% der Ernährungsschulungen und nahmen somit an 5 oder 6 von 6 vorgegebenen Terminen im intensivierten Interventionszeitraum teil. Während der darauffolgenden Erhaltungsphase von Monat 4-12 fanden insgesamt 9 Ernährungstrainings einmal monatlich statt. Im gesamten Interventionszeitraum von V0 bis V2 nahmen 15 der 26 Probandinnen (58%) an mindestens 70% der Ernährungsschulungen teil (11/15 Terminen) und erfüllten damit die zuvor festgelegten Kriterien für eine gute Adherence und eine erfolgreiche Intervention. Auch bezüglich der Sportintervention gelang 21 von 26 Frauen (81%) die Durchführung von 70% (26) der mindestens 36 vorgegebenen Trainingseinheiten im intensivierten Interventionszeitraum. Der mediane Wert lag bei 41 Einheiten und bewegte sich zwischen 0 (kein Trainingstagebuch abgegeben) und 82 Trainings in 3 Monaten. 19 Probandinnen (73%) gelang es auch während der Erhaltungsphase, die vorgegebenen Trainingseinheiten zu erfüllen. Sie erreichten im Zeitraum SE bis V2 70% der geplanten 153 Trainingseinheiten. 19 von 26 Probandinnen der Interventionsgruppe (73%) erfüllten sowohl die Vorgaben der Sport- als auch der Ernährungsintervention in der intensivierten Interventionsphase. Sie nahmen an mindestens 70% der Ernährungsschulungen teil und dokumentierten mindestens 26 Trainingseinheiten in ihren Sporttagebüchern. Damit galt die Machbarkeit der Intervention hinsichtlich Probandenadhärenz als gewährleistet. Diejenigen Probandinnen, die während der intensivierten Intervention nicht ausreichend

adhärent waren, wurden als Intend-to-treat Fälle weiter beobachtet. Ein Ausschluss aus der Studiengruppe erfolgte nicht.

In einem zweiten Schritt wurden die adhärennten mit den nicht-adhärennten Probandinnen verglichen. Dabei wurden insbesondere Faktoren einbezogen, die die Adhärenz zu einer Lebensstilintervention hypothetisch stören könnten. Ausgewählt wurden das Alter, der Fitnessstatus, das Aktivitätslevel, der BMI und der Erkrankungsstatus als möglicherweise interferierende Faktoren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieser Faktoren zwischen den adhärennten und den nicht adhärennten Probandinnen der Interventionsgruppe. Auch in einer weiteren Aufschlüsselung nach Ernährungs- und Sportintervention ließ sich kein signifikanter Einfluss eines der Lifestylefaktoren zeigen.

Table 6: Adherence im intensivierten Interventionszeitraum

	<b>Adherence positiv</b> (≥70% der Interventionseinheiten erfolgt)	<b>Adherence negativ</b> (<70% der Interventionseinheiten erfolgt)	<b>P-Wert</b>
<b>Ernährungsschulungen</b>	21/26 (81%)	5/26 (19%)	
erkrankt	16	2	0.610
Alter in Jahren *	43 (29-72)	41 (28-49)	0.686
BMI*, kg/m <sup>2</sup>	23 (18-45)	24 (20-37)	0.610
VO <sub>2</sub> peak*, ml/min/kg	24 (12-42)	23 (16-41)	0.952
O <sub>2</sub> bei VT1*, ml/min/kg	14 (8-28)	14 (10-21)	0.343
IPAQ, MET*min/Woche	5.130 (347-14.166)	6.167 (4.538-7.812)	0.629
<b>Trainingseinheiten</b>	21/21 (81%)	5/26 (19%)	
erkrankt	14	4	0.114
Alter in Jahren *	42 (28-72)	41 (36-51)	0.286
BMI*, kg/m <sup>2</sup>	23 (18-45)	24 (20-37)	0.857
VO <sub>2</sub> peak*, ml/min/kg	24 (12-42)	22 (16-37)	0.467
O <sub>2</sub> bei VT1*, ml/min/kg	14 (8-28)	15 (10-21)	1.000
IPAQ, MET*min/Woche	5.376 (347-14.166)	5.375 (2.826-7.812)	0.970
<b>Ernährungsschulungen und Trainingseinheiten</b>	19/26 (73%)	7/26 (27%)	

erkrankt	14	4	0.534
Alter in Jahren *	43 (29-72)	41 (28-51)	0.821
BMI*, kg/m <sup>2</sup>	23 (18-45)	24 (20-37)	0.778
VO <sub>2</sub> peak*, ml/min/kg	24 (12-42)	23 (16-41)	0.955
O <sub>2</sub> bei VT1*, ml/min/kg	14 (8-28)	15 (10-21)	0.642
IPAQ, MET*min/Woche	5.376 (347-14.166)	5.576 (2.826-7.812)	0.974

\*Median (Spannweite)

#### 4.2.4 Zufriedenheit

Die Zufriedenheit der Probandinnen wurde beim Studientermin V1 und V2 mit einem Fragebogen überprüft. Dabei wurde die Zufriedenheit mit dem Aufbau, der Vermittlung, der Umsetzung und der Machbarkeit von Sport- und Ernährungsintervention abgefragt. Außerdem wurden die Probandinnen nach allgemeiner Zufriedenheit mit der Studie und der Betreuung befragt und sollten sich entscheiden, ob sie sich an einer solchen Studie noch einmal beteiligen würden. Die Bewertung erfolgte analog zum Schulnotensystem mit Noten von 1 (sehr zufrieden) bis 6 (überhaupt nicht zufrieden). Die Zufriedenheitsbögen zu V1 waren mit der Probandinnen-ID gekennzeichnet, aber nicht nach Kontroll- und Interventionsgruppe getrennt, so dass der Aufbau und die Umsetzung der „Intervention“ von Probandinnen der Kontrollgruppe in Folge einer Unzufriedenheit mit der Randomisierung mitunter als schlecht bewertet wurden. Darauf wurde bereits in der laufenden Pilotphase dergestalt reagiert, dass getrennte Bögen für Kontroll- und Interventionsgruppe entworfen wurden, die zu V2 ausgehändigt wurden. Bei schlechter Vergleichbarkeit wurde auf eine weitere Auswertung der Zufriedenheit bei V1 verzichtet. Von 26 erwarteten Zufriedenheitsbögen der Interventionsgruppe lagen zum Studientermin V2 18 vor (69%). Es gab keine Rückläufer aus Köln, 4 aus Kiel und 14 aus München. Die allgemeine Zufriedenheit mit der Studie wurde von 6 Frauen der Interventionsgruppe (18%) mit „sehr gut“, von 10 Frauen (56%) mit „gut“ und von 3 Frauen (17%) als „befriedigend“ benotet. Damit vergaben 89% der Probandinnen der Interventionsgruppe eine gute oder sehr gute Zensur für die Studie. Bezüglich der Betreuung vergaben jeweils 8 Frauen (je 45%) die Note „eins“ und „zwei“, zwei Frauen entschieden sich für die Note „drei“ (11%). Somit wurde auch die Betreuung von 89% als gut oder sehr gut bewertet. 15 der 18 (83%) Probandinnen der Interventionsgruppe, zu denen ein Zufriedenheitsbogen nach V2 vorlag, gaben an, sich wieder an einer solchen Studie beteiligen zu wollen. Zwei

Frauen (11%) lehnten eine erneute Teilnahme an einer ähnlichen Studie ab und eine Probandin machte keine Angabe.

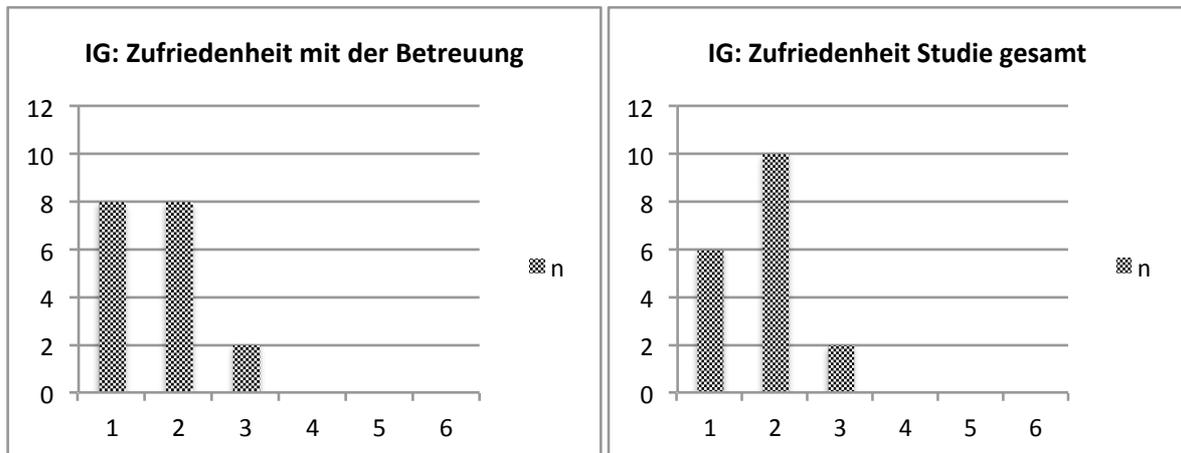


Abbildung 5: Zufriedenheit Interventionsgruppe

5 Frauen vergaben zum Aufbau des Sportprogramms eine sehr gute und 6 eine gute Note. Von 2 Frauen wurde der Aufbau als befriedigend eingeschätzt. 2 Frauen fanden den Aufbau ausreichend und eine Frau mangelhaft. Zwei Probandinnen machten keine Aussage. 7 Probandinnen der Interventionsgruppe bewerteten die Vermittlung des Sportprogramms als sehr gut, 5 als gut, 2 als befriedigend und jeweils eine als mangelhaft und ungenügend. Zwei Probandinnen machten keine Aussage. Die Umsetzbarkeit des Sportprogramms wurde von 7 Frauen mit der Note „eins“, von 2 Probandinnen mit der Note „zwei“, von 4 Probandinnen mit der Note „drei“ und von jeweils einer Frau mit der Note „vier“, „fünf“ und „sechs“ bewertet. Damit wurden für den Aufbau von 61%, für die Vermittlung von 67% und für die Umsetzbarkeit von 50% der Probandinnen der Interventionsgruppe eine gute und sehr gute Note vergeben.

Bezüglich des Aufbaus der Ernährungsintervention vergaben 9 Probandinnen (50%) eine sehr gute und 6 Probandinnen (33%) eine gute Note. Zwei Probandinnen (11%) befanden den Aufbau für befriedigend und eine für ausreichend (6%). Zwei Frauen machten keine Angabe. Die Vermittlung wurde von 10 Frauen (56%) als sehr gut und von 6 Frauen (33%) als gut beschrieben. Jeweils eine Frau vergab die Schulnote „drei“ und „vier“. Die Umsetzbarkeit erhielt von 2 Frauen die Note „eins“, von 10 Frauen die Note „zwei“ und von 5 Frauen die Note „drei“. Damit wurden für den Aufbau von 83%, für die Vermittlung von 89% und für die Umsetzbarkeit von 67% der Probandinnen der Interventionsgruppe eine gute und sehr gute Note vergeben.

Von 29 erwarteten Zufriedenheitsbögen der Kontrollgruppe lagen zum Studientermin V2 22 vor (76%). Dabei gab es keine Rückläufer aus dem Zentrum Köln, 4 aus Kiel und 18 aus München.

3 Probandinnen bewerteten ihre insgesamt Zufriedenheit mit der Studie mit der Note 1 (14%), 11 mit der Note 2 (50%), 6 mit der Note 3 (27%) und jeweils eine Probandin mit der Note 4 (5%) und 5 (5%).

Damit vergaben 65% der Probandinnen der Kontrollgruppe eine gute oder sehr gute Note für die Gesamtstudie.

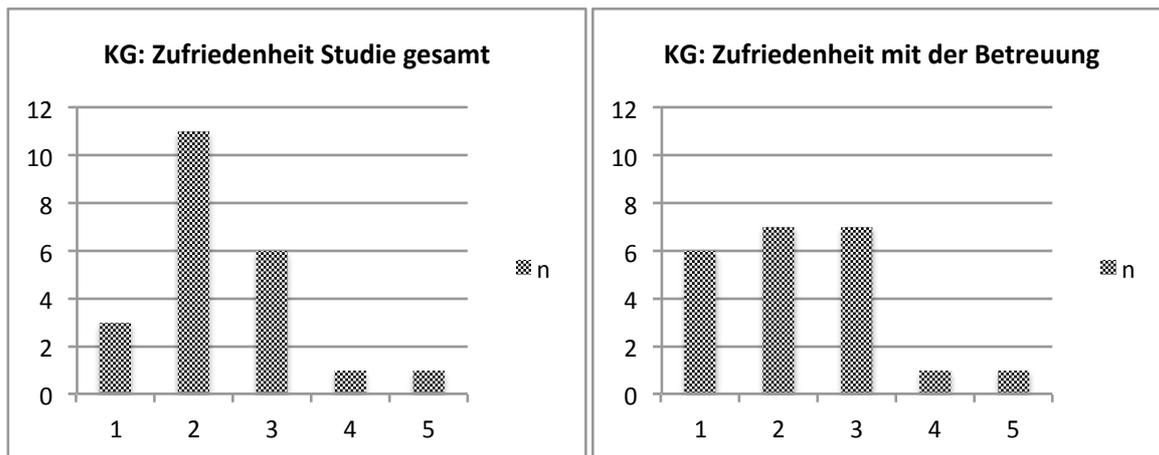


Abbildung 6: Zufriedenheit Kontrollgruppe

17 von 22 (77%) Probandinnen der Kontrollgruppe gaben an, dass sie bereit wären, sich noch einmal an einer solchen Studie zu beteiligen. 3 Frauen entschieden sich für „Unbekannt“ oder machten keine Angabe. Nur 2 Frauen (9%) gaben an, sich nicht wieder an einer ähnlichen Studie beteiligen zu wollen. Hinsichtlich der Betreuung gaben 6 Frauen die Note „eins“ (27%), jeweils 7 Frauen die Noten „zwei“ (32%) und „drei“ (32%) und jeweils eine Frau die Noten „vier“ (5%) und „fünf“ (5%). Die Umsetzbarkeit der Sportintervention wurde von 3 Frauen als „sehr gut“, von 6 Probandinnen als „gut“, von 9 als „befriedigend“ und von jeweils einer Frau als „mangelhaft“ und „ungenügend“ bewertet. 2 Probandinnen machten hierzu keine Aussage. Die Umsetzbarkeit der Ernährungsintervention wurde von 3 Frauen als „sehr gut“, von 6 Frauen als „gut“, von 10 Frauen als „befriedigend“ und von jeweils einer Frau als „mangelhaft“ und „ungenügend“ beschrieben. Eine Probandin machte keine Angabe.

Die Informationstermine zu Sport- und Ernährungsempfehlungen, die einmalig zu V0 durchgeführt wurden, wurden tendenziell schlechter bewertet als die Gesamtschau der Studie.

Bei der Bewertung der Sportschulung vergaben 3 Frauen die Note „eins“, 6 Frauen die Note „zwei“, 9 Frauen die Note „drei“ und jeweils eine Frau die Noten „vier“, „fünf“ und „sechs“. Eine Probandin machte keine Angabe. Die Informationsveranstaltung der

Ernährungswissenschaft wurde von 2 Frauen als „sehr gut“, von 6 als „gut“, von 10 als „befriedigend“ und von 4 als „ausreichend“ bewertet.

Am Ende des Fragebogens hatten die Frauen in einem Freitextfeld die Möglichkeit, Lob, Bemerkungen, Änderungswünsche und Verbesserungsvorschläge aufzuschreiben. Die Kommentare wurden aufmerksam geprüft und flossen in die Optimierung des Studienprotokolls der Hauptstudie ein.

### **Interventionsgruppe:**

- „Sport war für mich leider nicht machbar, dafür habe ich meine Ernährung komplett umgestellt.“
- „Für mich ein riesiger Zeitaufwand, der wegen der Entfernung entsteht. Evtl. Zusammenlegung der Termine“
- „Generell sollten die Zeiten besser auf Angestellte abgestimmt sein. Um an den Terminen teilnehmen zu können vernachlässigt man entweder seinen Job oder man muss Urlaub nehmen. Um ein breiteres Publikum zu untersuchen, wäre es einfacher Termine früher oder später zu legen. Desweiteren wäre es sinnvoll, die Untersuchungen (Belastungstest etc.) terminlich besser zu organisieren, dass zwischen Blutentnahme, EKG und Belastungstest nicht so viel Zeit liegt. Grundsätzlich fand ich das gesamte Personal, welches die Studie betreut, freundlich und zuvorkommend, was eine schöne und angenehme Stimmung gegeben hat.“
- „Sportprogramm habe ich ausschließlich von zuhause gemacht, da alles andere mit Beruf, Familie und Arztterminen nicht machbar war.“
- „Kontakt mit Sportzentrum ist leider nur sporadisch und Info kommt nur auf Anfrage und bei persönlichem Engagement. Hier wären mehrere verbindliche Termine (wie bei Ernährung) gut, auch um sich einschleichende Fehler bei Sportübungen zu korrigieren. Ernährungsprogramm ist super! Ich habe keinen Verbesserungsvorschlag.“
- „Kontakt mit allen Studienteilnehmern wäre mal interessant gewesen - Austausch - wir waren nur eine kleine Teilnehmergruppe.“

### **Kontrollgruppe:**

- „Da ich nur in der Kontrollgruppe bin und sowohl vom Sport als auch von der Ernährung her sehr viel ohne die Studie umgesetzt habe, fällt es mir schwer, die Fragen zur Umsetzbarkeit der Tipps zu beantworten. Grundsätzlich wünsche ich mir, dass mit den persönlichen Informationen, wie z.B. E-Mail-Adressen äußerst sensibel umgegangen wird. Das ist nicht unbedingt der Fall und da sollte es noch Verhaltensanweisungen für alle Ausführenden geben. Grundsätzlich sind die Studienteilnehmerinnen wegen einer Genanalyse dabei. Die psychologische Betreuung im Rahmen dieses Befundes ist in meinem Fall ÄUSSERST

MANGELHAFT! Es kann nicht sein, dass ich mit dem Befund konfrontiert werde und mich dann um eine psychologische Betreuung kümmern muss. Das muss genau anders herum laufen: im Rahmen der Genanalyse sollte nicht nur der Befund als solcher der Patientin an den Kopf geschmissen werden mit den Maßnahmen Brustamputation und Kastration, sondern es sollte vielleicht auch mal aus psychologischer Sicht darauf geschaut werden, was diese Diagnose für Auswirkungen bei der betroffenen Person haben könnte. Das Gleiche gilt auch für Befunde, die im Rahmen der Studie ermittelt werden. Ein erhöhter Blutfettwert sollte nicht dazu führen, dass sofort mit einer entsprechenden Medikation angefangen wird bzw. diese als Konsequenz im Raum steht. Wenn ich etwas über eine Ernährungsumstellung erreichen kann, dann muss ich doch keine Tabletten nehmen. Das erwarte ich als Beratungsangebot im Rahmen der Studie und kein medizinisches Schema F. Und: Nur weil ich diese Genmutation habe (und an der Studie teilnehme) bin ich noch lange nicht krank! Es wurde nur diese eine Genmutation geprüft: Was kommt dann heraus wenn auch weitere geprüft werden? Muss ich mich bei einem positiven Befund richtig krank fühlen?“

- „fühlte mich oft schlecht informiert, gerade in Bezug auf Termine (was, wo, was wichtig ist); bekam auch keine Terminbestätigung, wenn ich mich selbst um Termin bemüht hatte. Mir fehlt auch etwas die Rückmeldung, z. B. bezüglich Schrittzähler, Fragebögen, Stuhlproben usw. Bin nach wie vor von der Studie und ihrer Zweckmäßigkeit überzeugt, aber in puncto Informationen, Terminierung und Ergebnismitteilung ist auf alle Fälle eine Verbesserung nötig. Ich hatte auch manchmal den Eindruck, dass die Information und die Zusammenarbeit der einzelnen Bereiche (Bewegung, Ernährung usw.) noch optimiert werden kann.“
- „zwischen den einzelnen halbjährlichen Untersuchungen Motivationsschreiben den Teilnehmern zuschicken.“
- „Etwas ärgerlich ist, dass ich die Fahrkarten, die stets über 50€ betragen, selbst übernehmen muss.“
- „mehr Betreuung in der Kontrollgruppe zwischendurch“
- „detaillierte Informationen der Auswertungen/Ergebnisse“
- „Ich würde mir wünschen, dass die Untersuchungen besser mit einem besprochen werden! Der Schrittzähler ist aufgrund seiner Größe nicht alltagstauglich!“
- „Bisher wurde ich nie über ein Ergebnis z.B. Blutabnahme, Ipermoon, Kotabgabe informiert. Termin zur Sportuntersuchung wurde nicht eingehalten.“
- „Wann immer ich bei Ihnen im Haus war, war ich mit der Betreuung von allen Beteiligten zu 100% und sehr zufrieden. Bei Frage 1+2 habe ich Note 2 gekreuzt, weil ich mir mehr Informationen über die Auswertungen gewünscht habe“

Insgesamt ergab sich eine hohe Zufriedenheit mit dem Ablauf, der Umsetzung und der Machbarkeit der Studie. 80% (32/40) der Probandinnen, zu denen am Ende von V2 ein Zufriedenheitsfragebogen vorlag, gaben eine Bereitschaft an, sich in der Zukunft erneut an einer solchen Studie zu beteiligen. Die allgemeine Zufriedenheit mit der Studie wurde von 75% (30/40) der Probandinnen als sehr hoch oder hoch bewertet. 73% (29/40) bewerteten auch die Betreuung durch Studienärzte, Study Nurses, Sport- und Ernährungswissenschaftler als sehr gut und gut. Insgesamt zeigten sich in der Interventionsgruppe bessere Bewertungen der allgemeinen Zufriedenheit und der Betreuung innerhalb der Studie.

Tabelle 7: Zufriedenheit

Rücklauftrate	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			P
	69% (18/26)			76% (22/29)			
Item	Note 1-2	Note 3-4	Note 5-6	Note 1-2	Note 3-4	Note 5-6	
Zufriedenheit mit der Studie	15 (83%)	3 (17%)	0	14 (64%)	7 (32%)	1 (5%)	0.096
Erneute Beteiligung	Ja 15 (83%)	Nein 3 (17%)		Ja 17 (77%)	Nein 5 (23%)		0.683

#### 4.2.5. Sicherheit und Adverse Events

Im Rahmen der Pilotphase wurden zehn Adverse Events verzeichnet, die bei den betroffenen Frauen zur Unterbrechung oder Beendigung der Studiendurchführung nach Protokoll führten. Dazu gehörten Karzinomneu- oder Rezidivkrankungen mit sich anschließender Therapie, orthopädische Beschwerden, psychiatrische Erkrankung mit Notwendigkeit einer teilstationären Therapie und eine Schwangerschaft. Die Adverse Events wurden nach Eingang im Studienzentrum dem Steering Committee gemeldet und je nach Notwendigkeit durch die beteiligten Ärzte und Ärztinnen der Inneren Medizin und Sportmedizin geprüft. Bei Bedarf wurden Probandinnen in die sportmedizinische Sprechstunde einbestellt, um Hinweise zum gelenkschonenden Training und zur raschen Regeneration zu geben. Gynäkologisch neu- oder wiedererkrankte Frauen wurden an den Studienzentren zur Beratung und Therapie angebunden.

Tabelle 8: Adverse Events

Ereignis	Einschätzung / Konsequenz
<b>orthopädisch</b>	
Rippenprellung	-
Tibiafraktur	Heute (27.2.15) Telefonat mit der Probandin: Nach Skiunfall am 16.2.15 einwöchiger Klinikaufenthalt, operative Versorgung der Tibiaplateaufraktur mit einem Plattensystem. Die Probandin teilt mit, das linke Bein für drei Monate nicht belasten zu dürfen. Sie sei sehr eingeschränkt mobil, wünsche aber nach Besserung eine sportmedizinische Einschätzung am PZ mit Aufbautipps. Der Termin für V2 ist in Absprache mit der Patientin voraussichtlich um 4-6 Monate verschoben. Die Probandin erhält die Fragebögen aber schon heute.
Knieschmerzen re ^= Retropatellararthrose	Therapie mit Ibuprofen 600, bei Bedarf Physiotherapie, Einlagenversorgung
Arthritis re. Fußrücken	Therapie mit Ibuprofen Tabletten, Bandage, Senk-Spreizfüßeinlagen
<b>maligne</b>	
maligne veränderter Halslymphknoten	Patientin in Biomarin Protokoll eingeschlossen.
Rezidiv	Die Patientin gibt an, dass eine Notfall-Operation durchgeführt werden musste. Außerdem hat sie seitdem einen künstlichen Darmausgang.
unklare Raumforderung am Pankreas	Die Patientin berichtet in der Sportgruppe, dass eine Raumforderung am Pankreas festgestellt worden sei. Die weitere Diagnostik steht noch aus. Nachtrag 02.12. Es handelt sich um Leber- und Pankreasmetastasen des Ovarialkarzinoms. Die Patientin begibt sich in Behandlung (Bad Trissl).
Lungen-/Leber- /Hirnmetastasen	Lungenmetastasen bei Routineuntersuchung festgestellt. Daraufhin Einschluss in MBRCA Protokoll erwogen. Bei der Bildgebung vom Kopf im Zusammenhang mit dem Studieneinschluss sind die Metastasen zufällig entdeckt worden. Patientin begibt sich in intensive Behandlung (CTx RTx).
<b>Sozial/Psychisch</b>	
Schwangerschaft-	Telefonat 16.2. Pat ist schwanger, der ET ist für Mitte März 2015

ET März 2015	berechnet. Pat kann deswegen nicht an V2 teilnehmen, ist aber zur Nachholung des Termins nach Abschluss der Stillperiode bereit.
schwere depressive Episode-tagklinische Behandlung in einer psychosomatischen Einrichtung	Telefonat 18.2. Pat. gibt an, sich seit dem 15.2. wegen schwerer Depressionen in psychosomatischer Behandlung befinde. Geplant ist eine tagklinische Betreuung für mindestens 8 Wochen. V2 wurde verschoben, Kontaktaufnahme in ca. 6 Wochen zur Abklärung einer Besserung.

Bei keinem der Events ließ sich ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienprotokoll, der Trainings- oder Ernährungsintervention abbilden. Die Studie konnte damit nicht nur als machbar, sondern auch als sicher für die Probandinnen geprüft werden.

### 4.3 Sekundäre Endpunkte: Trend Baseline-V2

Primäres Ziel der Pilotphase waren die deskriptive und explorative Datenanalyse zur Überprüfung der Machbarkeit des Studienprotokolls, Optimierung des Ablaufs und Erarbeitung einer Fallzahl für die Hypothesen der Hauptstudie. Eine Auswertung der Sport- und Ernährungsparameter erfolgte nur sekundär und ohne statistische Anpassung, so dass die folgende Analyse in erster Linie im Sinne einer Hypothesengenerierung für LIBRE 2 zu verstehen ist. Zum Zeitpunkt der Auswertung stehen Daten bis zum Ein-Jahres-Follow-Up-Termin zur Verfügung. Die Durchführung und Bewertung der Visiten V3 (nach 24 Monaten) und V4 (nach 36 Monaten), die Teil der sekundären Endpunkte des Pilotprojekts waren, stehen noch aus und sind im Folgenden nicht berücksichtigt.

Beim Studieneinschluss zeigten die Probandinnen der IG einen medianen BMI von 22,2 und die der KG von 23,6 kg/m<sup>2</sup>. Die Gruppen unterschieden sich somit nicht signifikant. Es zeigte sich insgesamt ein niedrigerer BMI als im deutschen Vergleichskollektiv (siehe 4.1.2). Nach drei Monaten stieg der mediane BMI in beiden Gruppen an auf 23,4 in der IG und 24,4 in der KG. Unter Ausschluss der Drop Outs zeigten sich in der IG ein negatives Delta V1-V0 von -0,19 und in der KG von 0.32. Die Entwicklung des BMI zwischen V0 und V1 war damit zwischen den Gruppen signifikant verschieden ( $p=0,002$ ). Dieser Unterschied ließ sich beim Delta V2-V0 nicht mehr darstellen.

Bezüglich der Ernährungsintervention wurde die Fettkalorienaufnahme als sekundärer Endpunkt ausgewählt. Die mit dem Fragebogen EPIC-FFQ erhobene Kalorienzahl betrug zu SE 1955 kcal/d in der Interventions- und 2245 kcal/d in der Kontrollgruppe. Damit entsprachen beide Gruppen den Ernährungsempfehlungen für Personen mit mittlerem körperlichen Aktivitätsniveau der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Ernährungsgesellschaft und den Empfehlungen der Europäischen Behörde für

Lebensmittelsicherheit (NaAN 2013), wobei die Interventionsgruppe eine signifikant größere Kalorienzufuhr zum Studienstart verzeichnete als die Kontrollgruppe. Nach drei Monaten steigerte sich der Kalorienverzehr pro Tag auf 2240 in der Interventionsgruppe, während er in der Kontrollgruppe auf 2086 fiel. Nach 12 Monaten ließ sich bei beiden Gruppen eine Reduktion gegenüber V1 auf 2025 (Interventionsgruppe) und 1936 (Kontrollgruppe) Kalorien pro Tag darstellen. Bezüglich der Veränderungen innerhalb des Studienverlaufs zeigte sich eine Zunahme von 78.8 und 133.3 Kalorien in der Interventionsgruppe zwischen SE und V1 und SE und V2. In der Kontrollgruppe war eine Abnahme von 149.4 Kalorien im Zeitraum SE-V1 und eine Abnahme von 122.6 Kalorien pro Tag im Zeitraum SE-V2 darzustellen. Die Gruppen unterschieden sich dabei im gegenläufigen Delta SE-V2 signifikant ( $p=0.007$ ).

Weiterhin wurde über den Fragebogen die anteilige Aufnahme von Fettkalorien bestimmt. Zum Studienstart zeigte die Interventionsgruppe einen medianen Fettkalorienanteil von 40.1% an der Gesamtkalorienzahl und die Kontrollgruppe einen medianen Anteil von 40.4%. Beide Gruppen lagen damit oberhalb des empfohlenen Fettkalorienanteils von 30% (NaAN 2013). Die große Range zeigte, dass in beide Gruppen Probandinnen rekrutiert waren, die zum Studienstart einen deutlich höheren anteiligen Fettkonsum mit einem täglichen Fettkalorienanteil von bis zu 67.9% an der Gesamtkalorienzahl hatten. In der Interventionsgruppe zeigte sich ein leichter Rückgang des medianen Fettkalorienanteils auf 39.4% zu V1 und ein erneuter Anstieg auf 40.2% zu V2. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine Veränderung zu V1 und ein leichter Rückgang des medianen Anteils auf 39.2% zu V2. Tendenziell nahm der Fettkalorienanteil in beiden Gruppen zwischen SE und V1 leicht zu (IG +0.35, KG +0.49) und zwischen SE und V2 leicht ab (IG -1.3, KG -2.22). Die Gruppen unterschieden sich weder zu SE, noch zu den Folgeterminen signifikant hinsichtlich ihrer anteiligen Fettkalorienzahl.

Die Übereinstimmung der Ernährungsgewohnheiten der Probandinnen mit den Maßgaben der Mediterranen Ernährung wurden mit dem Fragebogen MEDAS geprüft. Dieser konnte im Rahmen des Pilotprojekts in deutscher Sprache validiert werden (Hebestreit et al. 2017). Der Fragebogen ist ein 14-Item Screening-Instrument zur Adhärenz zur Mediterranen Kost. Ein Score von 14 bedeutet eine maximale, einer von 0 eine nicht messbare Adhärenz. Zum Studieneinschluss lag der mediane MEDAS-Score bei 7 in der Interventions- und 5 in der Kontrollgruppe. Damit waren die Studiengruppen zufällig schon beim Studieneinschluss statistisch signifikant verschieden. Nach 3 Monaten verbesserte sich die Interventionsgruppe auf einen Score von 9. Auch die Kontrollgruppe zeigte einen leichten Anstieg des MEDAS-Scores auf 6. Nach 12 Monaten fielen beide Gruppen ab auf 8 und 6 Punkte. Die Einhaltung der Mediterranen Kost war damit nach drei Monaten und 12 Monaten signifikant unterschiedlich ausgeprägt zwischen Interventions- und

Kontrollgruppe. Auch die Veränderung zwischen SE und V2, in beiden Fällen ein Zugewinn an MEDAS-Punkten, zeigte sich signifikant verschieden zwischen den Gruppen ( $p=0,001$ ). Hinsichtlich des Aktivitätslevels zeigte sich zur Baseline eine mediane Umsetzung von 4583 MET-Minuten in der Woche durch die IG und 4215 MET-Minuten in der Woche durch die KG. Das Aktivitätslevel fiel in beiden Gruppen zu V1 ab auf 4447 MET-Minuten in der IG und 3230 MET-Minuten in der KG. Zu V2 konnte sich die KG verbessern auf 4528 MET-Minuten, während die IG auf 3754 fiel. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,004$ ), der anders gerichtet war, als erwartet.

Die Auswertung der kardiopulmonalen Untersuchung zeigte einen gegenläufigen Trend: Die maximale Sauerstoffaufnahme an der Ventilatorischen Schwelle VT1 lag beim Studieneinschluss bei 14ml/min/kg in der IG und bei 16ml/min/kg in der KG. Im Laufe der Intervention konnte sich die IG auf 15ml/min/kg zu V1 verbessern und die KG verschlechterte sich zu 15ml/min/kg. Hier ließ sich eine gewünschte Veränderung der kardiopulmonalen Leistung innerhalb der intensivierten Interventionsphase zeigen, die zwischen den Gruppen statistisch signifikant verschieden war ( $p=0,019$ ). Nach 12 Monaten zeigte sich in der IG ein leichter Abfall auf 14ml/min/kg und in der KG ein leichter Zugewinn auf 16ml/min/kg. Auch die maximale Sauerstoffaufnahme VO<sub>2</sub>peak verbesserte sich in der IG von initial 24ml/min/kg auf 26ml/min/kg zu V1 und fiel dann auf 24ml/min/kg bei V2 ab. In der KG zeigte sich zu V1 eine Abnahme auf 27ml/min/kg von initial 28ml/min/kg und eine weitere Abnahme auf 26ml/min/kg zu V2.

Die psychologischen Parameter wurden im Studienverlauf zu den Zeitpunkten SE, V1 und V2 abgefragt. Das Vorliegen von chronischem Stress in unserem Studienkollektiv wurde mit dem Fragebogen TICS getestet. Dabei wurde die 12-Item-Screening-Skala (SCSS) verwendet, die ein Globalmaß für erlebten Stress darstellt. Erreicht werden konnte eine Punktzahl von 0 bis 48, wobei 48 als Maximalmaß für den erlebten chronischen Stress stand. Als Standardwert im altersadaptierten Vergleichskollektiv gilt ein medianer Stress-Score von 13 (Range 6-24). Zum Studieneinschluss lagen die Fragebögen von allen Teilnehmerinnen vor. Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe zeigten einen medianen Stress-Score von 15.3 und die der Kontrollgruppe einen Score von 19.5. Damit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Stresserleben der Kontroll- und der Interventionsgruppe und das Studienkollektiv zeigte sich hinsichtlich des Stresserlebens vergleichbar mit dem Standardkollektiv. (Schulz 2004) Im Unterschied zum Standardkollektiv fand sich eine große Range von 0-42, was einem äußerst hohen Stressempfinden bei einzelnen Probandinnen entsprach. Zum Studientermin V1 fand sich eine Zunahme des Stressempfindens der Frauen der Interventionsgruppe auf einen medianen Score von 16 (Range 3-37) und eine Abnahme des Scores der Frauen der Kontrollgruppe auf 18.2 (Range 0-39). Nach 12 Monaten fiel der mediane Score der

Interventionsgruppe auf 14.6 (Range 3-41) und der der Kontrollgruppe stieg auf 20.9 (Range 1-39). Hier konnte die Interventionsgruppe ihre Stresslevel signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verbessern ( $p=0.022$ ). Bezüglich der Veränderungen im Laufe der Studie ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen darstellen: Es zeigte sich zwischen V0 und V1 ein Delta von 0.4 in der Interventionsgruppe und von -0.9 in der Kontrollgruppe und zwischen V0 und V2 ein Delta von -0.6 in der Interventions- und von 1.44 in der Kontrollgruppe.

Die Lebensqualität der Studienteilnehmerinnen wurde mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 geprüft. Dieser Fragebogen wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität speziell von Krebspatienten mit 30 Fragen mit einem Scoresystem von 0 bis 100 zu erfassen. Es zeigte sich ein medianer Score von 68.7 zum Studieneinschluss in der Interventionsgruppe und von 69.1 in der Kontrollgruppe. Damit entsprachen die Frauen unseres Kollektivs einem Standard-Vergleichskollektiv. (Scott et al. 2009) Im Verlauf der ersten drei Monate der Studie stieg die mediane erfasste Lebensqualität in der Interventionsgruppe auf 69.9 ( $\Delta V1-V0 = 1.3$ ) und in der Kontrollgruppe auf 73.3 Punkte ( $\Delta V1-V0 = 3.3$ ) an. Während der Score bis V2 in der Interventionsgruppe weiter stieg auf 70.1 ( $\Delta V2-V0 = 2.1$ ), zeigte sich in der Kontrollgruppe mit einem Score von 63.1 zu V2 ein Abfall bis auf unter das Startniveau ( $\Delta V2-V0 = -4.8$ ). Sowohl beim Studieneinschluss, als auch im Verlauf der Studie waren die Unterschiede zwischen der Lebensqualität der Frauen der Interventions- und der Kontrollgruppe nicht signifikant. Der Fragebogen LOT zur Messung des Optimismus konnte anders als im Studienprotokoll vorgesehen nicht in die Auswertung der sekundären Endpunkte einbezogen werden, da eine unvollständige, nicht validierte Version verwendet worden war.

Tabelle 9: sekundäre Endpunkte

	<b>Interventionsgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>Kontrollgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>P-Werte</b>
<b>Body Mass Index,</b> <b>kg/m<sup>2</sup></b>			
Baseline (V0)	22.2(18.0-45.2) (n=33)	23.6 (18.3-42.7) (n=35)	0.482
3 Monate (V1)	23.4(17.3-44.8) (n=26)	24.4(18.3-44.8) (n=31)	0.804

	<b>Interventionsgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>Kontrollgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>P-Werte</b>
12 Monate (V2)	24.1(18.6-46.3) n=22)	23.3(18.6-46.3) (n=27)	0.833
Δ V1-V0	-0.19 (-4.7 – 0.8) (n=26)	0.32 (-1.1 – 2.2) (n=31)	0.002
Δ V2-V0	-0.16 (-7.6-2.8) (n=22)	0.034 (-1.9-3.6) (n=27)	0.115
<b>EPIC-FFQ:</b> <b>Energieaufnahme,</b> <b>kcal/Tag</b>			
Baseline (V0)	1955.2 (863.8- 3530.5) (n=32)	2245.4 (1060.4- 3088.3) (n=32)	<b>0.045</b>
3 Monate (V1)	2240.2 (800.7- 3673.0) (n=25)	2085.8 (780.7- 2965.8) (n=29)	0.761
12 Monate (V2)	2024.6 (989.0- 3516.9) (n=25)	1936.0 (308.1- 3609.9) (n=27)	0.405
Δ V1-V0	78.8 (-1048.1-834.1) (n=24)	-149.4 (-741.4- 653.7) (n=28)	0.119
Δ V2-V0	133.3 (-962.3-634.0) (n=24)	-112.6 (-1383.2- 547.8) (n=26)	<b>0.007</b>
<b>EPIC-FFQ:</b> <b>Fettkalorienaufnahme</b> <b>[%Energieaufnahme]</b>			
Baseline (V0)	40.1 (28.7-67.9) (n=32)	40.4 (31.4-50.0) (n=32)	0.968
3 Monate (V1)	39.4 (31.3-63.1) (n=25)	40.3 (30.9-60.0) (n=29)	0.910
12 Monate (V2)	40.2 (33.5-66.9) (n=25)	39.2 (27.1-50.6) (n=27)	0.504
Δ V1 - V0	0.35 (-14.32-8.38) (n=24)	0.49 (-11.01-15.15) (n=28)	0.971
Δ V2 - V0	-1.30 (-6.69-26.61) (n=24)	-2.22 (-13.16-14.25) (n=26)	0.367
<b>MEDAS:</b> <b>(0-14 Punkte)</b>			

	<b>Interventionsgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>Kontrollgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>P-Werte</b>
Baseline (V0)	7 (2-10) (n=33)	5 (3-11) (n=31)	0.020
3 Monate (V1)	9 (6-13) (n=26)	6 (3-12) (n=29)	0.001
12 Monate (V2)	8 (5-13) (n=25)	6 (2-13) (n=27)	0.001
$\Delta$ V1-V0	2 (-1-8) (n=26)	1 (-3-4) (n=28)	0.110
$\Delta$ V2-V0	2 (-2-6) (n=25)	0 (-3-6) (n=25)	0.044
<b>IPAQ, MET*min/Woche</b>			
Baseline (V0)	4,583 (347-14,166) (n=31)	4,215 (300-15,624) (n=29)	0.294
3 Monate (V1)	4,447 (834-11,904) (n=26)	3,230 (173-37,788) (n=30)	0.212
12 Monate (V2)	3,754 (1,012- 11,706) (n=24)	4,528 (189-56,943) (n=28)	0.463
$\Delta$ V1-V0	252 (-7,961-4,878) (n=25)	-125 (-14,085- 22,164) (27)	0.654
$\Delta$ V2-V0	-1,878 (-10,236- 6,084) (n=22)	961 (-4,178-41,310) (n=24)	0.004
<b>VO<sub>2</sub>peak, ml/min/kg</b>			
Baseline (SE-V0)	24 (12-42) (n=33)	28 (15-38) (n=35)	0.597
3 Monate (V1)	26 (15-42) (n=25)	27 (14-40) (n=30)	0.993
12 Monate (V2)	24 (10-35) (n=22)	26 (14-44) (n=23)	0.459
$\Delta$ V1-V0	2 (-6-10) (n=25)	0 (-7-6) (n=30)	0.146
$\Delta$ V2-V0	-1 (-13-11) (n=22)	-3 (-9-6) (n=23)	0.045

	<b>Interventionsgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>Kontrollgruppe</b> <b>Median</b> <b>(Spannweite)</b>	<b>P-Werte</b>
<b>O<sub>2</sub> bei VT1, ml/min/kg</b>			
Baseline (SE/V0)	14 (8-28) (n=32)	16 (10-28) (n=35)	0.281
3 Monate (V1)	15 (9-28) (n=23)	15 (10-39) (n=30)	0.787
12 Monate (V2)	14 (6-26) (n=22)	16 (8-28) (n=23)	0.068
Δ V1-V0	1 (-11-5) (n=22)	-1.5 (-9-18) (n=30)	0.019
Δ V2-V0	0 (-12-8) (n=21)	0 (-10-7) (n=23)	1.000
<b>QLQ-C30 Skala 1</b> <b>(0-100 Punkte)</b>			
Baseline (SE/V0)	68.7 (17-100) (n=33)	69.1 (33-100) (n=35)	0.938
3 Monate (V1)	69.9 (0-100) (n=26)	73.3 (17-100) (n=30)	0.569
12 Monate (V2)	70.1 (25-100) (n=24)	63.1 (8-100) (n=26)	0.309
Δ V1-V0	1.3 (n=26)	3.3 (n=30)	0.603
Δ V2-V0	2.1 (n=24)	-4.8 (n=26)	0.267
<b>SSCS</b> <b>(0-48 Punkte)</b>			
Baseline (SE/V0)	15.3 (3-38) (n=33)	19.5 (0-38) (n=35)	0.062
3 Monate (V1)	16.0 (3-37) (n=26)	18.2 (0-39) (n=29)	0.339
12 Monate (V2)	14.6 (3-41) (n=22)	20.9 (1-39) (n=27)	0.022
Δ V1-V0	0.4 (n=26)	-0.9 (n=29)	0.388
Δ V2-V0	-0.6	1.44	0.218

	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>P-Werte</b>
	<b>Median (Spannweite)</b>	<b>Median (Spannweite)</b>	
	(n=22)	(n=27)	

## 5 Diskussion

### 5.1 Erreichen der Studienziele

Das vorliegende Pilotprojekt wurde durchgeführt um die Umsetzbarkeit einer Lebensstilintervention für gesunde und erkrankte BRCA-Mutationsträgerinnen zu untersuchen. Bewertungskriterien waren die Zahl der Probandinnen, die das Interventionsprogramm ausreichend häufig und über die gesamte Dauer des Interventionszeitraums umsetzten gegenüber den Frauen, die vorzeitig aus der Studie ausschieden oder sich im Verlauf der Intervention non-adhärenz zeigten. Berücksichtigt wurde außerdem die Akzeptanz der Studie, bemessen an erfolgreicher Rekrutierung und Patientenzufriedenheit und die Sicherheit der Intervention, bewertet an Zahl und Schwere möglicher Adverse Events.

Innerhalb von weniger als sechs Monaten konnten 68 Probandinnen in die Pilotstudie eingeschlossen werden. Damit wurden nicht nur mehr Probandinnen als die ursprünglich geplanten 60 erreicht, sondern die Rekrutierungsphase wurde auch in kürzerer Zeit abgeschlossen, als durch den Antrag vorgesehen. Durch die erfolgreiche Rekrutierung konnte gezeigt werden, dass eine gute Akzeptanz, wenn nicht sogar ein Bedarf an Lebensstilinterventionsprogrammen im Kollektiv von BRCA-Mutationsträgerinnen vorlag. Gemessen an dem sehr zeitaufwändigen und mitunter fordernden Interventionsprogramm ließen sich eine sehr gute Adhärenz und geringe Drop Out Zahlen abbilden. Beides erfüllte die zuvor festgelegten Maßstäbe für eine gute Machbarkeit, nämlich eine Teilnahme an über 70% der Interventionseinheiten in der intensivierten Interventionsphase und eine Drop Out Rate von weniger als 30% im ersten Studienjahr. Die Akzeptanz der Studie spiegelte sich auch in einer guten Bewertung der Studie durch die Probandinnen. Bezüglich der Sicherheit des Interventionsprogramms konnte durch das Pilotprojekt klar gezeigt werden, dass das Studienprotokoll gefahrenfrei durchführbar ist. Es wurden keine Adverse Events dokumentiert, die einen Zusammenhang mit der Intervention zeigten.

## 5.2 Studienkollektiv

Es konnten 68 BRCA-Mutationsträgerinnen in die Studie eingeschlossen werden. Unter ihnen waren 46 erkrankte und 22 gesunde Frauen, die gleichmäßig auf die Gruppen verteilt waren. Merkmale des Lifestyles wie Tabak- und Alkoholkonsum sowie körperliche Aktivität und der Body Mass Index waren zwischen den Gruppen gleich verteilt. Es zeigte sich ein insgesamt gesundheitsbewusster Lebensstil in unserem Kollektiv mit einer niedrigeren Rate an Frauen, die rauchten oder gesundheitsbeeinträchtigenden Alkoholkonsum zeigten, als in der altersadaptierten weiblichen Gesamtbevölkerung in Deutschland. Der BMI war niedriger als im Vergleichskollektiv und die Probandinnen zeigten bereits zum Studieneinschluss ein hohes Aktivitätsniveau. Auch das sozioökonomische Level war im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung hoch. Die Probandinnen der Pilotstudie hatten monatlich mehr Geld zur Verfügung und wiesen eine höhere Schulbildung und eine höhere Dichte an Akademikerinnen als in der Gesamtbevölkerung auf.

Insgesamt zeigte sich das Kollektiv somit gesundheitsbewusster, schlanker und bewegungsfreudiger und außerdem besser gebildet als die Gesamtheit deutscher Frauen zwischen 40 und 45 Jahren. Was im Sinne der allgemeinen Gesundheit der Probandinnen erfreulich war, muss natürlich auch hinsichtlich der vorgenommenen Rekrutierung und einer möglichen Einschluss-Bias kritisch hinterfragt werden. Die Tendenz, eher gesundheitsbewusste Patienten für Lebensstilinterventionen und Präventionsprogramme gewinnen zu können, ist ein bekanntes, fachübergreifendes Problem. Das Robert Koch Institut veröffentlichte im Jahr 2012 eine Statistik, nach der vor allem Frauen mittleren Alters aus bildungsstarken Milieus an Präventionsmaßnahmen teilnahmen. Insbesondere bei einem niedrigen Sozialstatus war die Teilnahme an Präventionsmaßnahmen am geringsten. (Jordan 2012) Auch im vorliegenden Kollektiv aus Frauen, insbesondere im mittleren Lebensalter, zeigte sich ein gehobener sozialer Standard und ein hohes Gesundheitsbewusstsein. Hier zeigen sich Limitationen der Rekrutierung und möglicherweise auch ein Bias durch die Auswahl eines gebildeten Studienkollektivs mit zufriedenstellenden Ressourcen und hoher eigener Motivation für ein gerichtetes Sport- und Ernährungsprogramm. Dies mag damit zusammenhängen, dass nur diejenigen Frauen der Teilnahme an der Studie zustimmten, die die vom RKI untersuchten Kriterien erfüllten und Patientinnen mit höherem Lifestyle-Risikoprofil oder aus einem niedrigen sozioökonomischen Milieu die Teilnahme eher verweigerten. Weiterhin kann eine mögliche Verzerrung auch durch rekrutierende Ärzte und Ärztinnen zustande gekommen sein, indem vermeintlich geeignete Frauen, die bereits aktiv und schlank waren und Interesse an einer Eigenleistung zur Krebsprävention bekundeten, vermehrt auf die Studienteilnahme aufmerksam gemacht wurden. Auch die Orte, an denen rekrutiert wurden, insbesondere das probandinnenstärkste Zentrum München, könnten die hohe Dichte bildungs- und

einkommensstarker Frauen mit hohem Bewusstsein für Präventionsprogramme beeinflusst haben, da die Bevölkerung Münchens insgesamt von einer niedrigen Arbeitslosenquote und einem hohen Haushaltseinkommen profitiert. Vor diesem Hintergrund wäre eine gleichmäßigere Verteilung der Probandinnen auf die Zentren und ein Einbezug ländlicher Regionen wünschenswert, um ein für Deutschland möglichst repräsentatives Kollektiv herzustellen.

Demgegenüber ist natürlich denkbar, dass BRCA-Mutationsträgerinnen nach der Diagnosemitteilung tatsächlich ein gesünderes Leben führen als gleichaltrige Frauen ohne Mutation und ein vergleichsweise risikoarmes Lifestylefaktor-Profil mit Alkohol- und Tabakabstinenz, regelmäßiger sportlicher Aktivität und normalem Körpergewicht auch bei BRCA-Trägerinnen zu finden wäre, die der Studienteilnahme nicht zugestimmt haben. Dieser Ansatz entspricht der Beobachtung von Digianni et al, dass Frauen, die positiv auf eine Genmutation getestet wurden, im Jahr nach der Diagnosemitteilung signifikant häufiger auf alternative und komplementäre Behandlungen wie Nahrungsergänzungsmittel, Yoga, Akkupunktur, körperliches Training und spezielle Kostformen zurückgreifen als negativ getestete Frauen aus dem gleichen Risikokollektiv. (Digianni et al. 2006) In diesem Sinne könnte bereits die positive Testung auf die BRCA-Mutation ein gegenüber Patientinnen mit sporadischem Brustkrebs erhöhtes Bewusstsein für Präventions- und Lebensstilmaßnahmen bewirken. In jedem Fall bleibt es Aufgabe der Hauptstudie und jeder Präventionsbemühung, auch und insbesondere die Personen anzusprechen, die risikobehaftetes Verhalten zeigen oder bisher ein geringes Bewusstsein für einen gesunden Lebensstil und Krankheitsprävention haben. Auch ein Vergleich unseres sehr heterogenen Kollektivs aus gesunden und erkrankten Mutationsträgerinnen zwischen 24 und 72 Jahren mit dem Normalkollektiv deutscher Frauen zwischen 40 und 45 Jahren ist nicht problemlos möglich. Hier werden die große Altersspannweite und insbesondere die speziellen Merkmale und Einschränkungen krebserkrankter Frauen nicht berücksichtigt. Eine Analyse unter Hinzuziehen eines erkrankten Vergleichskollektiv, zum Beispiel aus derzeit erkrankten Brustkrebspatientinnen oder geheilten Patientinnen nach Therapie ist, insbesondere in Hinblick auf den großen Anteil bereits erkrankter Probandinnen, für die Folgestudie zu erwägen.

Insgesamt ist bei allen von der Pilotstudie abgeleiteten Beobachtungen zu berücksichtigen, dass es sich um ein kleines Kollektiv mit statistisch geringer Aussagekraft handelt. Unser Probandinnenkollektiv ist damit am ehesten als Mikrokollektiv für die geplante Hauptstudie zu betrachten. Erste Ergebnisse hinsichtlich der sekundären Endpunkte haben aus diesem Grund nur begrenzte Aussagekraft und dienen vor allem der Hypothesengenerierung.

### 5.3 Material

Zur Erhebung der klinischen Daten, Trainings- und Ernährungsgewohnheiten wurde vor allem auf subjektive Erhebungsmethodik in Form von Fragebogen zurückgegriffen. Die physische Konstitution wurde mit Hilfe von körperlicher Untersuchung, Anthropometrie und Spiroergometrie, sowie einer Laboruntersuchung überprüft. Die subjektive Einschätzung der körperlichen Aktivität wurde weiterhin mit einem Bewegungssensor objektiviert.

Die Datenqualität und -vollständigkeit war insbesondere bei den klinischen Fragebögen, die zu Beginn der Studie in Interviewform durchgeführt wurden (Soziodemographie, Klinik Baseline und Strahlenexposition), sehr gut (Rücklaufquote 100%). Bei den psychologischen Fragebögen und den Bögen zu Sport und Ernährung liegen zu allen Studienterminen zufriedenstellende Rücklaufquoten vor. Zum Studientermin V1 war die vollständige Rücklaufquote der psychologischen Fragebögen BKAE, TICS, LOT und QLQ-C30 94%. Beim Studientermin V2 liegen bei 84% der Teilnehmerinnen die psychologischen Fragebögen vor. Limitierende Faktoren für die Datenqualität waren die nicht erfolgte Rückgabe der Bögen durch die Probandinnen, die nicht zeitgemäße oder unterlassene Ausgabe durch das Zentrum und die Verwendung fehlerhafter Fragebögen durch die Studienzentren. Insbesondere der Fragebogen LIBA, der in Tagebuchform das Befinden und die Sport- und Ernährungseinheiten über einen Zeitraum von jeweils vier Wochen messen sollte, zeigte erhebliche Datenlücken und eine insgesamt unzureichende Datenqualität bei Rücklaufquoten unter 50%. Die Probandinnen meldeten zurück, dass tägliche Eintragungen in ein Tagebuch neben dem Sport- und Ernährungsprogramm und der ohnehin großen Fülle an Fragebögen nicht umsetzbar sei. Im Rahmen eines Strategiemeetings vor dem Zwischenbericht an die Deutsche Krebshilfe wurde deswegen bestimmt, das Tagebuch LIBA aus Feasibility-Gründen nicht länger als Befragungsinstrument zu verwenden und auch auf eine Auswertung zu verzichten. Bezüglich der ernährungswissenschaftlichen Fragebögen zeigte sich eine gute Datenqualität und auch eine gute Konsistenz der Daten.

Weiterhin konnte durch die LIBRE-Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass die deutsche Version des Fragebogen MEDAS ein valides und geeignetes Messinstrument ist und in deutschen Kollektiven ohne Datenqualitätsverlust eingesetzt werden kann. (Hebestreit et al. 2017)

Bezüglich der Sportintervention zeigten sich Limitationen sowohl in der Verwendung der Aipermon-Bewegungssensoren, als auch in der Dokumentation der Trainingseinheiten in Sporttagebüchern. Seitens der Bewegungssensoren wurde die Datenvollständigkeit durch Ausgabefehler im Sportzentrum oder Geräteverlust bei der Rückgabe beeinträchtigt. Auch eine Ablehnung durch die Probandinnen, Gerätebeschädigungen und Verlust während der Nutzung und technische Fehler führten zu Datenlücken. Insgesamt kann eine

Objektivierung des Aktivitätsverhaltens durch Sensoren zu einer Verbesserung der Datengüte beitragen. Desweiteren wirkte sich die Verwendung der Geräte oft motivierend auf die Probandinnen aus. Andererseits sind die Geräte störanfällig, benötigen eine dichte Anleitung und gehören nicht zur Standardausstattung eines sportmedizinischen Departments, so dass eine Anschaffung notwendig ist. Aus diesem Grund wurde bei der Planung der Hauptstudie auf die standardmäßige Messung der Bewegungsdaten durch Aipermonsensoren verzichtet. Die Messung findet in Zukunft nur noch an einem Auszugskollektiv aus Probandinnen der Studienzentren München, Kiel, Köln und Berlin statt.

Die Trainingstagebücher waren insbesondere während der zweiten Interventionsphase wichtig, in der die Probandinnen überwiegend home based und eigenverantwortlich trainierten. Durch unzureichende oder fehlende Eintragungen durch die Probandinnen oder Tagebuchverlust am Zentrum zustande kommende Datenlücken waren kaum nachzureichen und stellten eine Herausforderung an die betreuenden Sportmediziner da. Auf das Tagebuch kann insbesondere mit einer weiteren Verlagerung der Trainingseinheiten auf den heimatnahen Bereich auch in Zukunft nicht verzichtet werden, jedoch könnte im Verlauf die weitere Digitalisierung der Tagebücher oder die Verwendung einer Trainings-Applikation für das Mobiltelefon erwogen werden, um die Handhabung für die Probandinnen zu vereinfachen.

Wie von anderen subjektiven Befragungsmethoden bekannt, zeigte sich auch in unserem Kollektiv eher eine Überschätzung der körperlichen Aktivität und Leistungsfähigkeit im Sinne eines überdurchschnittlich hohen Aktivitätsniveaus im IPAQ, das sich über eine objektive Beobachtung mit den Bewegungssensoren nicht abbilden ließ. Dies zeigt erneut die Wichtigkeit der Aktivitätsmessung durch unterschiedliche Messinstrumente, wie die Hinzunahme von Trainingstagebüchern oder Schrittzählern, um einen belastbaren Wert herstellen zu können.

Insgesamt war das verwendete Material zweckmäßig, gut zu handhaben und wurde von den Probandinnen überwiegend sehr gut akzeptiert. Insbesondere die große Menge an Material war für alle betroffenen Disziplinen herausfordernd und schränkte die Compliance einzelner Probandinnen ein.

Nach der Hypothesengenerierung wurde die Zahl der Fragebögen und auch die Zahl der Erhebungen und Untersuchungen, wie der Spiroergometrie und der Aipermon-Messung für die Hauptstudie reduziert um die Machbarkeit für alle Studienzentren zu verbessern.

## 5.4 Drop Outs

Im Laufe der einjährigen Interventionsphase wurden 13 Drop Outs dokumentiert. Diese setzten sich aus 7 Frauen der Interventionsgruppe und 6 Frauen der Kontrollgruppe zusammen. Damit waren 19% der Studienteilnehmerinnen nach einem Jahr Drop Outs, davon 46% Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe und 54% Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe. Es zeigten sich Unterschiede in der Retentionsrate zwischen den Zentren: Mit 8 Drop Outs aus 23 Probandinnen hatte das Kieler Zentrum eine Drop Out Rate von 35%. Köln zeigte eine Drop Out Rate von 13% bei einem Drop Out unter 8 rekrutierten Frauen und in München schieden 4 Frauen aus der Studie aus, was einer Drop Out Rate von 11% entsprach. Mit Verbleiben der Gesamt-Drop Out Rate unter 30% war ein wichtiger Parameter für die Machbarkeit des Studienprotokolls erfüllt. Gemessen an dem sehr zeitaufwändigen Interventionsprogramm zeigte sich eine hohe Zahl an Frauen, die die Studienteilnahme nach Protokoll beibehielten. In vergleichbaren Lebensstilinterventionsstudien mit Brustkrebspatientinnen zeigten sich ähnliche Drop Out Zahlen wie im vorliegenden Pilotprojekt, insbesondere die „ActWell“-Studie aus Schottland zeigte in einem Kollektiv von auf Brustkrebs gescreenten Frauen eine identische Drop Out Rate von 19% (Anderson et al. 2014). Der Vergleich mit reinen Trainingsinterventionsstudien an Brustkrebspatientinnen zeigte ähnliche und auch deutlich höhere Drop Out Raten als in unserem Kollektiv. Mutrie und Campbell verzeichneten in ihrer Trainingsinterventionsstudie an 203 Brustkrebspatientinnen eine Drop Out Rate von 12%. (Mutrie et al. 2007) In der Yoga-Interventionsstudie an Brustkrebspatientinnen von Danhauer brachen 39% der Frauen die Studie vorzeitig ab. (Danhauer et al. 2009). Reine Ernährungsinterventionsstudien gingen demgegenüber mitunter mit geringeren Drop Out Raten einher. In der „Women’s Intervention Nutrition Study“ wurde an 2437 Brustkrebspatientinnen eine Ernährungsintervention mit dem Ziel der Fettkalorienreduktion durchgeführt. Die Women’s Health Trial Vanguard Study schloss 303 Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko in eine Ernährungsintervention ein. (Chlebowski et al. 2006) (Henderson et al. 1990). Beide Studien lagen mit einer Drop Out Rate von 16% etwas unterhalb der Drop Out Zahlen des LIBRE-Kollektivs. Möglicherweise ist es für Probanden von Lebensstilinterventionsstudien schwieriger, körperliche Aktivität im Alltag zu etablieren, als die Ernährung zu optimieren. Auch in der Bewertung der Umsetzbarkeit der Interventionsparts zeigte sich in unserer Interventionsgruppe, dass die Ernährungsintervention von 13 aus 18 (72%) Probandinnen als sehr gut oder gut umsetzbar bewertet wurde, wohingegen die Umsetzbarkeit der Sportintervention nur von 9 aus 18 (50%) der Probandinnen der Interventionsgruppe als sehr gut oder gut bewertet wurde. Möglicherweise ist die Erhöhung der körperlichen Aktivität in kommenden Lebensstilinterventionsprojekten und Präventionsmaßnahmen somit als Hürde zu begreifen

und müssen entsprechende Hilfestellungen für Probanden und Patienten entwickelt werden. Unter Berücksichtigung der Rückmeldungen der Probandinnen wurde das Trainingsprogramm für die Hauptstudie angepasst. Kernpunkt war die Dezentralisierung der Trainingssessions und das Angebot wohnortnahen Trainings zur Verbesserung der Umsetzbarkeit.

Die überwiegende Zahl der Drop Outs (5 Probandinnen der IG und 4 Probandinnen der KG) ereignete sich in der Phase der intensivierten Intervention zwischen Studienzeitpunkt SE und V1. Davon waren zwei Drop Outs sogar noch vor dem ersten Interventionstermin V0. Hier muss berücksichtigt werden, dass ein intensives Interventionsprogramm mit festen Ernährungs- und Sportterminen insbesondere bei Frauen in schwierigen Lebenssituationen einen zusätzlichen Stressfaktor darstellen kann: 5 Frauen stiegen in der intensiven Interventionsphase wegen persönlicher Gründe, wie Scheidung, Hausbau, oder nicht ausreichender Motivation aus. In der folgenden Erhaltungsphase waren diese Faktoren nur für 3 Frauen der Grund, die Studie zu beenden. Auch ein gesundheitlich schlechter Zustand war für unsere Probandinnen möglicherweise eher in der Phase der intensivierten Intervention ein Grund die Studie abubrechen. Drop Outs wegen Krankheit oder krankheitsassoziierter Beschwerden führten vor V1 bei 3 Frauen zum Abbruch, in den 9 Monaten darauf nur bei einer Frau. Dies könnte abbilden, dass insbesondere bei fordernden Lebensstilveränderungen oder Präventionsempfehlungen eine gute Führung und einfühlsame Betreuung von Nöten sein kann, um keine Überforderung zu erzeugen, die in Abbruch der Maßnahme münden kann.

Auch hier kommt die Struktur unseres Kollektivs zum Tragen: Wir wandten die Lebensstilintervention an jungen Frauen an, die in der Regel eingebunden in berufliche Verpflichtungen oder verantwortlich für die Versorgung einer Familie waren und mitunter nur eine limitierte Zahl an Wochenstunden für Training oder Schulungstermine am Zentrum zur Verfügung hatten, was im schlechtesten Fall in einem Studienabbruch mündete.

Demgegenüber war bei den Studienabbrüchen der Kontrollgruppe mitunter eine Unzufriedenheit mit der Randomisierung ausschlaggebend. Diesbezüglich gilt es in Folgestudien zu beachten, auch den Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe eine gute Betreuung zu vermitteln und die Notwendigkeit von Kontrollen für prospektive klinische Studien für wissenschaftlichen Zugewinn zu verdeutlichen.

Vor dem Hintergrund der Studienlage zum sporadischen Mammakarzinom, die besagt, dass die Beibehaltung von körperlicher Aktivität während der Therapie das Wohlbefinden und auch das Outcome betroffener Frauen verbessern kann (Loprinzi & Cardinal 2012) (Chlebowski 2013), sind insbesondere Frauen, die aufgrund ihrer Erkrankung einen Abbruch von Lebensstilmaßnahmen erwägen, besonders zur Weiterführung zu ermuntern und speziell zu unterstützen.

## 5.5 Compliance und Adherence

Gemessen an dem dichten Interventionsprogramm zeigten die Probandinnen der Pilotstudie eine gute Compliance. 81% der Probandinnen nahmen die empfohlenen klinischen Follow-Up-Termine zu V1 und V2 wahr. Auch die Adherence der Frauen der Interventionsgruppe war sehr gut. Diese wurde an der Anzahl der besuchten Ernährungsschulungen und der durchgeführten und dokumentierten Trainingssessions gemessen. Je 81% hielten mindestens 70% der Ernährungs- oder der Sporttermine ein. Dies war auch im Vergleich zu anderen Lifestyle-Intervention-Studien als sehr gute Adherence zu bewerten (Linke et al. 2011). 73% erfüllten 70% sowohl der Trainings- als auch der Ernährungseinheiten der intensiven Interventionsphase und galten damit als erfolgreich geschult. Im Gegensatz zu anderen Interventionsstudien, in denen sich eine höhere Einhaltung der Diätvorgaben gegenüber der Bewegungsempfehlungen zeigten (Demark-Wahnefried et al. 2008), fielen keine Unterschiede in der vermehrten Adherence zu Sport- oder Ernährungsvorgaben auf. Die Umstellung sowohl der Ernährungs- als auch der Bewegungsgewohnheiten schien für weniger Frauen machbar gewesen zu sein als die Anpassung nur einer der beiden Lebensstilfaktoren. Gründe für Non-Compliance in der Einhaltung der Ernährungstermine waren Krankheit, Verhinderung aus persönlichen Gründen, ein Nicht-Statffinden einzelner Termine durch das Zentrum und lange Urlaubsreisen. Die Probandinnen wurden angehalten, sich bei den Ernährungsberatern abzumelden. Versäumte Termine konnten persönlich oder im Einzelfall telefonisch nachgeholt werden, wobei die Reihenfolge der Schulungstermine einzuhalten war.

Gründe für eine Non-Adherence im Sportteil waren die mangelhafte Durchsetzung der Trainingsvorgaben durch die Probandinnen oder die mangelhafte Dokumentation in Form von nicht rückläufigen oder nicht ausgefüllten Trainingstagebüchern.

Auch zur Verbesserung der Adhärenz zu den Trainingsvorgaben ist eine dichte Betreuung der Probandinnen auch in Zukunft wichtig. Insbesondere Datenlücken durch nicht eingereichte Trainingstagebücher oder eine scheinbare Verschlechterung der Daten durch zwar von der Probandin durchgeführte, aber nicht dokumentierte Einheiten lassen sich durch Hilfestellung beim Ausfüllen und Einreichen und kurzfristiges Einfordern der Trainingstagebücher möglicherweise beheben.

Sowohl bezüglich der Sport- als auch der Ernährungsintervention konnten wir erste positive Resultate hinsichtlich der Nahrungszusammensetzung, der im Fragebogen getesteten Adhärenz zur mediterranen Kost und auch in Fitness und körperlicher Belastbarkeit erkennen. Wir betrachten daher unsere Intervention als zielführend und halten die

Teilnahmerate an den Sport- und Ernährungseinheiten für ein belastbares Maß, um die erfolgreiche Schulung zu prüfen.

Die hohe Adhärenz der Probandinnen zur Intervention ist möglicherweise durch ein hohes Präventionsbewusstsein zu erklären. Analog zu den bereits beim Studieneinschluss sehr guten Ergebnissen hinsichtlich Körpergewicht, Bewegungs- und Ernährungsverhalten und schädlichen Lifestylefaktoren kann auch in Hinblick auf die Adherence gemutmaßt werden, dass die Probandinnen eine hohe intrinsische Motivation für Präventionsbemühungen haben und gewillt sind, Interventionsempfehlungen bestmöglich umzusetzen um selber Einfluss auf ihr Erkrankungsrisiko zu nehmen.

## 5.6 Zufriedenheit

Die Zufriedenheit der Probandinnen mit der Studie und dem Interventionsprogramm wurde mit Hilfe eines Fragebogens zu den Zeitpunkten V1 und V2 überprüft. Aufgrund fehlerhaften Fragebogendesigns wurde der Zufriedenheitsbogen noch während der laufenden Interventionsphase modifiziert. Auf eine Auswertung des Fragebogens nach Zeitpunkt V1 wurde verzichtet. Hier wäre zur Verlaufsbeobachtung eine weitere Messung natürlich wünschenswert und wird in der Hauptstudie mit besonderer Sorgfalt durchgeführt.

Die Rücklaufquote des Zufriedenheitsfragebogens war insgesamt zufriedenstellend. Von 26 verbliebenen Frauen der Interventionsgruppe reichten 18 ihren Fragebogen ein (Rücklaufquote 69%). In der Kontrollgruppe lagen 22 der 29 zu erwartenden Bögen vor (Rücklaufquote 76%). Dokumentierte Gründe für das Nichtvorliegen waren, dass der Fragebogen entweder nicht zurückgegeben wurde oder vom Zentrum nicht ausgehändigt wurde. Die strukturellen Fehler, die dem zu Grunde lagen, sind zur Hauptstudie hin verbessert worden.

Inhaltlich zeigte sich eine hohe Patientenzufriedenheit mit dem Ablauf und der Betreuung als Studienpatientin. 75% (30 von 40 Probandinnen beider Gruppen) gaben eine sehr hohe oder hohe allgemeine Zufriedenheit mit der Studie an, wobei insbesondere die höhere Zufriedenheit mit Betreuung und Studienablauf der IG gegenüber der KG die Notwendigkeit einer dichten Betreuung und personengebundenen Intervention bei der Durchsetzung einer Lebensstilveränderung abbilden. 80% aller verbliebener Probandinnen gaben die Bereitschaft an, sich erneut an einer solchen Studie zu beteiligen.

Die Rückmeldungen der Probandinnen wurden stets sorgfältig geprüft und nach Möglichkeit in das Studienprotokoll der Hauptphase eingebracht. Wir erwarten, mit dem modifizierten und bereits am Pilotkollektiv erprobten Protokoll noch höhere Patientenzufriedenheiten in der Hauptphase erreichen zu können.

In der Optimierung der Studie gemäß der Zufriedenheitsbögen zeigten sich jedoch auch Limitationen: Mehrere Probandinnen äußerten den Wunsch, besser über die ersten Ergebnisse der Studie und auch über eigene Studienresultate informiert zu werden. Diesem Bedürfnis konnte nur bedingt nachgegeben werden, da die Auswertung von Stuhl- und einzelnen Laborparametern mitunter mehrere Wochen dauerte und die Auswertung für Laien schwer verständlich war. Des Weiteren war es uns ein Anliegen, die gewonnenen Daten sorgfältig zu prüfen und erst nach Ablauf der Intervention auszuwerten und der Öffentlichkeit zu präsentieren. Erste Informationen über den Stand oder Veröffentlichung von Hypothesen hätten sich außerdem im Sinne eines Bias auf das Kollektiv auswirken können. Zur Verbesserung der Zufriedenheit stellten wir daher mit dem Beginn der Hauptstudie allen Probandinnen ihre im Haus erhobenen Laborparameter zur Verfügung. Die Ergebnisse der sportmedizinischen Untersuchung wurden den Probandinnen bei Bedarf beim Follow-Up-Termin durch die betreuenden Internisten aus dem sportmedizinischen Zentrum vermittelt. Außerdem wurden die Probandinnen über die Dauer der klinischen Studie und die Notwendigkeit eines restriktiven Umgangs mit Zwischenergebnissen speziell aufgeklärt.

## 5.7 Sekundäre Endpunkte

Nach Abschluss der einjährigen Interventionsdauer wurden auch die Parameter, die als sekundäre Endpunkte festgelegt worden waren, ausgewertet.

Das Kollektiv zeigte sich hinsichtlich Ernährungsparametern, wie der Gesamtkalorien- und der Fettkalorienaufnahme und auch hinsichtlich körperlicher Merkmale, wie dem BMI und Fitnesslevel, gemessen an VO<sub>2</sub>peak und O<sub>2</sub> an VT<sub>1</sub>, vergleichbar mit dem Normalkollektiv. Auch das Stresserleben und die Lebensqualität waren innerhalb der Range des Vergleichskollektivs. Die Studienteilnehmerinnen zeigten zum Studieneinschluss ein Aktivitätslevel, das ähnlich war zum Umsatz von MET-Einheiten in einem vergleichbaren Kollektiv. (Gaede-Illig 2014)

Die Untersuchung der Adhärenz zur Mediterranen Kost durch MEDAS zeigte im Verlauf eine Verbesserung des Scores in der IG und auch die KG näherte sich den Vorgaben der Mediterranen Kost im Laufe der Interventionsphase an. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Empfehlungen der DGE in Abschnitten Ähnlichkeiten mit der Mediterranen Kost aufweisen. Auch ein Austausch der Probandinnen, zum Beispiel in Selbsthilfegruppen oder durch familiäre oder freundschaftliche Verbindungen, kann nicht ausgeschlossen werden. Nichtsdestotrotz zeigt die Verbesserung der Scores, dass die Probandinnen die entscheidenden Merkmale der Mediterranen Kost durch unsere Intervention verinnerlichen

und beibehalten konnten und somit von einer erfolgreichen Teilnehmerschulung ausgegangen werden kann.

Die Entwicklung der Daten zur körperlichen Aktivität ist mehrdeutig. Zwar zeigt sich in der Auswertung des Aktivitätsfragebogens IPAQ eine Abnahme der Aktivität in der IG und eine unerwartete Zunahme der Aktivität in der KG im Laufe des einjährigen Interventionszeitraums. Die objektiven Daten der sportmedizinischen Testung zeigen jedoch eine Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in der IG, insbesondere zu V1, und eine leichte Abnahme der Leistungsfähigkeit in der KG.

Eine Erklärung hierfür liegt nicht auf der Hand. Denkbar wäre eine Reduktion der Gesamttrainingseinheiten durch die IG bei gleichbleibender oder verbesserter Fitness durch weniger, hocheffektive Trainings am Zentrum.

Hinsichtlich der psychologischen Parameter zeigte sich keine Veränderung der Lebensqualität in den Gruppen. Das Stresserleben wurde in der Interventionsgruppe im Laufe der Intervention verbessert und zeigte sich signifikant erniedrigt gegenüber der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse unterstützen die derzeitige Studienlage zur positiven Auswirkung von Sport auf das psychische Wohlbefinden und das Stresserleben. (Antoni et al. 2009) (Wimberly et al. 2008) (Courneya et al. 2014).

Insgesamt konnten wir in der Auswertung der sekundären Endpunkte am Pilotkollektiv erfreuliche Trends beobachten. Im Kontext des sehr kleinen Kollektivs und des Verzichts auf statistische Anpassung ist hiermit jedoch ein sehr restriktiver Umgang geboten. Die Hypothesen der Pilotphase werden am statistisch aussagekräftigen Kollektiv der Hauptstudie geprüft werden. Die beobachteten Veränderungen bestärken uns in unseren Bemühungen und geben erste Hinweise in einem weitestgehend nicht durch prospektive Studien erschlossenen Themengebiet.

## 5.8 Optimierung des Protokolls

In Folge des Zwischenberichts an die Deutsche Krebshilfe und der Ausweitung des Pilotprojekts auf die Hauptstudie wurde das Studienprotokoll unter Einbeziehung aller Fachdisziplinen modifiziert.

Wesentliche Punkte der Überarbeitung waren abgeleitet vom Feedback der ausführenden ÄrztInnen, Ernährungs- und SportwissenschaftlerInnen und der beteiligten StudienassistentInnen. Weiterhin wurden die Rückmeldungen der Probandinnen geprüft und in die Optimierung des Studienprotokolls einbezogen. Entscheidende Veränderungen betrafen vor allem die Durchführung der Sportintervention. Da einige Probandinnen, insbesondere am Zentrum Kiel, weite Anfahrtstrecken zu überwinden hatten, war eine zentrale Sportintervention äußerst aufwendig und hatte mitunter eine Verschlechterung der

Compliance und Adherence zur Folge. Zur Verbesserung der Machbarkeit und Entlastung betroffener Probandinnen wurde festgelegt, dass die Durchführung der Trainingseinheiten von Anfang an wohnortsnah durchgeführt werden kann und die Durchführung des supervidierten Trainings nicht obligat für den Studienerfolg ist. Hierbei wird in Zukunft die dichte Betreuung der Probandinnen durch die Sportwissenschaftler und die sorgfältige Dokumentation der Trainingseinheiten durch die Probandinnen entscheidend sein. Eine Dezentralisierung der Sportintervention wird möglicherweise die Datenqualität verschlechtern, da Trainingseinheiten nicht oder mangelhaft dokumentiert werden oder die Probandinnen ihre eigene Leistung überschätzen. Weiterhin ist die nicht fachgerechte Ausführung von sportlicher Aktivität, die Überlastung oder Fehlbelastung durch nicht betreutes Training zu befürchten. Aus diesem Grund kommt der Einführungsveranstaltung zu V0 besondere Bedeutung in der sorgfältigen Schulung der Probandinnen zu.

Insgesamt ist im Interesse der Machbarkeit ein Modell zu bevorzugen, das auch für beruflich oder familiär eingebundene Probandinnen in Wohnortnähe durchführbar sein wird, so dass die Durchführung der Sporeinheiten am Zentrum in der Hauptstudie angeboten und empfohlen werden wird, aber kein notwendiger Bestandteil des Studienerfolgs sein muss. Dementsprechend wurde auch die Möglichkeit einer telefonischen Nachschulung bei Versäumnis einer Ernährungsschulung eingeräumt. Ein entsprechendes SOP wurde erstellt.

Weiterhin wurde festgelegt, das Stimmungstagebuch wegen des hohen Arbeitsaufwands für die Probandinnen und damit einhergehender schlechter Akzeptanz und niedriger Rücklauftrate in der Hauptstudie nicht mehr zu verwenden. Der versehentlich in der gekürzten Fassung verwendete Fragebogen LOT wird in der Hauptphase in der Originalversion verwendet werden. Der Fragebogen zur Zufriedenheit wird bereits vom Studienstart an als zweigeteilte Version für die Interventions- und die Kontrollgruppe eingesetzt werden.

Im Sinne der besseren Durchführbarkeit an den Studienzentren und der kosteneffektiven Fortführung der Studie wurde die Zahl der Spiroergometrien im Studienverlauf von fünf auf drei gesenkt. Die Auswahl der Laborparameter wurde ebenfalls anhand der generierten Hypothesen eingeschränkt, so dass in der Hauptstudie neben dem kleinen Blutbild insbesondere ernährungswissenschaftlich interessante Marker wie die Fettsäuren und die Leberwerte begutachtet werden. Weiterhin werden die Probandinnen der Hauptstudie anders als die des Pilotprojekts zum Studieneinschluss stratifiziert werden nach BMI, körperlicher Aktivität, Erkrankungsstatus und in der Vergangenheit erfolgter Mastektomie. Die prophylaktische oder therapeutische Mastektomie wird folglich kein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme mehr sein, sondern ein Stratifikator. Somit ist eine Einbeziehung der mastektomierten Frauen in die Bewertung der primären Endpunkte

möglich und kann auch den bereits operierten Frauen ein Modell der Primärprävention angeboten werden.

## 5.9 Integration der Ergebnisse in ein Modell der Primärprävention

Ziel der LIBRE-Studie ist die Untersuchung der Auswirkung von Sport und mediterraner Kost auf die Entwicklung von BMI, Fitness, Fettsäureprofil, Lebensqualität und Stressverarbeitung bei gesunden und erkrankten BRCA 1 und 2 Mutationsträgerinnen. Langfristig soll gezeigt werden, wie sich eine Lebensstiloptimierung auf die Inzidenz von mutationsassoziierten Tumorerkrankungen auswirken kann. Damit ist auch eine Überführung der Ergebnisse in ein übergeordnetes Modell der Primärprävention geplant. Sollte sich wie erwartet zeigen lassen, dass Mutationsträgerinnen hinsichtlich ihrer Erkrankungshäufigkeit signifikant von einer Lebensstilumstellung im Sinne einer Gewichtsregulation, eines regelmäßigen, angeleiteten körperlichen Trainings, einer Raucherentwöhnung oder einer Ernährungsumstellung hin zur mediterranen Kost profitieren, muss dies eine Anpassung der klinischen Versorgung dieser Frauen zur Folge haben. Denkbar wäre eine standardmäßige Einbindung von positiv getesteten Frauen in eine interdisziplinäre Betreuung mit Ernährungsberatung und Sportangebot, das unabhängig vom Erkrankungsstatus von den Krankenkassen getragen würde. Dies erfordert eine dichte Kooperation von Brustzentren, Sportmedizin und Ernährungswissenschaft und die Etablierung von Kommunikations- und Überweisungswegen, die bereits mit der Umsetzung der LIBRE-Studie an den Studienzentren geformt und begangen werden. Mit der Teilnahme an der LIBRE-Studie erhalten teilnehmende Zentren somit die Möglichkeit, eine Kooperation dieser Fachdisziplinen mit der Unterstützung einer großen Studiengruppe herzustellen, um diese mittelfristig in der Standardversorgung abbilden zu können.

Damit ist der Auftrag der LIBRE-Studie auch die Aufzeigung der Notwendigkeit einer Übernahme von Lebensstilmaßnahmen in die Regelversorgung von Mutationsträgerinnen.

## 6 Publikationen, Präsentationen und Pressearbeit

Im Laufe der Pilotphase und mit der Etablierung der Hauptphase der LIBRE-Studie konnten erste Ergebnisse der Pilotstudie in Form von Journal- und Kongressbeiträgen und als Zwischenbericht an die Deutsche Krebshilfe präsentiert werden.

### **Paper:**

- Kiechle, M., C. Engel, A. Berling, K. Hebestreit, S. Bischoff, R. Dukatz, W. D. Gerber, M. Siniatchkin, K. Pfeifer, S. Grill, M. Yahiaoui-Doktor, E. Kirsch, U. Niederberger, N. Marter, U. Enders, M. Loffler, A. Meindl, K. Rhiem, R. Schmutzler, N. Erickson and M. Halle (2016). "Lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers: study protocol for a prospective, randomized, controlled clinical feasibility trial (LIBRE-1 study)." *Pilot Feasibility Stud* 2: 74.
- Kiechle, M., C. Engel, A. Berling, K. Hebestreit, S. C. Bischoff, R. Dukatz, M. Siniatchkin, K. Pfeifer, S. Grill, M. Yahiaoui-Doktor, E. Kirsch, U. Niederberger, U. Enders, M. Loffler, A. Meindl, K. Rhiem, R. Schmutzler, N. Erickson and M. Halle (2016). "Effects of lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers on nutrition, BMI, and physical fitness (LIBRE study): study protocol for a randomized controlled trial." *Trials* 17: 368.
- Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, Siniatchkin M, Erickson N, Halle M, Kiechle M, Bischoff S. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer*, 2017. 17(1): p. 341.
- Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Dukatz R, Lammert J, Ullrich M, Engel C, Pfeifer K, Basrai M, Siniatchkin M, Schmidt T, Weisser B, Rhiem K, Ditsch N, Schmutzler R, Bischoff S, Halle M, Kiechle M. Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2017.
- Kiechle M, Dukatz R, Yahiaoui-Doktor M, Berling A, Basrai M, Staiger V, Niederberger U, Marter N, Lammert J, Grill S, Pfeifer K, Rhiem K, Schmutzler R, Laudes M, Siniatchkin M, Halle M, Bischoff S, Engel C: Feasibility of structured endurance training and Mediterranean diet in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers – an interventional randomized controlled multicenter trial (LIBRE-1). *BMC Cancer*, 2017.

### **Kongressbeiträge:**

- Staiger V., Hebestreit K., Sing V., Basrai M., Engel C., Yahiaoui-Doktor M., Siniatchkin M., Erickson N., Halle M., Kiechle M., Bischoff S.C. Umsetzbarkeit einer mediterran-basierten Ernährungsintervention bei Trägerinnen eines genetischen Hochrisikoprofils für Brust- und Eierstockkrebs (LIBRE-Studie). Submitted to „Dreiländertagung Ernährung 2016“ in Dresden, der gemeinsamen Jahrestagung der deutschsprachigen Gesellschaften für Ernährungsmedizin, der Ernährungsfachgesellschaften und Berufsverbände, Juni 2016
- Louis S., Klaiber I., Pfannstiel J., Basrai M., Engel C., Siniatchkin M., Halle M., Kiechle M., Bischoff S.C. Effect of a Mediterranean diet-based nutrition education intervention on serum metabolome in BRCA1/2 mutation carriers: a pilot study (LIBRE1). Submitted to 3. Helmholtz Metabolomics Symposium: Diabetes and Cancer“ im Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Oktober 2016.

- Dukatz R, Halle M, Engel C, Berling A, Hebestreit K, Bischoff S, Siniatchkin M, Pfeifer K, Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Löffler M, Meindl A, Rhiem K, Schmutzler R, Erickson N, Kiechle M. Feasibility assessment on a lifestyle intervention in healthy and diseased BRCA 1/2 mutation carriers. Submitted to 32. Deutscher Krebskongress, Berlin 24.2.-27.2.2016. Oncol Res Treat 39(suppl. 1) Abstract ID364, 2016.
- Berling-Ernst, A., Kiechle, M., Dukatz, R., Yahiaoui-Doktor, M., Basrai, M. und Halle, M. LIBRE- Pilot: Ergebnisse der Trainingsintervention der Machbarkeitsstudie zur Lebensstilintervention bei erkrankten und gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen. Submitted to 5. ASORS Jahreskongress, Supportive Therapie und Rehabilitation bei Krebs, State of the Art, 31.3.-1.4.2017 München.
- Berling-Ernst, A., Kiechle, M., Dukatz, R., Yahiaoui-Doktor, M., Basrai, M. and Halle, M. LIBRE- Pilot: Feasibility and results of structured endurance training in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Submitted to ECSS, European College of Sport Science, Essen 5.7.-8.7.2017.
- Seethaler B.1, Basrai M., Schweinlin A., Yahiaoui-Doktor M., Engel C., Halle, M., Kiechle M., Vetter W., Bischoff SC. Potential impact of a Mediterranean diet-based nutrition education within a lifestyle intervention study (LIBRE 1) on fatty acid profiles in erythrocytes. Submitted to Nutrition 2017, Dreiländertagung Ernährung 2017“ der GESKES (Gesellschaft für Klinische Ernährung Schweiz) und SVDE (Schweizerischer Verband der Ernährungsberater/Innen), der AKE (Arbeitsgemeinschaft klinische Ernährung, Österreich) und der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin), Zurich, Switzerland from 29 June to 1 July 2017.

#### **Weitere Publikationen:**

- Berling A, Halle M, Erickson N, Engel C, Meindl A, Schmutzler R, Bischoff SC, Gerber WD, Kiechle M (2013). „LIBRE-Studie: Lebensstilintervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs“ Journal Onkologie; 8:184-187, 2013.
- Kiechle M. Die LIBRE Studie: Lebensstilintervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs. In Mamma MIA Spezial: Das Brustkrebsmagazin: Komme ich aus einer Krebsfamilie ?, www.mammamia-online.de, 2. Auflage Juni 2013.

Die Studie wurde regelmäßig bei Patiententagen, Symposien und Informationsveranstaltung zu Lebensstil und Prävention vorgestellt. Weiterhin konnte die LIBRE-Studie in unterschiedlichen Printmedien und im Rahmen von Fernsehbeiträgen platziert werden, um betroffene Patientinnen, deren Familien und zuweisende Ärzte auf die Studie aufmerksam zu machen.

## 7 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte mit dem vorliegenden Pilotprojekt dargestellt werden, dass eine Lebensstilintervention für gesunde und erkrankte BRCA1 und BRCA2 Mutationsträgerinnen sicher und machbar ist und mit einer hohen Akzeptanz durch betroffene Patientinnen einhergeht.

Wir konnten die Umsetzbarkeit an einer fristgerechten Rekrutierung, einer zufriedenstellenden Adhärenz und einer sehr hohen Patientenzufriedenheit zeigen. Dabei gelang es, den Rekrutierungszeitraum nicht nur schneller abzuschließen als erwartet, sondern auch mehr Probandinnen einzubringen, als initial geplant. Trotz eines dichten und zeitaufwendigen Interventionskonzepts zeigten sich auch gegenüber vergleichbaren Interventionsstudien hohe Retentionsraten und Adhärenzlevel: 81% der Probandinnen beendeten das erste Studienjahr nach Studienprotokoll. 19% schieden vor Erreichen des Studientermins V2 nach 12 Monaten aus. Die Drop Outs waren zu 70% auf fehlende Motivation der Probandinnen und zu 30% auf erkrankungsassoziierte Gründe zurückzuführen. Es konnten keine Prädiktoren für Drop Outs wie hoher BMI, niedriges Fitnesslevel, Erkrankungsstatus oder Randomisierungsarm gefunden werden. Die Adhärenz der Probandinnen zum Studienprotokoll erfüllte die zuvor definierten Kriterien für eine erfolgreiche Machbarkeit: 73% der Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe gelang es, im intensivierten Interventionszeitraum mindestens 70% der vorgegebenen Sport- und Ernährungseinheiten zu absolvieren. Es zeigte sich eine gute Akzeptanz der Studie durch die Probandinnen: 80% der Probandinnen gaben nach der einjährigen Intervention eine Bereitschaft an, sich erneut an einer Studie dieser Art zu beteiligen. 75% vergaben eine sehr gute oder gute Note für die allgemeine Zufriedenheit mit der Studie. 73% bewerteten die Betreuung als sehr gut und gut. Die Zufriedenheit war insgesamt in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Im rekrutierten Kollektiv lag schon beim Studieneinschluss ein überdurchschnittlich gesunder Lebensstil vor. Die eingeschlossenen Frauen hatten seltener Übergewicht, gaben seltener Nikotin- oder Alkoholabusus an und bewegten sich mehr als das altersadaptierte, gesunde, weibliche Vergleichskollektiv in Deutschland. Dabei zeigten die erkrankten Frauen die Tendenz, weniger körperlich aktiv zu sein als die gesunden Probandinnen.

Auch das sozioökonomische Level, bemessen an Schulabschluss und Haushaltseinkommen, war im Studienkollektiv höher als in der Allgemeinbevölkerung.

In einer retrospektiven Untersuchung am Studieneinschlusskollektiv zeigte sich, dass diejenigen Probandinnen, die in der Vergangenheit Raucherinnen waren und diejenigen, die in ihrer Kindheit und Jugend körperlich inaktiv waren, signifikant häufiger an einem Mammakarzinom erkrankt waren.

Weiterhin ließen sich am Pilotkollektiv erste positive Auswirkungen der Intervention auf BMI, Ernährungszusammensetzung und Stresserleben der Probandinnen abbilden.

Die vielversprechenden ersten Daten des Pilotprojekts zeigen, dass ein hoher Bedarf an prospektiven Studien zur Auswirkungen von Lebensstilinterventionen auf BRCA-Mutationsträgerinnen besteht. In der geplanten Hauptstudie werden die anhand des Pilotprojekts konkretisierten Hypothesen an einem Kollektiv von 600 erkrankten und gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen geprüft werden. Die Ergebnisse dieser europaweit bisher einzigartigen Multicenter-Studie sind von großem Wert für die Entwicklung von Präventionsstrategien und die bestmögliche Beratung und Versorgung betroffener Frauen und ihrer Familien.

## 8 Literaturverzeichnis

Adami, H. O., B. Malke, L. Holmberg, I. Persson and B. Stone (1986). "The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer." N Engl J Med **315**(9): 559-563.

Alcalay, R. N., Y. Gu, H. Mejia-Santana, L. Cote, K. S. Marder and N. Scarmeas (2012). "The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease." Mov Disord **27**(6): 771-774.

Anderson, A. S., M. Macleod, N. Mutrie, J. Sugden, H. Dobson, S. Treweek, R. E. O'Carroll, A. Thompson, A. Kirk, G. Brennan and S. Wyke (2014). "Breast cancer risk reduction--is it feasible to initiate a randomised controlled trial of a lifestyle intervention programme (ActWell) within a national breast screening programme?" Int J Behav Nutr Phys Act **11**: 156.

Antoni, M. H., S. Lechner, A. Diaz, S. Vargas, H. Holley, K. Phillips, B. McGregor, C. S. Carver and B. Blomberg (2009). "Cognitive behavioral stress management effects on psychosocial and physiological adaptation in women undergoing treatment for breast cancer." Brain Behav Immun **23**(5): 580-591.

Antoniou, A., P. D. Pharoah, S. Narod, H. A. Risch, J. E. Eyfjord, J. L. Hopper, N. Loman, H. Olsson, O. Johannsson, A. Borg, B. Pasini, P. Radice, S. Manoukian, D. M. Eccles, N. Tang, E. Olah, H. Anton-Culver, E. Warner, J. Lubinski, J. Gronwald, B. Gorski, H. Tulinius, S. Thorlacius, H. Eerola, H. Nevanlinna, K. Syrjakoski, O. P. Kallioniemi, D. Thompson, C. Evans, J. Peto, F. Lalloo, D. G. Evans and D. F. Easton (2003). "Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies." Am J Hum Genet **72**(5): 1117-1130.

Antoniou, A. C., J. Beesley, L. McGuffog, O. M. Sinilnikova, S. Healey, S. L. Neuhausen, Y. C. Ding, T. R. Rebbeck, J. N. Weitzel, H. T. Lynch, C. Isaacs, P. A. Ganz, G. Tomlinson, O. I. Olopade, F. J. Couch, X. Wang, N. M. Lindor, V. S. Pankratz, P. Radice, S. Manoukian, B. Peissel, D. Zaffaroni, M. Barile, A. Viel, A. Allavena, V. Dall'Olio, P. Peterlongo, C. I. Szabo, M. Zikan, K. Claes, B. Poppe, L. Foretova, P. L. Mai, M. H. Greene, G. Rennert, F. Lejbkowitz, G. Glendon, H. Ozcelik, I. L. Andrulis, N. Ontario Cancer Genetics, M. Thomassen, A. M. Gerdes, L. Sunde, D. Cruger, U. Birk Jensen, M. Caligo, E. Friedman, B. Kaufman, Y. Laitman, R. Milgrom, M. Dubrovsky, S. Cohen, A. Borg, H. Jernstrom, A. Lindblom, J. Rantala, M. Stenmark-Askmal, B. Melin, B. Swe, K. Nathanson, S. Domchek, A. Jakubowska, J. Lubinski, T. Huzarski, A. Osorio, A. Lasa, M. Duran, M. I. Tejada, J. Godino, J. Benitez, U. Hamann, M. Kriege, N. Hoogerbrugge, R. B. van der Luijt, C. J. van Asperen, P. Devilee, E. J. Meijers-Heijboer, M. J. Blok, C. M. Aalfs, F. Hogervorst, M. Rookus, Hebon, M. Cook, C. Oliver, D. Frost, D. Conroy, D. G. Evans, F. Lalloo, G. Pichert, R. Davidson, T. Cole, J. Cook, J. Paterson, S. Hodgson, P. J. Morrison, M. E. Porteous, L. Walker, M. J. Kennedy, H. Dorkins, S. Peock, Embrace, A. K. Godwin, D. Stoppa-Lyonnet, A. de Pauw, S. Mazoyer, V. Bonadona, C. Lasset, H. Dreyfus, D. Leroux, A. Hardouin, P. Berthet, L. Faivre, Gemo, C. Loustalot, T. Noguchi, H. Sobol, E. Rouleau, C. Nogues, M. Frenay, L. Venat-Bouvet, Gemo, J. L. Hopper, M. B. Daly, M. B. Terry, E. M. John, S. S. Buys, Y. Yassin, A. Miron, D. Goldgar, R. Breast Cancer Family, C. F. Singer, A. C. Dressler, D. Gschwantler-Kaulich, G. Pfeiler, T. V. Hansen, L. Jonson, B. A. Agnarsson, T. Kirchhoff, K. Offit, V. Devlin, A. Dutra-Clarke, M. Piedmonte, G. C. Rodriguez, K. Wakeley, J. F. Boggess, J. Basil, P. E. Schwartz, S. V. Blank, A. E. Toland, M. Montagna, C. Casella, E. Imyanitov, L. Tihomirova, I. Blanco, C. Lazaro, S. J. Ramus, L. Sucheston, B. Y. Karlan, J. Gross, R. Schmutzler, B. Wappenschmidt, C. Engel, A. Meindl, M. Lochmann, N. Arnold, S. Heidemann, R. Varon-Mateeva, D. Niederacher, C. Sutter, H. Deissler, D. Gadzicki, S. Preisler-Adams, K. Kast, I. Schonbuchner, T. Caldes, M. de la Hoya, K. Aittomaki, H. Nevanlinna, J. Simard, A. B. Spurdle, H. Holland, X. Chen, kConFab, R. Platte, G. Chenevix-

Trench, D. F. Easton and Cima (2010). "Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction." Cancer Res **70**(23): 9742-9754.

Appel, L. J., T. J. Moore, E. Obarzanek, W. M. Vollmer, L. P. Svetkey, F. M. Sacks, G. A. Bray, T. M. Vogt, J. A. Cutler, M. M. Windhauser, P. H. Lin and N. Karanja (1997). "A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group." N Engl J Med **336**(16): 1117-1124.

Arain, M., M. J. Campbell, C. L. Cooper and G. A. Lancaster (2010). "What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy." BMC Med Res Methodol **10**: 67.

Audeh, M. W., J. Carmichael, R. T. Penson, M. Friedlander, B. Powell, K. M. Bell-McGuinn, C. Scott, J. N. Weitzel, A. Oaknin, N. Loman, K. Lu, R. K. Schmutzler, U. Matulonis, M. Wickens and A. Tutt (2010). "Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial." Lancet **376**(9737): 245-251.

Beral, V. and C. Million Women Study (2003). "Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study." Lancet **362**(9382): 419-427.

Berard, A., G. Bravo and P. Gauthier (1997). "Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women." Osteoporos Int **7**(4): 331-337.

Bergstrom, A., P. Pisani, V. Tenet, A. Wolk and H. O. Adami (2001). "Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe." Int J Cancer **91**(3): 421-430.

Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016

Berlin, J. A. and G. A. Colditz (1990). "A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease." Am J Epidemiol **132**(4): 612-628.

Bryan, N. P., L. Byrne, K. J. Hastie, J. B. Anderson, K. T. Moore and C. R. Chapple (1999). "A pilot study for a randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of surgical treatments of the prostate." BJU Int **83**(3): 249-253.

Byrski, T., J. Gronwald, T. Huzarski, E. Grzybowska, M. Budryk, M. Stawicka, T. Mierzwa, M. Szwiec, R. Wisniowski, M. Siolek, R. Dent, J. Lubinski and S. Narod (2010). "Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy." J Clin Oncol **28**(3): 375-379.

Calle, E. E., C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond and M. J. Thun (2003). "Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults." N Engl J Med **348**(17): 1625-1638.

Caplan, G. (1964). "Principles of Preventive Psychiatry." Social Work **10**(1): 122-123.

Carlsen, K., M. T. Hoybye, S. O. Dalton and A. Tjonneland (2008). "Social inequality and incidence of and survival from breast cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003." Eur J Cancer **44**(14): 1996-2002.

Catsburg, C., A. B. Miller and T. E. Rohan (2015). "Active cigarette smoking and risk of breast cancer." Int J Cancer **136**(9): 2204-2209.

Chen, W. Y., B. Rosner, S. E. Hankinson, G. A. Colditz and W. C. Willett (2011). "Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk." JAMA **306**(17): 1884-1890.

Chlebowski, R. T. (2013). "Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome." Breast **22 Suppl 2**: S30-37.

Chlebowski, R. T., G. L. Blackburn, C. A. Thomson, D. W. Nixon, A. Shapiro, M. K. Hoy, M. T. Goodman, A. E. Giuliano, N. Karanja, P. McAndrew, C. Hudis, J. Butler, D. Merkel, A. Kristal, B. Caan, R. Michaelson, V. Vinciguerra, S. Del Prete, M. Winkler, R. Hall, M. Simon, B. L. Winters and R. M. Elashoff (2006). "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study." J Natl Cancer Inst **98**(24): 1767-1776.

Cohen, S. S., C. E. Matthews, P. T. Bradshaw, L. Lipworth, M. S. Buchowski, L. B. Signorello and W. J. Blot (2013). "Sedentary behavior, physical activity, and likelihood of breast cancer among Black and White women: a report from the Southern Community Cohort Study." Cancer Prev Res (Phila) **6**(6): 566-576.

Colditz, G. A. (1993). "Epidemiology of breast cancer. Findings from the nurses' health study." Cancer **71**(4 Suppl): 1480-1489.

Colditz, G. A., W. C. Willett, D. J. Hunter, M. J. Stampfer, J. E. Manson, C. H. Hennekens and B. A. Rosner (1993). "Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study." JAMA **270**(3): 338-343.

Courneya, K. S., D. C. McKenzie, K. Gelmon, J. R. Mackey, R. D. Reid, Y. Yasui, C. M. Friedenreich, C. C. Forbes, L. Trinh, D. Jespersen, D. Cook, C. Proulx, E. Wooding, L. B. Dolan and R. J. Segal (2014). "A multicenter randomized trial of the effects of exercise dose and type on psychosocial distress in breast cancer patients undergoing chemotherapy." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **23**(5): 857-864.

Dallal, C. M., L. A. Brinton, C. E. Matthews, J. Lissowska, B. Peplonska, T. J. Hartman and G. L. Gierach (2012). "Accelerometer-based measures of active and sedentary behavior in relation to breast cancer risk." Breast Cancer Res Treat **134**(3): 1279-1290.

Danhauer, S. C., S. L. Mihalko, G. B. Russell, C. R. Campbell, L. Felder, K. Daley and E. A. Levine (2009). "Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study." Psychooncology **18**(4): 360-368.

Demark-Wahnefried, W., L. D. Case, K. Blackwell, P. K. Marcom, W. Kraus, N. Aziz, D. C. Snyder, J. K. Giguere and E. Shaw (2008). "Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy." Clin Breast Cancer **8**(1): 70-79.

Dent, R., M. Trudeau, K. I. Pritchard, W. M. Hanna, H. K. Kahn, C. A. Sawka, L. A. Lickley, E. Rawlinson, P. Sun and S. A. Narod (2007). "Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence." Clin Cancer Res **13**(15 Pt 1): 4429-4434.

Digianni, L. M., Rue, M., Emmons, K., & Garber, J. E. (2006). Complementary medicine use before and 1 year following genetic testing for BRCA1/2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, **15**(1), 70-75. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0646

Domchek, S. M., T. M. Friebel, C. F. Singer, D. G. Evans, H. T. Lynch, C. Isaacs, J. E. Garber, S. L. Neuhausen, E. Matloff, R. Eeles, G. Pichert, L. Van t'veer, N. Tung, J. N. Weitzel, F. J. Couch, W. S. Rubinstein, P. A. Ganz, M. B. Daly, O. I. Olopade, G. Tomlinson, J. Schildkraut,

J. L. Blum and T. R. Rebbeck (2010). "Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality." JAMA **304**(9): 967-975.

Downing, A., K. Prakash, M. S. Gilthorpe, J. S. Mikeljevic and D. Forman (2007). "Socioeconomic background in relation to stage at diagnosis, treatment and survival in women with breast cancer." Br J Cancer **96**(5): 836-840.

Easton, D. F., P. D. Pharoah, A. C. Antoniou, M. Tischkowitz, S. V. Tavtigian, K. L. Nathanson, P. Devilee, A. Meindl, F. J. Couch, M. Southey, D. E. Goldgar, D. G. Evans, G. Chenevix-Trench, N. Rahman, M. Robson, S. M. Domchek and W. D. Foulkes (2015). "Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk." N Engl J Med **372**(23): 2243-2257.

Eldridge, S. M., G. A. Lancaster, M. J. Campbell, L. Thabane, S. Hopewell, C. L. Coleman and C. M. Bond (2016). "Defining Feasibility and Pilot Studies in Preparation for Randomised Controlled Trials: Development of a Conceptual Framework." PLoS One **11**(3): e0150205.

Emaus, M. J., P. H. Peeters, M. F. Bakker, K. Overvad, A. Tjonneland, A. Olsen, I. Romieu, P. Ferrari, L. Dossus, M. C. Boutron-Ruault, L. Baglietto, R. T. Fortner, R. Kaaks, H. Boeing, A. Trichopoulou, P. Lagiou, D. Trichopoulos, G. Masala, V. Pala, S. Panico, R. Tumino, S. Polidoro, G. Skeie, E. Lund, E. Weiderpass, J. R. Quiros, N. Travier, M. J. Sanchez, M. D. Chirlaque, E. Ardanaz, M. Dorronsoro, A. Winkvist, M. Wennberg, H. B. Bueno-de-Mesquita, K. T. Khaw, R. C. Travis, T. J. Key, D. Aune, M. Gunter, E. Riboli and C. H. van Gils (2016). "Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort." Am J Clin Nutr **103**(1): 168-177.

Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman and F. Bray (2015). "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." Int J Cancer **136**(5): E359-386.

Frisch, R. E., G. Wyshak, N. L. Albright, T. E. Albright, I. Schiff, K. P. Jones, J. Witschi, E. Shiang, E. Koff and M. Marguglio (1985). "Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes." Br J Cancer **52**(6): 885-891.

Gaede-Illig, C. (2014). "Körperliche Aktivität erfassen – ein Vergleich vom IPAQ-SF und dem SenseWear Pro Armband. ." Dtsch Z Sportmed **65**: 154- 159.

Gallicchio, L., A. Kouzis, J. M. Genkinger, A. E. Burke, S. C. Hoffman, M. Diener-West, K. J. Helzlsouer, G. W. Comstock and A. J. Alberg (2006). "Active cigarette smoking, household passive smoke exposure, and the risk of developing pancreatic cancer." Prev Med **42**(3): 200-205.

Gayther, S. A., W. Warren, S. Mazoyer, P. A. Russell, P. A. Harrington, M. Chiano, S. Seal, R. Hamoudi, E. J. van Rensburg, A. M. Dunning, R. Love, G. Evans, D. Easton, D. Clayton, M. R. Stratton and B. A. Ponder (1995). "Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation." Nat Genet **11**(4): 428-433.

Ghoncheh, M., Z. Pournamdar and H. Salehiniya (2016). "Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World." Asian Pac J Cancer Prev **17**(S3): 43-46.

Giovannucci, E., A. Ascherio, E. B. Rimm, G. A. Colditz, M. J. Stampfer and W. C. Willett (1995). "Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men." Ann Intern Med **122**(5): 327-334.

Graeser, M. K., C. Engel, K. Rhiem, D. Gadzicki, U. Bick, K. Kast, U. G. Froster, B. Schlehe, A. Bechtold, N. Arnold, S. Preisler-Adams, C. Nestle-Kraemling, M. Zaino, M. Loeffler, M. Kiechle, A. Meindl, D. Varga and R. K. Schmutzler (2009). "Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." *J Clin Oncol* **27**(35): 5887-5892.

Grill, S., M. Yahiaoui-Doktor, R. Dukatz, J. Lammert, M. Ullrich, C. Engel, K. Pfeifer, M. Basrai, M. Siniatchkin, T. Schmidt, B. Weisser, K. Rhiem, N. Ditsch, R. Schmutzler, S. C. Bischoff, M. Halle and M. Kiechle (2017). "Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis." *Arch Gynecol Obstet*.

Grimes, D. A. and K. F. Schulz (2002). "Descriptive studies: what they can and cannot do." *Lancet* **359**(9301): 145-149.

Hall, J. M., M. K. Lee, B. Newman, J. E. Morrow, L. A. Anderson, B. Huey and M. C. King (1990). "Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21." *Science* **250**(4988): 1684-1689.

Hamajima, N., K. Hirose, K. Tajima, T. Rohan, E. E. Calle, C. W. Heath, Jr., R. J. Coates, J. M. Liff, R. Talamini, N. Chantarakul, S. Koetsawang, D. Rachawat, A. Morabia, L. Schuman, W. Stewart, M. Szklo, C. Bain, F. Schofield, V. Siskind, P. Band, A. J. Coldman, R. P. Gallagher, T. G. Hislop, P. Yang, L. M. Kolonel, A. M. Nomura, J. Hu, K. C. Johnson, Y. Mao, S. De Sanjose, N. Lee, P. Marchbanks, H. W. Ory, H. B. Peterson, H. G. Wilson, P. A. Wingo, K. Ebeling, D. Kunde, P. Nishan, J. L. Hopper, G. Colditz, V. Gajalanski, N. Martin, T. Pardthaisong, S. Silpisornkosol, C. Theetranont, B. Boosiri, S. Chutivongse, P. Jimakorn, P. Virutamasen, C. Wongsrichanalai, M. Ewertz, H. O. Adami, L. Bergkvist, C. Magnusson, I. Persson, J. Chang-Claude, C. Paul, D. C. Skegg, G. F. Spears, P. Boyle, T. Evstifeeva, J. R. Daling, W. B. Hutchinson, K. Malone, E. A. Noonan, J. L. Stanford, D. B. Thomas, N. S. Weiss, E. White, N. Andrieu, A. Bremond, F. Clavel, B. Gairard, J. Lansac, L. Piana, R. Renaud, A. Izquierdo, P. Viladiu, H. R. Cuevas, P. Ontiveros, A. Palet, S. B. Salazar, N. Aristizabel, A. Cuadros, L. Tryggvadottir, H. Tulinius, A. Bachelot, M. G. Le, J. Peto, S. Franceschi, F. Lubin, B. Modan, E. Ron, Y. Wax, G. D. Friedman, R. A. Hiatt, F. Levi, T. Bishop, K. Kosmelj, M. Primic-Zakelj, B. Ravnihar, J. Stare, W. L. Beeson, G. Fraser, R. D. Bullbrook, J. Cuzick, S. W. Duffy, I. S. Fentiman, J. L. Hayward, D. Y. Wang, A. J. McMichael, K. McPherson, R. L. Hanson, M. C. Leske, M. C. Mahoney, P. C. Nasca, A. O. Varma, A. L. Weinstein, T. R. Moller, H. Olsson, J. Ranstam, R. A. Goldbohm, P. A. van den Brandt, R. A. Apelo, J. Baens, J. R. de la Cruz, B. Javier, L. B. Lacaya, C. A. Ngelangel, C. La Vecchia, E. Negri, E. Marubini, M. Ferraroni, M. Gerber, S. Richardson, C. Segala, D. Gatei, P. Kenya, A. Kungu, J. G. Mati, L. A. Brinton, R. Hoover, C. Schairer, R. Spirtas, H. P. Lee, M. A. Rookus, F. E. van Leeuwen, J. A. Schoenberg, M. McCredie, M. D. Gammon, E. A. Clarke, L. Jones, A. Neil, M. Vessey, D. Yeates, P. Appleby, E. Banks, V. Beral, D. Bull, B. Crossley, A. Goodill, J. Green, C. Hermon, T. Key, N. Langston, C. Lewis, G. Reeves, R. Collins, R. Doll, R. Peto, K. Mabuchi, D. Preston, P. Hannaford, C. Kay, L. Rosero-Bixby, Y. T. Gao, F. Jin, J. M. Yuan, H. Y. Wei, T. Yun, C. Zhiheng, G. Berry, J. Cooper Booth, T. Jelihovsky, R. MacLennan, R. Shearman, Q. S. Wang, C. J. Baines, A. B. Miller, C. Wall, E. Lund, H. Stalsberg, X. O. Shu, W. Zheng, K. Katsouyanni, A. Trichopoulou, D. Trichopoulos, A. Dabancens, L. Martinez, R. Molina, O. Salas, F. E. Alexander, K. Anderson, A. R. Folsom, B. S. Hulka, L. Bernstein, S. Enger, R. W. Haile, A. Paganini-Hill, M. C. Pike, R. K. Ross, G. Ursin, M. C. Yu, M. P. Longnecker, P. Newcomb, L. Bergkvist, A. Kalache, T. M. Farley, S. Holck, O. Meirik and C. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast (2002). "Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease." *Br J Cancer* **87**(11): 1234-1245.

Hebestreit, K., M. Yahiaoui-Doktor, C. Engel, W. Vetter, M. Siniatchkin, N. Erickson, M. Halle, M. Kiechle and S. C. Bischoff (2017). "Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire." BMC Cancer **17**(1): 341.

Heidemann, C., M. B. Schulze, O. H. Franco, R. M. van Dam, C. S. Mantzoros and F. B. Hu (2008). "Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women." Circulation **118**(3): 230-237.

Henderson, M. M., L. H. Kushi, D. J. Thompson, S. L. Gorbach, C. K. Clifford, W. Insull, Jr., M. Moskowitz and R. S. Thompson (1990). "Feasibility of a randomized trial of a low-fat diet for the prevention of breast cancer: dietary compliance in the Women's Health Trial Vanguard Study." Prev Med **19**(2): 115-133.

Hsieh, C. C., D. Trichopoulos, K. Katsouyanni and S. Yuasa (1990). "Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study." Int J Cancer **46**(5): 796-800.

Hurrelmann, K. K., T.; Haisch, J. (2010). Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung.

Institute of Medicine (1994). "Reducing Risks for Mental Disorders: Frontiers for Preventive Intervention Research." Committee on Prevention of Mental Disorders, Division of Biobehavioral Sciences and Mental Disorders.

James, W. P., M. Nelson, A. Ralph and S. Leather (1997). "Socioeconomic determinants of health. The contribution of nutrition to inequalities in health." BMJ **314**(7093): 1545-1549.  
Jamouille, M. (2008). "About prevention: the quaternary prevention." UCL.

Johnson, K. C. (2005). "Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk." Int J Cancer **117**(4): 619-628.

Jordan S, v. d. L. E. (2012). "Angebote der Prävention – Wer nimmt teil?" Robert Koch-Institut Berlin, GBE kompakt **3** (5).

Kadouri, L., A. Hubert, Y. Rotenberg, T. Hamburger, M. Sagi, C. Nechushtan, D. Abeliovich and T. Peretz (2007). "Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations." J Med Genet **44**(7): 467-471.

Kant, A. K. (2004). "Dietary patterns and health outcomes." J Am Diet Assoc **104**(4): 615-635.

Kant, A. K., A. Schatzkin, B. I. Graubard and C. Schairer (2000). "A prospective study of diet quality and mortality in women." JAMA **283**(16): 2109-2115.

Kiechle, M., C. Engel, A. Berling, K. Hebestreit, S. Bischoff, R. Dukatz, W. D. Gerber, M. Siniatchkin, K. Pfeifer, S. Grill, M. Yahiaoui-Doktor, E. Kirsch, U. Niederberger, N. Marter, U. Enders, M. Loffler, A. Meindl, K. Rhiem, R. Schmutzler, N. Erickson and M. Halle (2016). "Lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers: study protocol for a prospective, randomized, controlled clinical feasibility trial (LIBRE-1 study)." Pilot Feasibility Stud **2**: 74.

Kiechle, M., C. Engel, A. Berling, K. Hebestreit, S. C. Bischoff, R. Dukatz, M. Siniatchkin, K. Pfeifer, S. Grill, M. Yahiaoui-Doktor, E. Kirsch, U. Niederberger, U. Enders, M. Loffler, A. Meindl, K. Rhiem, R. Schmutzler, N. Erickson and M. Halle (2016). "Effects of lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers on nutrition, BMI, and physical fitness (LIBRE study): study protocol for a randomized controlled trial." Trials **17**: 368.

Kotsopoulos, J., O. I. Olopado, P. Ghadirian, J. Lubinski, H. T. Lynch, C. Isaacs, B. Weber, C. Kim-Sing, P. Ainsworth, W. D. Foulkes, A. Eisen, P. Sun and S. A. Narod (2005). "Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." Breast Cancer Res **7**(5): R833-843.

Kronl, M. and P. Coleman (1986). "Social and biocultural determinants of food selection." Prog Food Nutr Sci **10**(1-2): 179-203.

Kuchenbaecker, K. B., J. L. Hopper, D. R. Barnes, K. A. Phillips, T. M. Mooij, M. J. Roos-Blom, S. Jervis, F. E. van Leeuwen, R. L. Milne, N. Andrieu, D. E. Goldgar, M. B. Terry, M. A. Rookus, D. F. Easton, A. C. Antoniou, Brca, B. C. Consortium, L. McGuffog, D. G. Evans, D. Barrowdale, D. Frost, J. Adlard, K. R. Ong, L. Izatt, M. Tischkowitz, R. Eeles, R. Davidson, S. Hodgson, S. Ellis, C. Nogues, C. Lasset, D. Stoppa-Lyonnet, J. P. Fricker, L. Faivre, P. Berthet, M. J. Hoening, L. E. van der Kolk, C. M. Kets, M. A. Adank, E. M. John, W. K. Chung, I. L. Andrulis, M. Southey, M. B. Daly, S. S. Buys, A. Osorio, C. Engel, K. Kast, R. K. Schmutzler, T. Caldes, A. Jakubowska, J. Simard, M. L. Friedlander, S. A. McLachlan, E. Machackova, L. Foretova, Y. Y. Tan, C. F. Singer, E. Olah, A. M. Gerdes, B. Arver and H. Olsson (2017). "Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers." JAMA **317**(23): 2402-2416.

Krug, S., S. Jordan, G.B.M. Mensink, S. Mütters, J.D. Finger, T. Lampert (2013) "Körperliche Aktivität. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)." Bundesgesundheitsblatt 2012 56:765-771

Kushi, L. H., T. Byers, C. Doyle, E. V. Bandera, M. McCullough, A. McTiernan, T. Gansler, K. S. Andrews, M. J. Thun, N. American Cancer Society and C. Physical Activity Guidelines Advisory (2006). "American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity." CA Cancer J Clin **56**(5): 254-281; quiz 313-254.

Kushi, L. H., C. Doyle, M. McCullough, C. L. Rock, W. Demark-Wahnefried, E. V. Bandera, S. Gapstur, A. V. Patel, K. Andrews, T. Gansler, N. American Cancer Society and C. Physical Activity Guidelines Advisory (2012). "American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity." CA Cancer J Clin **62**(1): 30-67.

Laaksonen, D. E., J. Lindstrom, T. A. Lakka, J. G. Eriksson, L. Niskanen, K. Wikstrom, S. Aunola, S. Keinanen-Kiukaanniemi, M. Laakso, T. T. Valle, P. Ilanne-Parikka, A. Louheranta, H. Hamalainen, M. Rastas, V. Salminen, Z. Cepaitis, M. Hakumaki, H. Kaikkonen, P. Harkonen, J. Sundvall, J. Tuomilehto, M. Uusitupa and s. Finnish diabetes prevention (2005). "Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study." Diabetes **54**(1): 158-165.

Lafarge, S., V. Sylvain, M. Ferrara and Y. J. Bignon (2001). "Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway." Oncogene **20**(45): 6597-6606.

Lagerros, Y. T., S. F. Hsieh and C. C. Hsieh (2004). "Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review." Eur J Cancer Prev **13**(1): 5-12.

Lakhani, S. R., J. S. Reis-Filho, L. Fulford, F. Penault-Llorca, M. van der Vijver, S. Parry, T. Bishop, J. Benitez, C. Rivas, Y. J. Bignon, J. Chang-Claude, U. Hamann, C. J. Cornelisse, P. Devilee, M. W. Beckmann, C. Nestle-Kramling, P. A. Daly, N. Haites, J. Varley, F. Laloo, G. Evans, C. Maugard, H. Meijers-Heijboer, J. G. Klijn, E. Olah, B. A. Gusterson, S. Pilotti, P. Radice, S. Scherneck, H. Sobol, J. Jacquemier, T. Wagner, J. Peto, M. R. Stratton, L.

McGuffog, D. F. Easton and C. Breast Cancer Linkage (2005). "Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype." Clin Cancer Res **11**(14): 5175-5180.

Lakka, T. A. and D. E. Laaksonen (2007). "Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome." Appl Physiol Nutr Metab **32**(1): 76-88.

Lancaster, G. A., S. Dodd and P. R. Williamson (2004). "Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice." J Eval Clin Pract **10**(2): 307-312.

Liede, A., B. Y. Karlan and S. A. Narod (2004). "Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature." J Clin Oncol **22**(4): 735-742.

Linke, S. E., L. C. Gallo and G. J. Norman (2011). "Attrition and adherence rates of sustained vs. intermittent exercise interventions." Ann Behav Med **42**(2): 197-209.

Lipworth, L., L. R. Bailey and D. Trichopoulos (2000). "History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature." J Natl Cancer Inst **92**(4): 302-312.

Loprinzi, P. D. and B. J. Cardinal (2012). "Effects of physical activity on common side effects of breast cancer treatment." Breast Cancer **19**(1): 4-10.

Lynch, B. M., H. K. Neilson and C. M. Friedenreich (2011). "Physical activity and breast cancer prevention." Recent Results Cancer Res **186**: 13-42.

Mammen, G. and G. Faulkner (2013). "Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies." Am J Prev Med **45**(5): 649-657.

Mavaddat, N., S. Peock, D. Frost, S. Ellis, R. Platte, E. Fineberg, D. G. Evans, L. Izatt, R. A. Eeles, J. Adlard, R. Davidson, D. Eccles, T. Cole, J. Cook, C. Brewer, M. Tischkowitz, F. Douglas, S. Hodgson, L. Walker, M. E. Porteous, P. J. Morrison, L. E. Side, M. J. Kennedy, C. Houghton, A. Donaldson, M. T. Rogers, H. Dorkins, Z. Miedzybrodzka, H. Gregory, J. Eason, J. Barwell, E. McCann, A. Murray, A. C. Antoniou, D. F. Easton and Embrace (2013). "Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE." J Natl Cancer Inst **105**(11): 812-822.

McGregor, B. A. and M. H. Antoni (2009). "Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: a review of stress pathways and biological mediators." Brain Behav Immun **23**(2): 159-166.

McPherson, K., C. M. Steel and J. M. Dixon (2000). "ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics." BMJ **321**(7261): 624-628.

McTiernan, A., C. Ulrich, S. Slate and J. Potter (1998). "Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms." Cancer Causes Control **9**(5): 487-509.

Meindl, A., Ditsch, N., Kast, K., Rhiem, K. and Schmutzler, R.K. (2011). "Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts." Dtsch Arztebl Int **108**(19): 323-330.

Meindl, A., Rhiem, K., Engel, C., Ditsch, N., Kast, K. and Schmutzler, R.K. (2013). "Clinical course and genetics of hereditary breast and ovarian cancer." Medizinische Genetik **25**(2): 259-277.

Miki, Y., J. Swensen, D. Shattuck-Eidens, P. A. Futreal, K. Harshman, S. Tavtigian, Q. Liu, C. Cochran, L. M. Bennett, W. Ding and et al. (1994). "A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1." Science **266**(5182): 66-71.

Mitrou, P. N., V. Kipnis, A. C. Thiebaut, J. Reedy, A. F. Subar, E. Wirfalt, A. Flood, T. Mouw, A. R. Hollenbeck, M. F. Leitzmann and A. Schatzkin (2007). "Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study." Arch Intern Med **167**(22): 2461-2468.

Mutrie, N., A. M. Campbell, F. Whyte, A. McConnachie, C. Emslie, L. Lee, N. Kearney, A. Walker and D. Ritchie (2007). "Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial." BMJ **334**(7592): 517.

NaAN, E. P. o. D. P. (2013). "Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy." EFSA Journal **1**.

National Center for Health Statistics (2015). "National Health and Nutrition Examination Survey ". Health, United States.

Paeratakul, S., D. P. Ferdinand, C. M. Champagne, D. H. Ryan and G. A. Bray (2003). "Fast-food consumption among US adults and children: dietary and nutrient intake profile." J Am Diet Assoc **103**(10): 1332-1338.

Pate, R. R., M. Pratt, S. N. Blair, W. L. Haskell, C. A. Macera, C. Bouchard, D. Buchner, W. Ettinger, G. W. Heath, A. C. King and et al. (1995). "Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine." JAMA **273**(5): 402-407.

Pettapiece-Phillips, R., S. A. Narod and J. Kotsopoulos (2015). "The role of body size and physical activity on the risk of breast cancer in BRCA mutation carriers." Cancer Causes Control **26**(3): 333-344.

Rebbeck, T. R. (2002). "Inherited predisposition and breast cancer: modifiers of BRCA1/2-associated breast cancer risk." Environ Mol Mutagen **39**(2-3): 228-234.

Rebbeck, T. R., T. Friebel, H. T. Lynch, S. L. Neuhausen, L. van 't Veer, J. E. Garber, G. R. Evans, S. A. Narod, C. Isaacs, E. Matloff, M. B. Daly, O. I. Olopade and B. L. Weber (2004). "Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group." J Clin Oncol **22**(6): 1055-1062.

Rehnan, A. G., M. Tyson, M. Egger, R. F. Heller and M. Zwahlen (2008). "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies." Lancet **371**(9612): 569-578.

Rieder, V., M. Salama, L. Glockner, D. Muhr, A. Berger, M. K. Tea, G. Pfeiler, C. Rappaport-Fuerhauser, D. Gschwantler-Kaulich, S. Weingartshofer and C. F. Singer (2016). "Effect of lifestyle and reproductive factors on the onset of breast cancer in female BRCA 1 and 2 mutation carriers." Mol Genet Genomic Med **4**(2): 172-177.

Robert-Koch-Institut (2012). "Brustkrebs." Zentrum für Krebsregisterdaten.

Robert-Koch-Institut (2013). "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)." Bundesgesundheitsblatt.

Robert-Koch-Institut (2014). "Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012.“ Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Robert-Koch-Institut (2016). "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016."

Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 377(6), 523-533. doi:10.1056/NEJMoa1706450

Scarmeas, N., Y. Stern, M. X. Tang, R. Mayeux and J. A. Luchsinger (2006). "Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease." Ann Neurol **59**(6): 912-921.

Schulz, P., Schlotz W, Becker P (2004). "TICS. Trierer Inventar zum chronischen Stress." Hogrefe Verlag.

Scott, N. W., P. M. Fayers, N. K. Aaronson, A. Bottomley, A. de Graeff, M. Groenvold, C. Gundy, M. Koller, M. A. Petersen, M. A. Sprangers, E. Q. o. L. Group and G. the Quality of Life Cross-Cultural Meta-Analysis (2009). "Differential item functioning (DIF) in the EORTC QLQ-C30: a comparison of baseline, on-treatment and off-treatment data." Qual Life Res **18**(3): 381-388.

Scully, R. (2000). "Role of BRCA gene dysfunction in breast and ovarian cancer predisposition." Breast Cancer Res **2**(5): 324-330.

Smith-Warner, S. A., D. Spiegelman, S. S. Yaun, P. A. van den Brandt, A. R. Folsom, R. A. Goldbohm, S. Graham, L. Holmberg, G. R. Howe, J. R. Marshall, A. B. Miller, J. D. Potter, F. E. Speizer, W. C. Willett, A. Wolk and D. J. Hunter (1998). "Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies." JAMA **279**(7): 535-540.

Stein, C. J. and G. A. Colditz (2004). "Modifiable risk factors for cancer." Br J Cancer **90**(2): 299-303.

Thompson, D., D. Easton and C. Breast Cancer Linkage (2002). "Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **11**(4): 329-336.

Thune, I., T. Brenn, E. Lund and M. Gaard (1997). "Physical activity and the risk of breast cancer." N Engl J Med **336**(18): 1269-1275.

TK-Bewegungsstudie (2016). "Beweg dich, Deutschland!"

Trichopoulou, A., T. Costacou, C. Bamia and D. Trichopoulos (2003). "Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population." N Engl J Med **348**(26): 2599-2608.

Tryggvadottir, L., H. Sigvaldason, G. H. Olafsdottir, J. G. Jonasson, T. Jonsson, H. Tulinius and J. E. Eyfjord (2006). "Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920-2000." J Natl Cancer Inst **98**(2): 116-122.

Tutt, A., M. Robson, J. E. Garber, S. M. Domchek, M. W. Audeh, J. N. Weitzel, M. Friedlander, B. Arun, N. Loman, R. K. Schmutzler, A. Wardley, G. Mitchell, H. Earl, M. Wickens and J. Carmichael (2010). "Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial." Lancet **376**(9737): 235-244.

Vainio, H., R. Kaaks and F. Bianchini (2002). "Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence." Eur J Cancer Prev **11 Suppl 2**: S94-100.

Venkitaraman, A. R. (2002). "Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2." Cell **108**(2): 171-182.

WHO (1986). "The Ottawa Charter for Health Promotion." First International Conference on Health Promotion.

WHO Study Group (1990). "Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group." World Health Organ Tech Rep Ser **797**: 1-204.

WHO (2010). "Global recommendations on physical activity for health."

Willett, W. C., F. Sacks, A. Trichopoulou, G. Drescher, A. Ferro-Luzzi, E. Helsing and D. Trichopoulos (1995). "Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating." Am J Clin Nutr **61**(6 Suppl): 1402S-1406S.

Wimberly, S. R., C. S. Carver and M. H. Antoni (2008). "Effects of optimism, interpersonal relationships, and distress on psychosexual well-being among women with early stage breast cancer." Psychol Health **23**(1): 57-72.

Wooster, R., G. Bignell, J. Lancaster, S. Swift, S. Seal, J. Mangion, N. Collins, S. Gregory, C. Gumbs and G. Micklem (1995). "Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2." Nature **378**(6559): 789-792.

Yost, K., C. Perkins, R. Cohen, C. Morris and W. Wright (2001). "Socioeconomic status and breast cancer incidence in California for different race/ethnic groups." Cancer Causes Control **12**(8): 703-711.

Young, L. R. and M. Nestle (2002). "The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic." Am J Public Health **92**(2): 246-249.

Zhang, S. M., I. M. Lee, J. E. Manson, N. R. Cook, W. C. Willett and J. E. Buring (2007). "Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study." Am J Epidemiol **165**(6): 667-676.

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Merkmale zum Studieneinschluss .....	25
Tabelle 2: Lebensstil zum Studieneinschluss .....	27
Tabelle 3: retrospektive Analyse am Studieneinschlusskollektiv .....	28
Tabelle 4: Gründe für Drop Outs .....	31
Tabelle 5: Drop Outs.....	33
Tabelle 6: Adherence im intensivierten Interventionszeitraum .....	35
Tabelle 7: Zufriedenheit .....	41
Tabelle 8: Adverse Events .....	42
Tabelle 9: sekundäre Endpunkte .....	46

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rekrutierungsverlauf .....	15
Abbildung 2: Studienablauf.....	17
Abbildung 3: Messinstrumente und Messzeitpunkte .....	21
Abbildung 4: Flowchart Rekrutierung und Retention .....	31
Abbildung 5: Zufriedenheit Interventionsgruppe .....	37
Abbildung 6: Zufriedenheit Kontrollgruppe .....	38

## 11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Prof. Dr. Marion Kiechle, für die Einbeziehung in dieses besondere Projekt und die ausdauernde und persönliche Betreuung und Unterstützung sowohl während der Durchführung der Studie, als auch in Bewertung und Veröffentlichung der Ergebnisse. Die Arbeit in Ihrem Studienteam hat mich bereichert und bestärkt. In Ihnen habe ich eine äußerst motivierende Doktormutter erleben dürfen, die in ihrer Rolle als Ärztin, Studienleiterin und Betreuerin eine entscheidende Vorbildfunktion in meiner beruflichen Entwicklung einnimmt.

Weiterhin danke ich meinem Mentor, Prof. Dr. Martin Halle, für seine konstruktive und professionelle Hilfe insbesondere hinsichtlich der Publikation erarbeiteter Ergebnisse und seinen Einsatz bei der TUM Graduate School.

Ich möchte mich bei der LIBRE Studiengruppe für die positive und erfolgreiche Zusammenarbeit, für den äußerst freundlichen Umgang und die für mich sehr lehrreiche Erfahrung der Erarbeitung einer disziplinen- und zentrenübergreifenden Studie dieses Formats bedanken. Mein Dank gilt insbesondere Dr. Sabine Grill und Dr. Katharina Pfeifer für die Einführung in den klinischen Teil der Patientenrekrutierung, für ihre Geduld und ihr Vertrauen. Insbesondere Sabine Grill möchte ich danken für die vielen Hilfestellungen in der Entwicklung dieser Arbeit, die Beteiligung an ihrem Forschungsvorhaben und für ihren persönlichen Rat. Ich danke Anika Berling für ihre besondere Unterstützung, für unzählige Initiierungstendenzen, für ehrliches Feedback und ihren Blick aus nicht-gynäkologischen Augen auf meine Arbeit.

Mein Dank gilt dem Studienteam der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar für die warmherzige Aufnahme und meinen Mit-Doktorandinnen Jacqueline Lammert und Mirjam Ullrich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die ausdauernde Weiterführung dieses Projektes. Insbesondere Jacqueline hat zur Entstehung dieser Arbeit durch ihren außergewöhnlichen Einsatz, ihren Forscher-Spirit und ihre persönlichen Ratschläge maßgeblich beigetragen.

Ich danke dem Leipziger Studienteam, Dr. Christoph Engel und Dr. Maryam Yahiaoui-Doktor, für die Unterstützung von statistischer Seite, insbesondere für die geduldige Beratung und die gemeinsame Arbeit an unseren Veröffentlichungen. Danke, Christoph, für die Korrektur einer ersten Version und für deine weitsichtigen Einwände während der Studiendurchführung.

Ich bedanke mich besonders herzlich bei allen Probandinnen, die durch ihr Interesse, ihren Einsatz und ihr Feedback entscheidend zum Gelingen unseres Pilotprojektes beigetragen haben.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Eltern Thomas und Martina und meiner Schwester Alexandra für die bedingungslose Unterstützung emotionaler und materieller Art über so lange Zeit. Ohne eure Liebe, euer Vertrauen und eure Zuversicht wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.