

Evaluationsbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universitätsklinikum Köln
Förderkennzeichen:	01NVF18018
Akronym:	INTEGRATION-Programm
Projekttitle:	Kombinierte Ernährungs- und körperliche Aktivitätsintervention während einer onkologischen Therapie
Autorinnen und Autoren:	Hansjörg Baurecht, Christine Welker, Michael Leitzmann
Förderzeitraum:	1. Dezember 2019 bis 30. Juni 2024
Ansprechperson:	Dr. Hansjörg Baurecht, Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt INTEGRATION-Programm wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01NVF18018 gefördert. Die Darstellungen im Evaluationsbericht sind das Ergebnis der unabhängigen Evaluation zur neuen Versorgungsform.

Zusammenfassung

Hintergrund: Mit der steigenden Lebenserwartung nimmt auch die Zahl der Krebserkrankungen zu. Fortschritte in Diagnostik und Therapie haben zwar die Behandlungsergebnisse deutlich verbessert, doch Nebenwirkungen wie Fatigue, Mangelernährung und Muskelschwäche können die Lebensqualität und Primärtherapieadhärenz erheblich beeinträchtigen. Bewegungs- und ernährungstherapeutische Maßnahmen gelten laut internationalen Leitlinien als wirksam, werden in Deutschland jedoch bislang nicht flächendeckend umgesetzt. Genau hier setzt das INTEGRATION-Programm an: Es bietet bereits während der Erstlinienbehandlung eine strukturierte, kombinierte Supportivtherapie mit dem Ziel, Nebenwirkungen zu lindern und Langzeitfolgen vorzubeugen.

Methodik: Primäres Ziel der Evaluation war die Reduktion des Anteils an Patient*innen mit erhöhtem Versorgungsbedarf, gemessen anhand des RoBa-Scores (≥ 9 Punkte), nach Abschluss der Erstlinientherapie (tx). Der RoBa-Score setzt sich aus jeweils vier etablierten Parametern in den drei Dimensionen Bewegungsstatus (Handgreifkraft, Spiroergometrie, Einbeinstand, Akzelerometrie), Ernährungsstatus (BMI, Bioimpedanzanalyse, mGPS, PG-SGA) und Lebensqualität (MFI-20, FACT/GOG-Ntx, HADS, EORTC-QLQ-C30) zusammen. Die metrischen Einzelparameter wurden auf Basis etablierter Schwellenwerte in drei Bedarfsstufen eingeteilt: 0 = kein Bedarf, 1 = moderater Bedarf, 2 = hoher Bedarf. Der RoBa-Score ergibt sich als Summe der Einzelscores. Zusätzlich wurden sekundäre Zielgrößen wie Therapieadhärenz, Mortalität, krebspezifische Morbidität, Arbeitsunfähigkeit sowie gesundheitsökonomische Parameter analysiert. Der primäre Endpunkt wurde mittels einseitigem Fisher-Test ($\alpha = 5\%$) geprüft.

Ergebnisse: In die Hauptanalyse gingen 316 Patient*innen mit vollständig erhobenem RoBa-Score zu tx ein (168 INTEGRATION, 148 Usual Care). Der Anteil mit erhöhtem Versorgungsbedarf war zum Zeitpunkt tx in der INTEGRATION-Gruppe signifikant geringer (RR=0,51; 95% CI: 0,28-0,92). Besonders ausgeprägt war der Effekt bei einer Programmdauer von mindestens vier Monaten und hoher Adhärenz ($\geq 65\%$). In dieser Subgruppe betrug das relative Risiko für einen erhöhten Versorgungsbedarf 0,34 (95% CI: 0,14-0,75). Die Effekte waren tendenziell in dieser Subgruppe auch zwölf Monate nach Beginn der Therapie zu sehen (RR=0,39; 95% CI: 0,14-1,10), wobei das breite Konfidenzintervall eine vorsichtige Interpretation nahelegt.

In der Usual-Care-Gruppe wurden häufig freiwillige Zusatzangebote zu Bewegung und Ernährung genutzt, deutlich häufiger als in der Interventionsgruppe. Diese Inanspruchnahme wirkte potentiell verzerrend auf die Gruppenunterschiede. Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch, dass auch Patient*innen in der Usual-Care-Gruppe einen Nutzen hatten, insbesondere bei Nutzung bewegungstherapeutischer Angebote. Der Effekt war dosisabhängig: Pro zusätzlich wahrgenommenem Bewegungstermin sank das Risiko für einen erhöhten Unterstützungsbedarf um rund drei Prozent.

Für etwa ein Viertel der Patient*innen lagen Routinedaten der Krankenkassen vor. Da sich diese Teilgruppe deutlich vom Gesamtkollektiv unterschied, wurden gesundheitsökonomische Analysen auf das größte homogene Teilkollektiv – Brustkrebspatientinnen – beschränkt. In dieser Subgruppe führte das INTEGRATION-Programm während der Interventionsphase bis tx zu einer Reduktion von

Arbeitsunfähigkeitstagen, stationären Aufenthalten und medizinischen Behandlungskosten. Im Nachbeobachtungszeitraum relativierte sich dieser Effekt.

Diskussion: Die Ergebnisse belegen die Wirksamkeit des INTEGRATION-Programms – insbesondere bei strukturierter, längerfristiger Umsetzung und hoher Adhärenz gegenüber der Supportivtherapie. Die positiven Effekte bei Patient*innen der Usual Care Gruppe, die freiwillige Zusatzangebote nutzten, unterstreichen den Nutzen insbesondere bewegungstherapeutischer Maßnahmen. Für Brustkrebspatientinnen zeigte sich zudem ein gesundheitsökonomischer Vorteil. Insgesamt sprechen die Befunde für eine kontinuierliche, längerfristige Betreuung der Krebspatient*innen durch ein strukturiertes bewegungs- und ernährungstherapeutisches Programm im Rahmen der onkologischen Versorgung.

Schlagnworte: strukturierte Bewegungs- und Ernährungstherapie, Bewegungsstatus, Ernährungsstatus, Lebensqualität, randomisierte kontrollierte Studie, Adhärenz

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	6
II	Abbildungsverzeichnis.....	7
III	Tabellenverzeichnis.....	9
1	Ziele der Evaluation	12
1.1	Hintergrund	12
1.2	Studienziele und Fragestellungen	12
2	Darstellung des Evaluationsdesigns.....	14
2.1	Darstellung des Studiendesigns	15
2.2	Zielpopulation.....	15
2.3	Fallzahlberechnung	16
2.4	Randomisierung und Verblindung	16
2.5	Zielgrößen und Erhebungsinstrumente.....	17
2.5.1	Datenerhebung und Datenaufbereitung.....	20
2.5.2	Variablendefinitionen	22
2.6	Statistische Evaluation.....	25
3	Ergebnisse der Evaluation.....	26
3.1	Baselinevergleich	26
3.2	Safety Analyse.....	33
3.3	Auswertung des Primären Endpunkts zu Tx.....	36
3.3.1	Stratifizierte Analysen nach Brustkrebs und Tumore des Verdauungstrakts ..	39
3.4	Sensitivitätsanalyse: Inanspruchnahme von Zusatzangeboten und Adhärenz.....	42
3.4.1	Bewertung der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten	42
3.4.2	Bewertung der Adhärenz.....	46
3.4.3	Kombinierte Analyse der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten und der Compliance zum INTEGRATION-Programm.....	48
3.5	Evaluation der nachhaltigen Effekte des INTEGRATION-Programms zum Primären Endpunkt „erhöhter Bedarf“ (RoBa Score ³⁹) zu t7	51
3.6	Analyse der Sekundären Endpunkte	58
3.6.1	Mortalität und krebspezifische Morbidität	58
3.6.2	Therapieadhärenz	60
3.6.3	Einzelparameter des RoBa-Scores	61
3.7	Gesundheitsökonomische Evaluation	62

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

3.7.1	Probandencharakteristik des GKV-Kollektivs.....	62
3.7.2	Gesundheitsökonomische Analyse von Brustkrebspatientinnen.....	64
4	Diskussion der Projektergebnisse.....	66
5	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators	69
IV	Literaturverzeichnis	70
V	Anlagen.....	73

I Abkürzungsverzeichnis

ACSM	American College of Sports Medicine
AIC	Akaike Information Criterion
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AU	Arbeitsunfähigkeit
AUC	Area under the Curve
AYA	Adolescents and Young Adults/ Jugendliche und junge Erwachsene
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BIC	Bayesian Information Criterion
BMI	Body-Mass-Index
BW	Bewegungstherapie
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronic obstructive pulmonary disease/ chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein, allgemeiner Entzündungsmarker
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC-QLQ C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30
ERN	Ernährungstherapie
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity/ Funktionales Assessment der Krebsbehandlung/ Gynäkologische Onkologiegruppe - Neurotoxizität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IA	Innovationsausschuss
INT	INTEGRATION-Gruppe
ITT	Intention-to-Treat
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory/ Fragebogen zur Messung der Erschöpfung
mGPS	modifizierter Glasgow-Prognose Score
NYHA	New York Heart Association
PG-SGA	patientengeneriertes subjektives globales Assessment
RoBa	Ressourcen-orientierter Bedarf
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event/ schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SD	Standard Deviation/ Standardabweichung
SE	Standard Error/ Standardfehler
TK	Techniker Krankenkasse

t0	Zeitpunkt der Baseline-Messung, spätestens zwei Wochen nach Beginn der Systemtherapie und vor Beginn der Supportivtherapie (INTEGRATION-Programm)
tx	Zeitpunkt der Beendigung der Supportivtherapie, unmittelbar nach Beendigung der onkologischen Primärtherapie oder spätestens nach 6 Monaten
t7	Zeitpunkt 12 Monate nach Beginn der onkologischen Primärtherapie
UC	Usual Care-Gruppe
VO2max	maximale Sauerstoffaufnahme
WtHR	Waist-to-Height-Ratio

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf des INTEGRATION-Programms.....	14
Abbildung 2: RoBa-Skala	20
Abbildung 3: Erfassung der Nutzung von Zusatzangeboten	23
Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung getrennt nach Behandlungsgruppe	27
Abbildung 5: Verteilung von Schul- und Ausbildungsabschluss in beiden Behandlungsgruppen	28
Abbildung 6: Verteilung von Familienstand und Erwerbstätigkeit in beiden Behandlungsgruppen	29
Abbildung 7: Verteilung von Raucherstatus und Alkoholkonsum in beiden Behandlungsgruppen	29
Abbildung 8: Verteilung von Krebsentitäten und Primärtherapien.....	31
Abbildung 9: Verteilung von Krebsentitäten und Primärtherapien.....	32
Abbildung 10: Verteilung der Krebsentitäten auf unterschiedliche Therapieschemata in beiden Behandlungsgruppen	32
Abbildung 11: Anteil der Patient*innen mit schwerwiegenden Ereignissen in verschiedenen Zeiträumen	34
Abbildung 12: Häufigkeit der schwerwiegenden Ereignisse nach Kategorien in verschiedenen Zeiträumen	35
Abbildung 13: Häufigkeit der schwerwiegenden kardiovaskulären und den Bewegungsapparat-betreffenden Ereignisse nach Subkategorien in verschiedenen Zeiträumen.....	35
Abbildung 14: Beurteilung der schwerwiegenden Ereignisse hinsichtlich Therapiezusammenhang in verschiedenen Zeiträumen.....	36
Abbildung 15: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) INTEGRATION vs. Usual Care. CI = Konfidenzintervall.	38
Abbildung 16: Anteil der Patient*innen mit erhöhtem Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) pro Einzelparameter. INTEGRATION vs. Usual Care. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care.....	39
Abbildung 17: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) für Brustkrebspatientinnen INTEGRATION vs. Usual Care. CI = Konfidenzintervall. ..	40

Abbildung 18: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) für Patient*innen mit Tumore des Verdauungstrakts INTEGRATION vs. Usual Care. CI = Konfidenzintervall.	41
Abbildung 19: Inanspruchnahme strukturierter Zusatzangebote für Sport- und Bewegung sowie Ernährung.....	42
Abbildung 20: Anzahl Termine zusätzlicher Sport- und Bewegungsangebote	44
Abbildung 21: Anzahl Termine zusätzlicher Ernährungstherapieangebote getrennt nach Kategorie und insgesamt.....	44
Abbildung 22: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zu tx adjustiert für Inanspruchnahme von bewegungs- und ernährungstherapeutischen Zusatzangeboten im Vergleich zur Behandlungsgruppe INTEGRATION vs. Usual Care. Adhärenz-Bewertung im Rahmen des INTEGRATION-Programms. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, beide=Bewegungs- und Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care, CI = Konfidenzintervall.	46
Abbildung 23: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zu tx für Patient*innen der INTEGRATION Gruppe, die $\geq 65\%$ (adhärent) bzw. $<65\%$ (inadhärent) ihrer Termine wahrgenommen haben im Vergleich zur Usual Care Gruppe. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care Care, CI = Konfidenzintervall.	48
Abbildung 24: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zum Zeitpunkt tx der drei Gruppen - Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INTEGRATION mit geringer Adhärenz und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten. INT=INTEGRATION, UC-=Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INT.inadhärent=INTEGRATION $<65\%$ aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, CI=Konfidenzintervall.....	51
Abbildung 25: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zum Zeitpunkt t7 adjustiert für Inanspruchnahme von bewegungs- und ernährungstherapeutischen Zusatzangeboten im Vergleich zur Behandlungsgruppe INTEGRATION vs. Usual Care. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch, CI=Konfidenzintervall.	53
Abbildung 26: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zu t7 für Patient*innen der INTEGRATION Gruppe, die $\geq 65\%$ (adhärent) bzw. $<65\%$ (inadhärent) ihrer Termine wahrgenommen haben im Vergleich zur Usual Care. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care Care, INT.inadhärent=INTEGRATION $<65\%$ aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, CI=Konfidenzintervall.	55
Abbildung 27: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zum Zeitpunkt t7 der drei Gruppen - Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten,	

INTEGRATION mit geringer Adhärenz und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care, UC-=Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INT.inadhärent=INTEGRATION <65% aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION ≥ 65% aller geplanten Termine wahrgenommen, CI=Konfidenzintervall..... 57

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit in den beiden Versorgungsgruppen; statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test. 58

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse der progressionsfreien Zeit zwischen den Versorgungsgruppen; Log-Rank-Test zur Prüfung auf statistische Unterschiede. 59

Abbildung 30: Häufigkeiten von Chemotherapie-induzierter Neuropathie (CIPN), Auftreten von Fatigue und Kachexie zwischen den beiden Versorgungsgruppen..... 60

Abbildung 31: Betrachtung von Abrechnungsepisoden für die Analyse der Routinedaten 64

Abbildung 32: Vergleich der Kostenparameter pro Patientin bis tx zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall). Med. Kosten=Summe aus ambulanten Sachkosten, ambulanten und stationären Gesamtkosten und Medikamentenkosten. 65

Abbildung 33: Vergleich der Arbeitsunfähigkeits-(AU), stationären und Pflage tage bis tx zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall). 65

Abbildung 34: Vergleich der Kostenparameter bis t7 zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall). Med. Gesamtkosten=Summe aus ambulanten und stationären Gesamtkosten, ambulante Sachkosten und Medikamentenkosten. 66

Abbildung 35: Vergleich der Arbeitsunfähigkeits-(AU), stationären und Pflage tage bis t7 zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall). 66

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung und Berechnung des RoBa-Scores 18

Tabelle 2: Kategorisierung der Häufigkeit der Nutzung von Zusatzangeboten 24

Tabelle 3: Rekrutierungstabelle nach Rekrutierungsstrata: mGPS- und ECOG-Status..... 27

Tabelle 4: Verteilung der Krebsentitäten in beiden Behandlungsgruppen. P-Werte beziehen sich auf die Verteilung der Kategorien der betrachteten Tumorentitäten (in kursiv) zwischen den beiden Behandlungsgruppen..... 30

Tabelle 5: Häufigkeiten von Patient*innen mit schwerwiegenden Ereignissen (SAE) in verschiedenen Zeiträumen und insgesamt. 34

Tabelle 6: Häufigkeiten von Patient*innen mit vollständigem RoBa-Assess*ment zu t0 und tx 37

Tabelle 7: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) INTEGRATION vs. Usual Care. RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall. 37

Tabelle 8: Häufigkeiten der Krebsentitäten in beiden Behandlungsgruppen 39

Tabelle 9: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) INTEGRATION vs. Usual Care bei Brustkrebspatientinnen und Patient*innen mit Tumoren des Verdauungstrakts. RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall.....	41
Tabelle 10: Anzahl der Personen, die strukturierte Zusatzangebote für Sport- und Bewegung bzw. Ernährung in Anspruch genommen haben. INTEGRATION vs. Usual Care...	42
Tabelle 11: Anzahl wahrgenommener Termine von zusätzlichen Angeboten der strukturierten Sport- und Bewegungstherapie und Ernährungstherapie begleitend zur Erstlinientherapie. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care.....	43
Tabelle 12: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Behandlungseffekts INTEGRATION vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu tx, adjustiert um den Effekt der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten sowie Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.....	45
Tabelle 13: Genestete Regressionsmodelle zur Schätzung des Adhärenz Effekts in der INTEGRATION Gruppe vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu tx, adjustiert um Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, INT.inadhärent=INTEGRATION $<65\%$ aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.....	47
Tabelle 14: Genestete Regressionsmodelle zum Vergleich der drei Gruppen - Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INTEGRATION mit geringer Adhärenz und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, bezüglich des primären Endpunkts "erhöhter Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zum Zeitpunkt tx, adjustiert für Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC-=Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INT.inadhärent=INTEGRATION $<65\%$ aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.....	49
Tabelle 15: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Behandlungseffekts INTEGRATION vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu t7, adjustiert um den Effekt der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten sowie Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.....	52
Tabelle 16: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Adhärenz Effekts in der INTEGRATION Gruppe vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu t7, adjustiert um Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, INT.inadhärent=INTEGRATION $<65\%$ aller Termine	

wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION \geq 65% aller geplanten Termine
wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike
Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the
Curve..... 53

Tabelle 17: Genestete logistische Modelle zum Vergleich der drei Gruppen - Usual Care mit
Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INTEGRATION mit geringer Adhärenz
und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual
Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, bezüglich des primären
Endpunkts "erhöhter Bedarf" (RoBa Score \geq 9) zum Zeitpunkt t7, adjustiert für
Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC-=Usual Care ohne
Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme
von Zusatzangeboten, INT.inadhärenz=INTEGRATION $<$ 65% aller Termine
wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION \geq 65% aller geplanten Termine
wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike
Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the
Curve..... 56

Tabelle 18: Anteil der Patient*innen, bei denen die Systemtherapie bis tx planmäßig
durchgeführt wurde a) entsprechend der Dokumentation durch das
Studienpersonal, b) ermittelt anhand klinisch relevanter Abweichungen
(Bewertung einer Abweichung vom Systemtherapieplan bei Dosisreduktion um
 \geq 25% und/oder bei kumulativer Therapieunterbrechungen \geq 4 Wochen)..... 61

Tabelle 19: Vergleich der häufigsten Krebsentitäten zwischen Gesamtkollektiv und
Teilstichprobe mit Routinedaten. 63

1 Ziele der Evaluation

1.1 Hintergrund

Mit gestiegener Lebenserwartung hat die Häufigkeit von Krebserkrankungen in den letzten Jahrzehnten zugenommen - inzwischen erkrankt etwa jede zweite in Deutschland lebende Person im Laufe des Lebens an Krebs [1]. Gleichzeitig haben moderne Diagnostik- und Therapieverfahren die Behandlungsergebnisse in der Onkologie kontinuierlich verbessert. Die Effektivität, Durchführbarkeit (Therapieadhärenz) und Toxizität onkologischer Systemtherapien hängen wesentlich von der klinischen Fitness, dem Ernährungsstatus sowie der Organfunktion der Patient*innen ab. Therapieverzögerungen oder Dosisreduktionen mindern das Behandlungspotenzial. Doch auch bei regelhafter Durchführung treten häufig Nebenwirkungen wie Fatigue, Mangelernährung, Muskelschwäche, kognitive Einschränkungen oder Infektanfälligkeit auf, welche die Lebensqualität und Rehabilitation deutlich beeinträchtigen können [2][3]. Die hohe Evidenz für den Nutzen bewegungs- und ernährungstherapeutischer Maßnahmen ist in aktuellen S3-Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften (DGEM, DGHO, ESPEN, ESMO, ACSM, ASCO) verankert [4][5][6]. Sie empfehlen ein frühzeitiges Screening auf Mangelernährung und körperliche Defizite sowie eine bedarfsorientierte Ernährungstherapie, da 15–40 % der Patient*innen bereits bei Diagnosestellung mangelernährt sind [5]. Auch Bewegungstherapie, etwa bei Brust- oder Prostatakrebs, wird ausdrücklich befürwortet [7][8][9]. In Deutschland fehlt es jedoch an einer flächendeckenden ambulanten Versorgung, was auf fehlende Strukturen, begrenzte personelle Ressourcen und unzureichende Vergütung zurückzuführen ist [10]. Angebote zu Bewegungstherapien sind regional uneinheitlich und in der Regel nicht spezifisch auf die Bedürfnisse von Krebspatient*innen ausgerichtet. Zudem werden ernährungstherapeutische Beratungen und Interventionen nicht mit der Bewegungstherapie integriert angeboten oder erfolgen unkoordiniert, so dass potentielle synergistische Effekte ungenutzt bleiben [11].

Das INTEGRATION-Programm setzt an diesen Versorgungslücken in der ernährungs- und bewegungstherapeutischen Versorgung und Behandlung von Krebspatient*innen an. Es greift auch das Bedürfnis vieler Betroffener auf, aktiv zur Bewältigung ihrer Erkrankung beizutragen [12]. Im Gegensatz zum Innovationsfondsprojekt „Care for CAYA“, das sich auf junge Erwachsene nach abgeschlossener Therapie beschränkte, richtet sich INTEGRATION an erwachsene Patient*innen bereits während der Erstlinienbehandlung und soll einer breiteren Gruppe von Krebserkrankten zugänglich gemacht werden. Ziel der frühzeitigen, kombinierten neuen Versorgungsform ist es, therapiebedingte Nebenwirkungen und Langzeitfolgen zu vermeiden, bzw. früh zu erkennen und wirksam zu reduzieren.

1.2 Studienziele und Fragestellungen

Primäres Studienziel des INTEGRATION Programms war es, den Anteil an Patient*innen mit einem erhöhten Bedarf hinsichtlich Bewegung, Ernährung und Lebensqualität nach Abschluss der onkologischen Erstlinientherapie zu reduzieren. Der Bedarf wurde mithilfe des multidimensionalen Assessments, des sogenannten Ressourcen-orientierten Bedarfsanalyse-Scores (RoBa-Score) ermittelt, der die drei Dimensionen Bewegungsstatus, Ernährungsstatus

und Aspekte der Lebensqualität mithilfe von jeweils vier validierten Messinstrumenten erfasst.

Sekundäre Studienziele waren krankheitsspezifische und nicht krankheitsspezifische Mortalität und Morbidität, Therapieadhärenz, Arbeitsunfähigkeitstage, Krankenhausaufenthaltsdauer und Behandlungskosten.

Begriffsdefinition

Die im INTEGRATION-Programm eingesetzte Bewegungsintervention ist eine evidenzbasierte und qualitätsgesicherte Sporttherapie. Diese ist in der medizinischen Rehabilitation bereits Teil der Regelversorgung, im akutmedizinischen Bereich jedoch bislang nicht.

In den Berichten des Programms („Evaluationsbericht“, „Ergebnisbericht“, „Schlussbericht“) beziehen sich die Begriffe Bewegungstherapie oder körperliche Aktivität ausschließlich auf die Sporttherapie. Diese Verwendung entspricht der gängigen Definition, da Sporttherapie ein Teilbereich der Bewegungstherapie ist.

Sporttherapie ist klar von der Physiotherapie, dem Rehabilitationssport und dem Training in Fitnessstudios abzugrenzen. Letzteres ist keine medizinisch indizierte oder supervidierte Intervention und erfüllt nicht die Qualitäts- und Evidenzstandards der medizinischen Sporttherapie.

Das INTEGRATION-Programm zielt darauf ab, die qualitätsgesicherte, supervidierte medizinische Sporttherapie in die gesetzliche Regelversorgung zu überführen, um Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen den Zugang zu einer wissenschaftlich fundierten, strukturierten Therapieform zu ermöglichen.

2 Darstellung des Evaluationsdesigns

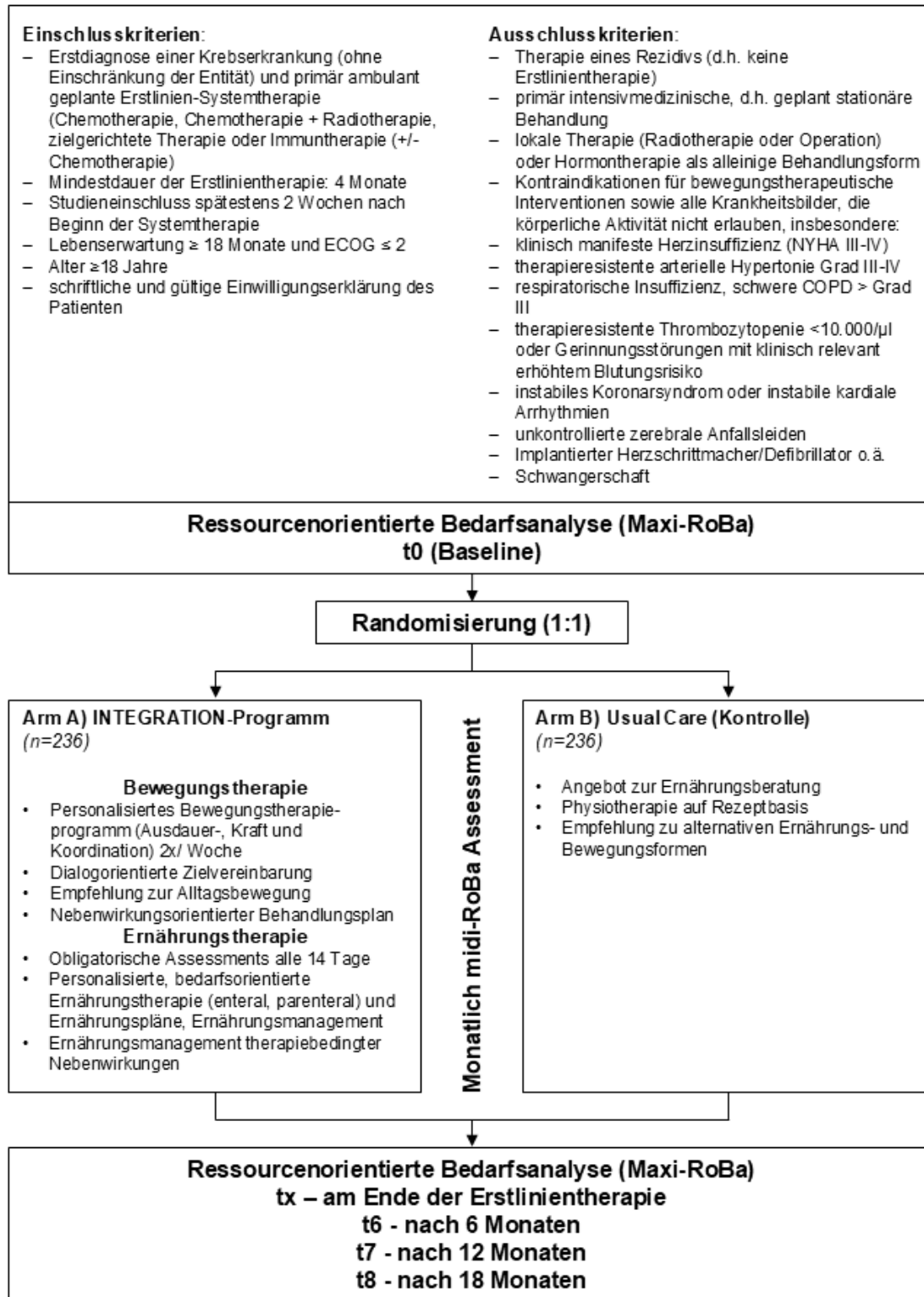


Abbildung 1: Ablauf des INTEGRATION-Programms

2.1 Darstellung des Studiendesigns

Das INTEGRATION-Programm ist eine neue Versorgungsform, die parallel zur onkologischen Erstlinientherapie für eine Dauer von maximal sechs Monaten eine individualisierte ernährungs- und bewegungstherapeutische Versorgung bereitstellt. INTEGRATION wurde in einer multizentrischen, randomisierten kontrollierten Interventionsstudie mit der bisherigen onkologischen Regelversorgung, fortan als Usual Care bezeichnet, verglichen. Der schematische Ablauf der Studie ist in Abbildung 1 dargestellt.

2.2 Zielpopulation

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patient*innen (≥ 18 Jahre) mit der Erstdiagnose einer Krebserkrankung - unabhängig von der Tumorentität - bei gegebener Indikation zur systemischen, ambulanten onkologischen Therapie und einer Lebenserwartung von mindestens 18 Monaten. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

Einschlusskriterien

- Erstdiagnose einer Krebserkrankung vor oder innerhalb der ersten zwei Wochen nach Beginn einer ambulanten onkologischen Systemtherapie mit einer voraussichtlichen Mindestdauer von 4 Monaten (z.B. Chemotherapie, Chemotherapie kombiniert mit Operation oder Radiotherapie, Immuntherapie mit oder ohne Chemotherapie)
- Lebenserwartung von mindestens 18 Monaten
- ECOG Performance Status 0-2 (gefähig, selbständig in der Alltagsversorgung, nicht arbeitsfähig, aber in der Lage, >50% der Wachzeit aufzustehen)
- Schriftlich vorliegende, gültige Einwilligungserklärung
- Alter ≥ 18 Jahre
- Studieneinschluss spätestens zwei Wochen nach Beginn der Systemtherapie

Ausschlusskriterien

- Therapie eines Rezidivs (keine Erstlinientherapie)
- Primär intensivmedizinische, d.h. geplant stationäre Behandlung
- Lokaltherapie (Radiotherapie oder Operation) als alleinige Behandlungsform
- Lebenserwartung unter 18 Monaten
- Absolute Kontraindikationen gegen bewegungstherapeutische Interventionen bzw. Krankheitsbild, das eine sportliche Aktivität ausschließt, insbesondere:
 - Klinisch manifeste Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
 - Therapierefraktäre arterielle Hypertonie (Grad III-IV)
 - Respiratorische Insuffizienz, schwere COPD (> Grad III)
 - Therapierefraktäre Thrombozytopenie $< 10.000/\mu\text{l}$, oder Gerinnungsstörungen mit klinisch signifikant erhöhtem Blutungsrisiko
 - Instabiles Koronarsyndrom oder instabile Herzrhythmusstörungen
 - Unkontrolliertes zerebrales Krampfleiden
 - Implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator oder nicht abnehmbare, aktive Prothese (mit elektronischer Steuerung)

- Medizinischer oder psychischer Zustand, der nach Einschätzung des Prüfteams eine Teilnahme oder das rechtsgültige Unterzeichnen der Einwilligungserklärung ausschließt
- Teilnahme an anderen strukturierten Bewegungs- oder Ernährungsprogrammen außerhalb der Regelversorgung (laut KV-Katalog)
- Keine Zustimmung zur Speicherung und Weitergabe persönlicher Krankheitsdaten im Rahmen des Studienprotokolls
- Schwangerschaft

2.3 Fallzahlberechnung

Basierend auf dem primären Evaluationsziel - der Reduktion des Anteils an Patient*innen mit einem erhöhten Bedarf (definiert als RoBa-Score ≥ 9) nach Abschluss der hämato-onkologischen Therapie bzw. bei fortlaufender Therapie nach sechs Monaten (tx) - wurde die Rekrutierung von insgesamt 472 Patient*innen vorgesehen (inkl. erwarteter Drop-outs). Nach Abzug der geschätzten Drop-out Rate von 15% sollten jeweils 200 Patient*innen pro Studienarm (INTEGRATION vs. Usual Care) in die Auswertung eingehen. Die Fallzahlplanung basierte auf folgenden Annahmen:

- Im Kontrollarm (Usual Care) zeigen 50% der Patient*innen nach onkologischem Therapieende (tx) einen erhöhten Unterstützungsbedarf (RoBa-Score ≥ 9).
- Im Interventionsarm (INTEGRATION) wird eine Reduktion des Unterstützungsbedarfs um 15 Prozentpunkte erwartet.

Um diesen Unterschied mit einer Power von 90% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 5% (Fisher-Test) nachzuweisen, sind 200 Patient*innen pro Versorgungsarm erforderlich. Inklusive Drop-Outs sollten daher insgesamt 472 Patient*innen rekrutiert werden, entsprechend jeweils ca. 43 Patient*innen in jedem der 11 beteiligten Studienzentren. Die Power-Berechnung erfolgte mit G*Power [13].

2.4 Randomisierung und Verblindung

Ziel war es, für jeden Standort eine gleichmäßige Verteilung der Patient*innen auf die beiden Versorgungsgruppen zu erreichen, um standortbedingte Unterschiede in der Versorgungsleistung auszugleichen. Innerhalb jedes Standorts sollte zudem ein ausgewogenes Verhältnis hinsichtlich des modifizierten Glasgow-Prognose-Scores (mGPS) und des ECOG Performance Status sichergestellt werden. Der mGPS spiegelt den inflammatorischen und metabolischen Zustand der Patient*innen wider, während der ECOG den Grad der körperlichen Einschränkung und Alltagsfähigkeit beschreibt. Für beide Variablen wurden die Kategorien 0 und 1 jeweils zu einem Stratum zusammengefasst (mGPS 0/1 vs. mGPS 2, ECOG 0/1 vs. ECOG 2). Die Randomisierung erfolgte somit pro Zentrum stratifiziert nach mGPS und ECOG, mithilfe von Blöcken variabler Länge.

Die Studie wurde als offene Studie durchgeführt, das heißt, weder das Studienpersonal noch die Teilnehmenden waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Alle Beteiligten - einschließlich der Teilnehmenden sowie der Sport- und Ernährungstherapeut*innen - waren

informiert und sich der evidenzbasierten Annahme bewusst, dass die neue Versorgungsform einen Effekt auf behandlungsbedingte Nebenwirkungen haben könnte.

Um eine mögliche Verzerrung der Baselinemessung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung seitens des Studienpersonals oder der Patient*innen weitestgehend auszuschließen, erfolgte die Randomisierung erst nach Abschluss der Baselineerhebung.

Die verdeckte 1:1 Zuteilung der Teilnehmenden zur INTEGRATION- bzw. USUAL CARE-Gruppe wurde durch eine vom Evaluator erstellte Randomisierungsliste sowie mit Hilfe der Randomisierungsfunktion des elektronischen Datenmanagementsystems REDCap [14][15] umgesetzt.

Das Datenmanagement und die Erstellung des Auswertedatensatzes erfolgten streng getrennt von der Evaluation durch unterschiedliche Personen. Die Entblindung des Evaluators erfolgte zum Zeitpunkt der Datenauswertung.

2.5 Zielgrößen und Erhebungsinstrumente

Die primäre Zielgröße war der RoBa-Score, der den Versorgungsbedarf in drei Dimensionen analysierte: 1. Bewegungsstatus, 2. Ernährungsstatus, 3. Lebensqualität. Dabei wurden sowohl subjektive Einschätzungen mithilfe validierter, standardisierter Fragebögen als auch objektive Parameter (z.B. Gerätemessungen, Laborwerte) erfasst.

Jede der drei Dimension setzte sich aus jeweils vier etablierten und validierten Messinstrumenten (Variablen) zusammen, die alle in die Bewertung der entsprechenden Dimension einfließen, um eine ausgewogene Gewichtung jeder Dimension im Gesamtscore sicherzustellen. Die Auswahl dieser Variablen basierte auf der aktuellen Evidenz zur diagnostischen und prognostischen Relevanz sowie ihrer potentiellen Beeinflussbarkeit durch Bewegungs- und/oder Ernährungstherapie. Die Bewertung erfolgte nach einem dreistufigen System: 0=kein/geringer Bedarf, 1=mittlerer Bedarf, 2=hoher Bedarf. Die Einstufung richtete sich nach international anerkannten Referenzwerten und Leitlinien für alle zwölf Variablen (Tabelle 1).

Der Bewegungsstatus setzte sich aus den Variablen Kraft (Handgrip-Test), Ausdauer (Spiro-Ergometrie, 30/15 Intermittent Fitness Test), Koordination (Einbeinstand) und dem körperlichen Bewegungsverhalten (Akzelerometrie) zusammen.

Der Ernährungsstatus wurde auf Basis der Einzelparameter Ernährungszustand (PG-SGA), Gewichtsverlauf (inkl. BMI, Waist-to-Height Ratio (WtHR)), Körperzusammensetzung (Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)) und Blut-/Serumparameter (mGPS, definiert über CRP und Albumin Level im Serum, bewertet den inflammatorischen und metabolischen Status) ermittelt.

Der Lebensqualitätsstatus setzte sich aus den Fragebögen zur Fatigue (MFI-20), Chemotherapie induzierter Polyneuropathie (FACT/GOG-Ntx), Angst- und Depression (HADS), sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ 30) zusammen.

Aus den Einzelpunktwerten der 12 Variablen ergab sich der RoBa-Gesamtscore (0-24 Punkte), der den individuellen Bedarf an supportiver Therapie quantifizierte. Eine ausführliche Beschreibung des RoBa-Scores und seiner Validierung wurde bereits veröffentlicht [16]. Ein

erhöhter Bedarf lag bei einem RoBa-Score von ≥ 9 vor (Abbildung 2). Der Cut-Off trennt den Bereich monodimensionaler von multidimensionaler Beeinträchtigung im RoBa-Score und stellt sicher, dass relevante Beeinträchtigungen in mindestens zwei der drei Dimensionen - Bewegungsstatus, Ernährungsstatus und Lebensqualität - vorliegen. Er wurde im Rahmen einer interdisziplinären Konsensbewertung unter sorgfältiger Berücksichtigung klinischer Erfahrung und patientenbezogener Relevanz festgelegt. Aus der rechnerischen Struktur des RoBa-Scores ergibt sich, dass entweder alle drei Dimensionen Auffälligkeiten in ihren Subskalen aufweisen (typischerweise etwa 3 Punkte pro Dimension), oder dass zwei Dimensionen deutliche Auffälligkeiten in ihren Subskalen zeigen (jeweils 4-5 Punkte) und, mindestens eine Subskala einen Einzelscore = 2 (hoher Bedarf) aufweist. So wird sichergestellt, dass der Gesamtscore von ≥ 9 Punkten nur dann erreicht wird, wenn mehrere Dimensionen gleichzeitig betroffen sind, wodurch der multifaktoriellen, klinisch bedeutsamen Bedarfslage Rechnung getragen wird.

Tabelle 1: Zusammensetzung und Berechnung des RoBa-Scores

Dimension	Parameter	Instrument	RoBa Subscore	Quelle
Bewegungsstatus	Kraft	Handgreifkraft [kg]	0: >25. Perzentil 1: >10. - ≤25. Perzentil 2: ≤10. Perzentil nach Alter und Geschlecht basierend auf einer Normstichprobe	[17]
	Ausdauer	Spiroergometrie [VO2max]	0: zufriedenstellend 1: mangelhaft 2: ungenügend nach Alter und Geschlecht basierend auf einer Normstichprobe	[18]
	Gleichgewicht	Einbeinstand [Sek]	0: >Mittelw.-1xSE 1: >Mittelw.-2xSE and ≤Mittelw.-1xSE 2: ≤Mean-2xSE nach Alter und Geschlecht basierend auf einer Normstichprobe	[19]
	Bewegungsverhalten	Akzelerometrie [Zeit in MVPA Min/Woche]	0: >300 Min/Woche 1: 150-300 Min/Woche 2: <150 Min/Woche	[20]
Ernährungsstatus	Anthropometrie	Body Mass Index [kg/m ²]	0: $\geq 20.0 - 24.9$ 1: ≥ 25.0 ODER < 20.0 ohne Gewichtsverlust >5% 2: < 18.5 ODER < 20.0 kg/m ² mit Gewichtsverlust >5%	[21]

	Körperzusammensetzung	Bioimpedanzanalyse [Phasenwinkel]	0: >Mittelw.-1xSD 1: ≤Mittelw.-1xSD and >Mittelw.-2xSD 2: <Mittelw.-2xSD nach Alter und Geschlecht basierend auf einer Normstichprobe	[22][23]
	Inflammation und Metabolismus	mGPS [Serum CRP mg/l & Albumin g/l]	0: CRP ≤10 und Albumin ≥35 1: CRP >10 und Albumin ≥35 2: CRP >10 und Albumin <35	[24]
	Ernährungszustand	PG-SGA (Fragebogen)	0: A (normal) 1: B (mäßig mangelernährt) 2: C (schwer mangelernährt)	[25]
Lebensqualität	Fatigue	MFI-20 (Fragebogen)	0: <75. Perzentil 1: ≥75. Perzentil und <90. Perzentil 2: ≥90. Perzentil nach Alter und Geschlecht basierend auf einer Normstichprobe	[26]
	Therapie-induz. Polyneuropathie	FACT/GOG-Ntx (Fragebogen)	0: 0-11 (Item Score) 1: 12-22 (Item Score) 2: >22 (Item Score)	[27]
	Angst und Depression	HADS (Fragebogen)	0: 0-13 1: 14-20 2: >20	[28]
	Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 (Fragebogen)	0: >Mittelw.-1xSD 1: ≤Mittelw.-1xSD und >Mittelw.-2xSD 2: <Mittelw.-2xSD nach Alter und Geschlecht basierend auf einer Normstichprobe	[29]

RoBa – Ressourcen-/Bedarfsskala

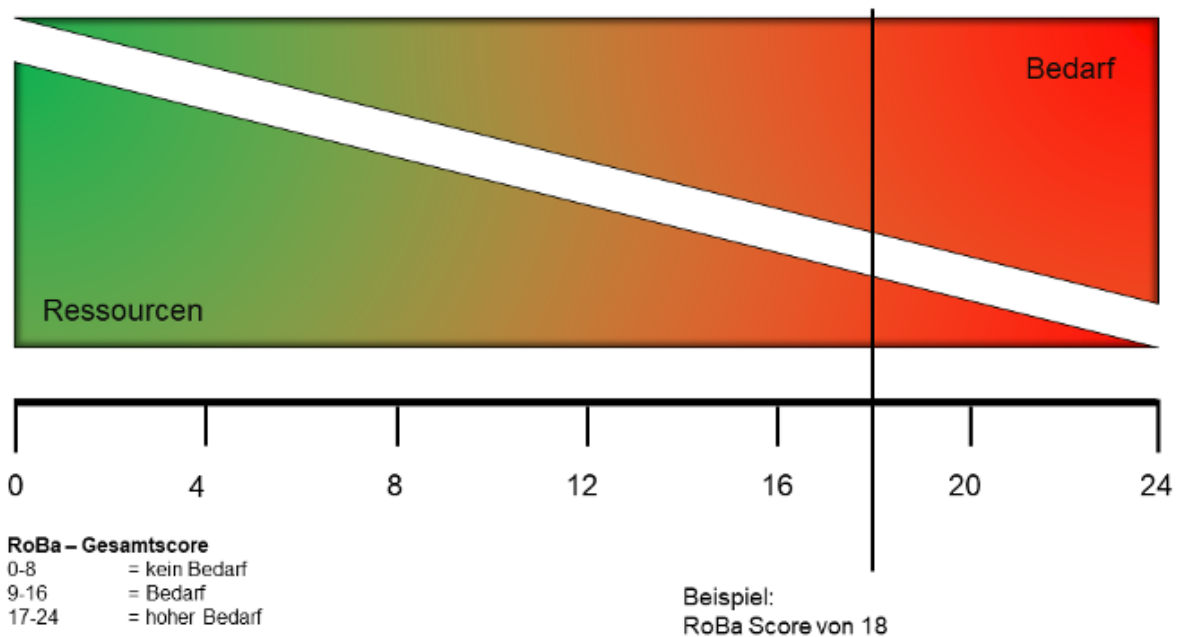


Abbildung 2: RoBa-Skala

Sekundäre Zielgrößen umfassten krankheitsspezifische und nicht-krankheitsspezifische Mortalität und Morbidität, Einzelparameter des Bewegungs- und Ernährungsstatus und Lebensqualität. Weitere sekundäre Endpunkte waren Therapieadhärenz, Behandlungskosten, kumulative Krankenhausaufenthaltsdauer und Arbeitsunfähigkeitstage.

Darüber hinaus wurden Implementierung und Durchführbarkeit des INTEGRATION-Programms evaluiert (vgl. Ergebnisbericht).

2.5.1 Datenerhebung und Datenaufbereitung

Generell wurden alle RoBa-Parameter gemäß SOP (Anlage 7 des Ergebnisberichts) erhoben. Datenerfassung und -management erfolgten webbasiert mit Hilfe des elektronischen Datenmanagementsystems REDCap [14][15], gehostet durch das Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin an der Universität Regensburg. Die Plausibilität der Dateneingaben wurde laufend, jeweils zeitnah nach der Dateneingabe durch das Studienpersonal, durch Datenmanager des Zentralen Datenmanagements manuell und mittels programmierter Plausibilitätsprüfungen kontrolliert. Wo möglich, wurden die Originaldateien oder -dokumente in pseudonymisierter Form in die Datenbank geladen, um eine Verifizierung der Dateneingabe durch das Zentrale Datenmanagement zu ermöglichen (Spiroergometrie, BIA, Akzelerometrie, Laborberichte). Fehlende sowie unrealistische Werte und Extremwerte/Ausreißer wurden über ein Querymanagement-System an die Dateneingabekräfte zurückgegeben und regelmäßig ergänzt bzw. korrigiert. Falls eine Korrektur nicht möglich war, wurden unplausible Werte aus der Datenbank bzw. der Auswertung entfernt. Die Datenaufbereitung für die statistische Auswertung erfolgte mittels R (Version 4.1.1) [30].

Die Handgreifkraft wurde mit einem JAMAR plus Digitaldynamometer oder einem vergleichbaren Gerät (SAEHAN DHD-1) jeweils dreimal an der rechten und dreimal an der linken Hand gemessen (Angabe in Kilogramm). Für die Berechnung des RoBa-Scores wurde das Maximum der sechs Einzelmessungen verwendet.

Die Spiroergometrie wurde anhand eines 15/30 Stufenprotokolls durchgeführt, bei dem die Belastung pro Minute gesteigert wurde. Die Messung erfolgte mit zentrumsspezifischer Ausstattung, in den meisten Fällen mit dem MetaLyzer®3B (Cortex) und der zugehörigen Software MetaSoft®Studio. Erfasst und kontinuierlich auf Plausibilität kontrolliert wurden insbesondere die Maximalwerte der Sauerstoffaufnahme in absoluter (VO₂) und relativer Form (VO₂/kg), die maximale Herzfrequenz (HF) sowie das Atemminutenvolumen (VE). Auffällige oder schwer beurteilbare Messverläufe – z.B., wenn Maximalwerte nicht in der höchsten Belastungsstufe erreicht wurden - wurden durch eine qualifizierte Fachkraft zweitbegutachtet. In den RoBa-Score ging jeweils der gemessene VO₂-Maximalwert ein.

Der Einbeinstand wurde gemäß beschriebener Methodik [31] jeweils dreimal mit offenen und dreimal mit geschlossenen Augen gemessen. In den RoBa-Score ging der Maximalwert der sechs Einzelmessungen ein.

Zur Messung des Bewegungsverhaltens (Akzelerometrie) trugen die Teilnehmenden zu jedem Maxi-RoBa-Zeitpunkt über jeweils sieben aufeinanderfolgende Tage einen Move4 Beschleunigungssensor der Firma Movisens GmbH. Move4 erfasst Beschleunigungskräfte entlang der drei Raumachsen in einem Messbereich von +/- 16 g mit einer Ausgaberate von 64 Hz. Die zentrale Auswertung der Rohdaten erfolgte mit dem Programm DataAnalyzer (Version 1.15.1, Module Base und Energy Expenditure) der Movisens GmbH bei einem Ausgabeintervall von 10 Sekunden. Die Software berechnet unter anderem die Dauer körperlicher Aktivität in definierten MET-Bereichen sowie Tragezeit und Nicht-Tragezeiten ("non-wear time" sowie "non-wear time in waking hours"). Als Zielgröße für die Ermittlung des RoBa-Scores wurde die MVPA-Dauer pro Woche (Minuten mäßig bis intensiver körperlicher Aktivität, moderate-to-vigorous physical activity) verwendet. Diese umfasst alle Aktivitäten > 3 MET – also moderate-intensity (3-6 MET) und vigorous-intensity (> 6 MET) – innerhalb eines siebentägigen Messzeitraums. Die Dauer der MVPA wurde aus der automatisch generierten Ergebnisdatei ReportActivityEeSummary.xlsx extrahiert, wobei die MVPA-Zeiten für jeden einzelnen Aufzeichnungstag ausgelesen wurde. Um exakt sieben volle Messtage zu erfassen, wurden die Werte des ersten und letzten Messtages summiert. In die Auswertung wurden nur Messungen mit mindestens 4 validen Tagen einbezogen. Ein Tag galt als valide, wenn die Differenz zwischen der Aufzeichnungsdauer und der "non wear time in waking hours" mindestens 16 Stunden betrug [32]. Diese Definition basiert auf der Annahme, dass während der Schlafphasen keine körperlichen Aktivitäten > 3 MET stattfinden, sodass Nicht-Tragezeiten in dieser Phase die MVPA-Dauer nicht verfälschen. Bei Messreihen mit vier bis sechs oder mehr als sieben validen Tagen (Protokollabweichung) wurde die erfasste MVPA-Dauer auf sieben Tage normiert, sofern der Grund für die Protokollabweichung bekannt und die Messung plausibel war.

Zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) wurden Körpergewicht und -größe ermittelt, gemessen bei entleerter Blase und ohne Schuhe.

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) wurde mit dem Gerät BIACORPUS RX 4000 der Firma MEDIACAL durchgeführt und mithilfe der Software BodyComp V 9.0 ausgewertet. Das Gerät

misst bei 50 kHz Wechselstromfrequenz den resistiven Widerstand (Rz), den kapazitiven Widerstand (Xc) sowie den Phasenwinkel (PA) - jeweils getrennt für die rechte Körperhälfte (RARF), den Oberkörper (RALA), den Unterkörper (RFLF) und die linke Körperhälfte (LALF). Für die Berechnung des RoBa-Scores wurde der Median der gemessenen Phasenwinkel herangezogen, sofern mindestens zwei der vier Messwerte des Phasenwinkels plausible Ergebnisse lieferten. Ausreißer wurden nach individueller Prüfung aus der Auswertung ausgeschlossen.

Der modifizierte Glasgow-Prognostic Score (mGPS) wurde aus den Laborparametern Albumin und C-reaktives Protein (CRP) aus der routinemäßigen Versorgung gemäß der beschriebenen Methodik [33] bestimmt.

Das Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA® Pt-Global 2014, v3.22.15) [33] besteht aus einem Selbstausfüllteil für Patient*innen (PG-SGA Short Form) sowie einem professionellen Bewertungsteil, der von einer qualifizierten Ernährungsfachkraft ausgefüllt wird. Für die Berechnung des RoBa-Scores wurde die 3-kategoriale Beurteilung des Ernährungszustands durch die Ernährungsfachkraft aus dem Global Assessment (Worksheet 5) verwendet mit Stadium A (guter Ernährungszustand), Stadium B (mäßige Mangelernährung bzw. Verdacht auf Mangelernährung), Stadium C (schwere Mangelernährung). Diese Beurteilung erfolgte standardisiert gemäß Schulung bzw. SOP (Anlage 7 des Ergebnisberichts).

Alle weiteren für die Berechnung des RoBa-Scores verwendeten Fragebögen wurden entsprechend der jeweils gültigen Manuale und Bewertungsrichtlinien implementiert und ausgewertet, wie in den folgenden Quellen beschrieben: MFI-20 [26][35], FACT gog-Ntx [36] (Deutsche Übersetzung gemäß FACITtrans-Standard (FACIT Group/Licencee) [37]), HADS [38][39][40], EORTC-QLQ C30 [41][42][43].

2.5.2 Variablendefinitionen

Adhärenz zum INTEGRATION-Programm

Die Adhärenz zum INTEGRATION-Programm wurde für die beiden Interventionsformen Bewegungstherapie und Ernährungstherapie getrennt bestimmt. Als Interventionszeitraum wurde jeweils der Zeitraum vom ersten Interventionstermin bis zu tx definiert. Es wurde jeweils die innerhalb dieses Zeitraums theoretisch mögliche Anzahl von Interventionsterminen aufgrund der Vorgaben durch das Programm (zwei Bewegungstherapie-Termine pro Woche / Ernährungstherapie 14-tägig, korrigiert falls zeitweise Umstellung auf 7-tägig) berechnet. Dann wurden die tatsächlich im Interventionszeitraum wahrgenommenen Termine ins Verhältnis zur theoretisch möglichen Anzahl gesetzt. Der letzte Interventionstermin durfte aus praktischen Gründen auch nach tx stattfinden und wurde ggf. bei der Bestimmung der tatsächlich wahrgenommenen Termine noch berücksichtigt. Ein Ergebnis von $\geq 65\%$ Teilnahme wurde als adhärenz gewertet, ein Ergebnis $< 65\%$ als inadhärenz. Dieser Grenzwert wurde bereits während der Studiendurchführung durch die Studienleitung festgelegt und den Studienzentren mitgeteilt. Das Studienpersonal dokumentierte bei Nicht-Adhärenz den Hauptgrund für die vom Plan abweichende Teilnahme am INTEGRATION-Programm.

Bestimmung der Häufigkeit der Nutzung von Zusatzangeboten

Das Studienpersonal erfasste zu jedem Messzeitpunkt, einschließlich der Midi-RoBa-Messzeitpunkte (alle 4 Wochen), die Nutzung von Bewegungs- und Ernährungs-Angeboten durch die Studienteilnehmenden (außer "Teilnahme am standortspezifischen Angebot") basierend auf Selbstangaben, wie in Abbildung 3 dargestellt. Bei der INTEGRATION-Gruppe wurden jeweils nur Angebote erfasst, die über das INTEGRATION-Programm hinausgingen.

Sportliche Aktivität / Wahrnehmen von Bewegungsangeboten

Haben Sie in den vergangenen 4 Wochen bzw. seit dem letzten Termin im Studienzentrum zusätzlich zum Angebot im Rahmen von INTEGRATION eines der nebenstehenden Bewegungsangebote wahrgenommen?

(Bei V1-Teilnehmern nur Angebote dokumentieren, die ZUSÄTZLICH zu den Interventionen im Rahmen von INTEGRATION wahrgenommen wurden)

(Mehrfachauswahl möglich)

Nein
 Physiotherapie auf Rezept - ohne Gerätetraining (KG)
 Physiotherapie auf Rezept - mit Gerätetraining (KGG)
 Krebsportgruppe
 im Rahmen von Reha-Massnahmen (Klinik)
 Sport-Verein
 Fitnessstudio
 App oder Online-Kurs
 Reguläre Teilnahme am standortspezifischen, strukturierten Trainingsangebot
 Eingeschränkte Teilnahme am standortspezifischen, strukturierten Trainingsangebot
 Sonstiges Angebot

Wahrnehmen von Angeboten zur Ernährungsberatung

Haben Sie in den vergangenen 4 Wochen bzw. seit dem letzten Termin im Studienzentrum zusätzlich zum Angebot im Rahmen von INTEGRATION eines der nebenstehenden Angebote zur Ernährungsberatung wahrgenommen?

(Bei V1-Teilnehmern nur Angebote dokumentieren, die ZUSÄTZLICH zu den Interventionen im Rahmen von INTEGRATION wahrgenommen wurden)

(Mehrfachauswahl möglich)

Nein
 Ernährungsberatung auf Rezept
 Punktuelle Ernährungsberatung bei Bedarf, bspw. in der Klinik
 Kochkurs
 App oder Online-Kurs
 Reguläre Teilnahme am standortspezifischen Angebot zur strukturierten Ernährungsberatung
 Eingeschränkte Teilnahme am standortspezifischen Angebot zur strukturierten Ernährungsberatung
 Sonstiges Angebot

Abbildung 3: Erfassung der Nutzung von Zusatzangeboten

Für jede getroffene Auswahl wurde jeweils die Teilnahmehäufigkeit dokumentiert - mit den Auswahlmöglichkeiten: "Einmalig", "1-mal pro Monat oder seltener", "2- bis 4-mal pro Monat", "2- bis 3-mal pro Woche", "4- bis 6-mal pro Woche", "1-mal pro Tag oder öfter" und "andere".

Alle Freitextangaben unter "Sonstiges Angebot" wurden kategorisiert und anschließend den folgenden Kategorien zugeordnet:

Sport- und Bewegungstherapie:

- Standortspezifisches Angebot (reguläre oder eingeschränkte Teilnahme)
- Strukturierte, krankheitsspezifische Angebote im medizinischen Umfeld (z.B. Physiotherapie mit und ohne Gerätetraining, Krebsport,

Rehabilitationsmaßnahmen – stationär oder ambulant, IRENA, T-RENA, Onkosport, Funktionstraining, Rheumaliga etc.)

- Strukturierte Angebote, nicht krankheitsspezifisch und nicht medizinisch supervidiert (z.B. Angebote von Sportvereinen, Fitnessstudios, Onlinekurse oder Apps, Personal Trainer, Fitnesskurse, Volkshochschulkurse etc.)

Ernährungstherapie:

- Standortspezifisches Angebot (reguläre oder eingeschränkte Teilnahme)
- Individuelle Ernährungsberatung im klinischen Umfeld - auf Rezept oder Bedarf (z.B. in der Klinik)
- Individuelle Angebote außerhalb des klinischen Umfelds/ nicht durch Fachkräfte

Zur Berechnung der Häufigkeit der Inanspruchnahme dieser Angebote wurden zunächst die Freitextangaben unter "andere" gesichtet und den bestehenden Kategorien zugeordnet. Aufgrund der häufigen Nennung der Angabe "1- bis 2-mal pro Woche" wurde diese Zeitspanne als zusätzliche Kategorie eingeführt, jedoch ausschließlich für diese Freitextangabe verwendet. Beispiele: die Freitextangabe "1 / Woche" wurde - wie ursprünglich vorgesehen - der Kategorie "2- bis 4-mal pro Monat" zugeordnet. Die Freitextangabe "2 x pro Woche" wurde der Kategorie "2-3-mal pro Woche" zugeordnet. Die Freitextangabe "unregelmäßig" wurde mit der Kategorie "Einmalig" zusammengeführt, sodass daraus die kombinierte Kategorie "Einmalig oder unregelmäßig" entstand.

Die angegebenen Häufigkeiten wurden - gemäß Tabelle 2 - gemittelt und auf einen einheitlichen Zeitraum von einem Monat umgerechnet.

Tabelle 2: Kategorisierung der Häufigkeit der Nutzung von Zusatzangeboten

Originale Kategorien	Umcodierung Freitextangaben	Auswertung
Einmalig	Einmalig oder unregelmäßig	1 p. M.
1-mal pro Monat oder seltener	1-mal pro Monat oder seltener	1 p. M.
2- bis 4-mal pro Monat	2- bis 4-mal pro Monat	3 p. M.
	1- bis 2-mal pro Woche	6 p. M.
2- bis 3-mal pro Woche	2- bis 3-mal pro Woche	10 p. M.
4- bis 6-mal pro Woche	4- bis 6-mal pro Woche	20 p. M.
1-mal pro Tag oder öfter	1-mal pro Tag oder öfter	30 p. M.

Krebstherapieadhärenz

Zur Bestimmung der Adhärenz zur geplanten Krebstherapie (Therapietreue) dokumentierte das Studienpersonal alle Abweichungen vom Primärtherapieplan (Dosisreduktion, Therapieunterbrechung, Regimeänderung oder Systemtherapieabbruch) jeweils unter Angabe des entsprechenden Grundes. Die im eCRF dokumentierten Gründe für Abweichungen vom initial intendierten Therapieplan bezüglich Dosis, Zeitpunkt, Zusammensetzung der Medikation wurden folgenden Kategorien zugeordnet: Neurotoxizität,

Hämatotoxizität, gastrointestinale Toxizität, Infektion, Thrombose, andere medizinische Unverträglichkeiten (z.B. sonstige Nebenwirkungen oder Toxizitäten), anderer medizinischer Grund (z.B. Medikamenteninteraktion) sowie sonstiger Grund (z.B. Patientenwunsch, Krankheitsprogression, etc.). Mit der Angabe im eCRF „Systemtherapie wie geplant durchgeführt“ wurde bestätigt, dass keine Änderungen des initialen Therapieplans erfolgten.

Für jede teilnehmende Person wurden die im Zeitraum t0 bis tx aufgetretenen Toxizitäten, die zu Abweichungen vom Primärtherapieplan führten, analysiert. Zur Prüfung der Datenqualität wurden zunächst stichprobenartig die Angaben in der Datenbank mit den Informationen aus den vorliegenden Therapieplänen abgeglichen. Unstimmigkeiten hinsichtlich der dokumentierten Gründe für eine Abweichung vom Behandlungsplan sowie der Dauer von Therapieunterbrechungen wurden in Absprache mit der ärztlichen Studienleitung korrigiert. Aufgrund der Vielzahl an vorliegenden Informationen und Heterogenität aller Therapieregime wurde auf eine vollständige Einzelprüfung aller Therapiepläne und Zyklen verzichtet und stattdessen Therapieunterbrechungen anhand definierter, klinisch relevanter Schwellenwerte ausgewertet. Dabei wurden nur Dosisreduktionen von $\geq 25\%$ sowie kumulative Therapieunterbrechungen von ≥ 4 Wochen (bezogen auf über den gesamten Therapiezeitraum von t0 bis tx) als relevante Abweichungen vom ursprünglichen Therapieplan gewertet.

2.6 Statistische Evaluation

Demographische Merkmale, primäre und sekundäre Zielgrößen sowie krankheitsspezifische und nicht krankheitsspezifische Mortalitäten und Komorbiditäten wurden deskriptiv ausgewertet. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten, stetige Variablen als Mittelwert, Standardabweichung und Quartile dargestellt.

Zur Evaluation des INTEGRATION-Programms wurde als primäres Ziel die Reduktion des Anteils an Patient*innen mit erhöhtem Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) unmittelbar nach Abschluss der onkologischen Erstlinientherapie (tx) festgelegt. Die Wirksamkeit der neuen Versorgungsform im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde mittels einseitigem Fisher-Test auf einem Signifikanzniveau von 5% geprüft, da wir ausschließlich eine Verbesserung erwarteten.

Der Bedarf (RoBa-Score) wurde zu Baseline (spätestens zwei Wochen nach Beginn der Systemtherapie, vor Beginn der Supportivtherapie), unmittelbar und sechs Monate nach Abschluss der onkologischen Primärtherapie bzw. des INTEGRATION-Programms erhoben (tx, t7). Für die Bewertung im Rahmen des Innovationsfondprojekts war insbesondere der tx-Zeitpunkt (innerhalb 14 Tage nach Ende der onkologischen Therapie oder spätestens nach 6 Monaten) entscheidend und stellte den relevanten Messzeitpunkt für den primären Endpunkt dar.

Um eine hinreichend lange Interventionsdauer durch das INTEGRATION-Programm sicherzustellen, wurde als Einschlusskriterium eine geplante Dauer der onkologischen Systemtherapie von mindestens vier Monaten festgelegt. Die Auswertung unter Berücksichtigung dieses Kriteriums erfolgte im Rahmen der Sensitivitätsanalysen.

Schließlich wurde der Einfluss relevanter Kovariablen, wie Alter und Geschlecht, sowie der Nutzung von Bewegungs- und Ernährungszusatzangeboten, der Anzahl wahrgenommener

Termine dieser Zusatzangebote und der Adhärenz gegenüber dem INTEGRATION-Programm mithilfe genesteter multivariabler logistischer Regressionsmodelle untersucht. Zum Vergleich der Modelle wurden Gütemaße wie die Area under the Curve (AUC) sowie die Informationskriterien Bayesian Information Criterion (BIC) und Akaike Information Criterion (AIC) berechnet.

Sekundäre Evaluationsziele wie Mortalität, krebsspezifische Morbidität, Therapieadhärenz, Arbeitsunfähigkeitstage sowie die Einzelparameter des RoBa-Scores wurden deskriptiv analysiert und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichend ausgewertet. Kategoriale Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fisher-Test geprüft. Quantitative Merkmale wurden - abhängig von der Verteilung - mit dem Welch-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Zeitabhängige Ereignisse wie Mortalität und Morbidität wurden - wenn möglich - ereignisanalytisch mittels Kaplan-Meier und Log-Rank Test ausgewertet.

Schließlich wurden auch gesundheitsökonomische Aspekte analysiert, basierend auf Routinedaten der Krankenkassen. Quantitative Variablen, wie die kumulative Anzahl stationärer Krankenhaustage und medizinische Behandlungskosten, wurden mittels Welch-Tests oder Mann-Whitney-U Tests ausgewertet. Rehabilitation und berufliche Wiedereingliederung wurden - falls möglich - ereignisanalytisch untersucht.

Alle statistischen Analysen wurden mit R (Version 4.4.1) [30] durchgeführt. Zur Korrektur für multiples Testen bei den sekundären Evaluationszielen wurde die False-Discovery-Rate (FDR) Methode angewendet [44].

3 Ergebnisse der Evaluation

3.1 Baselinevergleich

In die INTEGRATION-Studie wurden 474 Patient*innen eingeschlossen. Acht von ihnen nahmen aufgrund von aufwands-, krankheits- oder therapiebedingten sowie persönlichen Gründen bzw. aufgrund einer Protokollverletzung nicht an der Studie teil. An der Baselineuntersuchung beteiligten sich somit N=466 Patient*innen, von denen 454 randomisiert wurden (vgl. Flowchart Abbildung A1 im Anhang 1). Zwölf Patient*innen wurden nicht in die Randomisierung einbezogen, da sie entweder fehleingeschlossen wurden (krankheits-/therapiebedingt, Protokollverletzung), ihre Teilnahme widerriefen oder nachträglich aufgrund von Ausschlusskriterien (nicht erreichbar, krankheits-/therapiebedingt) ausgeschlossen werden mussten. Eine stratifizierte Rekrutierung nach ECOG-Status (0/1 vs. 2; keine/geringe Einschränkung vs. nicht arbeitsfähig) sowie nach mGPS-Status (0/1 vs. 2; normale Entzündungswerte vs. erhöhte Entzündungswerte und Hypalbuminämie) erwies sich im Verlauf der Rekrutierung als schwer umsetzbar. Grund war, dass über 93% der eingeschlossenen Patient*innen einen ECOG-Status von 0 oder 1 sowie einen mGPS-Status von 0 oder 1 aufwiesen (vgl. Tabelle 3). Aufgrund dieser einseitigen Verteilung wird auf eine stratifizierte Analyse in Bezug auf diese beiden Variablen verzichtet.

Tabelle 3: Rekrutierungstabelle nach Rekrutierungsstrata: mGPS- und ECOG-Status

Gesamt		mGPS-Status	
		0/1 (normale Entzündungswerte)	2 (erhöhte Entzündungswerte)
ECOG-Status	0/1 (arbeitsfähig)	423 (93,2%)	14 (3,1%)
	2 (nicht arbeitsfähig)	15 (3,3%)	2 (0,4%)
Usual Care		mGPS-Status	
		0/1 (normale Entzündungswerte)	2 (erhöhte Entzündungswerte)
ECOG-Status	0/1 (arbeitsfähig)	212 (93,8%)	7 (3,1%)
	2 (nicht arbeitsfähig)	6 (2,7%)	1 (0,4%)
INTEGRATION		mGPS-Status	
		0/1 (normale Entzündungswerte)	2 (erhöhte Entzündungswerte)
ECOG-Status	0/1 (arbeitsfähig)	211 (92,5%)	7 (3,1%)
	2 (nicht arbeitsfähig)	9 (3,9%)	1 (0,4%)

Unter den 454 im Folgenden beschriebenen randomisierten Patient*innen waren 335 Frauen (74%), 118 Männer (26%) und eine Person mit diverser Geschlechtsidentität. Das Alter der Teilnehmenden lag zwischen 20 und 80 Jahre, mit einem Durchschnittsalter von 52,1 Jahren (Standardabweichung: 11,9 Jahre). Die Alters- und Geschlechtsverteilung war in beiden Versorgungsgruppen weitgehend vergleichbar, wobei die INTEGRATION Gruppe tendenziell älter war und einen etwas höheren Frauenanteil aufwies (Abbildung 4, Tabelle A1 (Gesamtstudie) in Anlage 1).

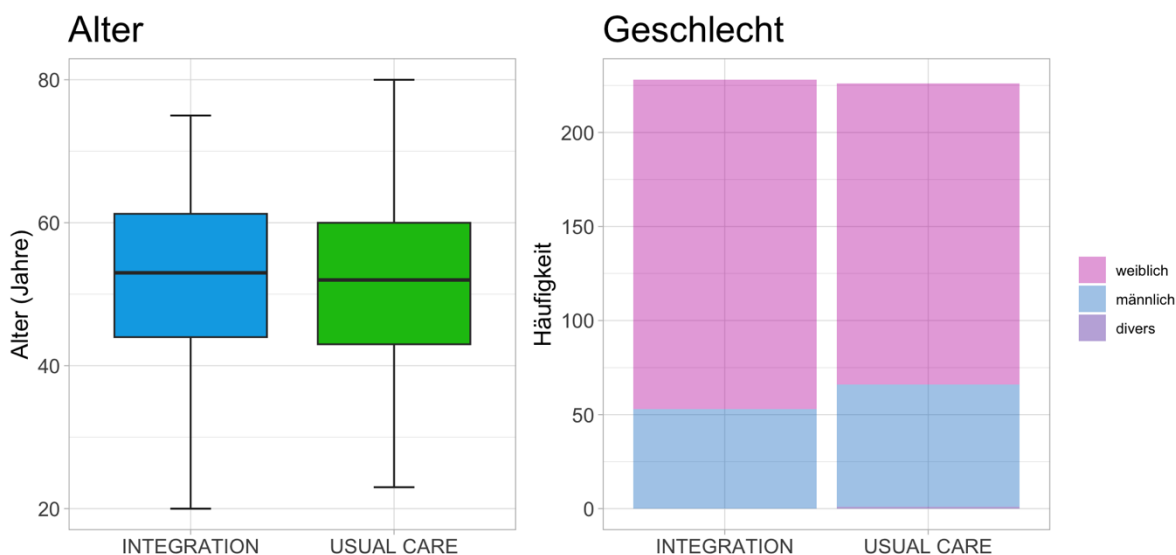


Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung getrennt nach Behandlungsgruppe

Ein Vergleich des soziodemographischen Hintergrunds beider Behandlungsgruppen zeigte nur geringe Unterschiede in Bezug auf Schul- und Ausbildungsabschluss, Familienstand und

Erwerbstätigkeit (Tabelle A1 (Gesamtstudie) in Anlage 1, Abbildungen 5 und 6). Der Großteil der Teilnehmenden verfügte über ein Abitur (59,4%) oder eine mittlere Reife (22,3%), gefolgt von Hauptschulabschluss (9,5%) und Fachhochschulreife (7,7%). Die Mehrheit der Patient*innen verfügte über einen universitären Abschluss (28,3%), gefolgt von einem Lehrabschluss (23,5%), einem Fachhochschulabschluss (12,6%), einer beruflich-schulischen Ausbildung (11,3%), dem Abschluss einer Fach- oder Technikerschule (8,4%), einer Promotion (4,9%) sowie einem Bachelorabschluss (4,6%). Weitere 4,2% gaben an, keinen beruflichen Abschluss zu haben. Die restlichen 2,2% verteilten sich auf Auszubildende, (Fach)schüler*innen und sonstige berufliche Abschlüsse. Insgesamt verfügten 50,4% der Teilnehmenden über einen akademischen Abschluss – dieser Anteil war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Eine abgeschlossene nicht akademische Ausbildung hatten 44,7% der Teilnehmenden (45,1% in der INTEGRATION-Gruppe, 44,2% in der Usual Care-Gruppe). Die Patient*innen waren überwiegend erwerbstätig, davon 54,0% in Vollzeit und 21,6% in Teilzeit. 20,5% der Teilnehmenden waren nicht erwerbstätig. Bezüglich des Familienstands gaben 59,0% der Patient*innen an, verheiratet zu sein (62,7% in der INTEGRATION-Gruppe, 55,3% in der Usual Care-Gruppe). Weitere 24,9% waren ledig (23,2% in der INTEGRATION-Gruppe, 26,5% in Usual Care-Gruppe) und 11,9% geschieden (11,4% in INTEGRATION-Gruppe, 12,4% in Usual Care).

Auch hinsichtlich gesundheitsgefährdender Lebensstilfaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nur geringe Unterschiede (Tabelle A1 (Gesamtstudie), Abbildung 7). Insgesamt waren 45,2% der Teilnehmenden Nichtraucher*innen, 45,4% ehemalige Raucher*innen und 9,5% aktuelle Raucher*innen. In der INTEGRATION-Gruppe waren die Anteile an Nichtraucher*innen (46,1% vs. 44,2%) und ehemalige Raucher*innen (46,5% vs. 44,2%) leicht erhöht. In der Usual Care-Gruppe war hingegen der Anteil an aktuellen Raucher*innen höher (11,5% vs. 7,5%). Beim Alkoholkonsum berichteten in der Usual Care-Gruppe mehr Patient*innen einen täglichen oder regelmäßigen Konsum (10,2% vs. 8,3%). In der INTEGRATION-Gruppe war hingegen der Anteil derjenigen höher, die nie oder nur gelegentlich Alkohol konsumieren (91,7% vs. 89,8%).

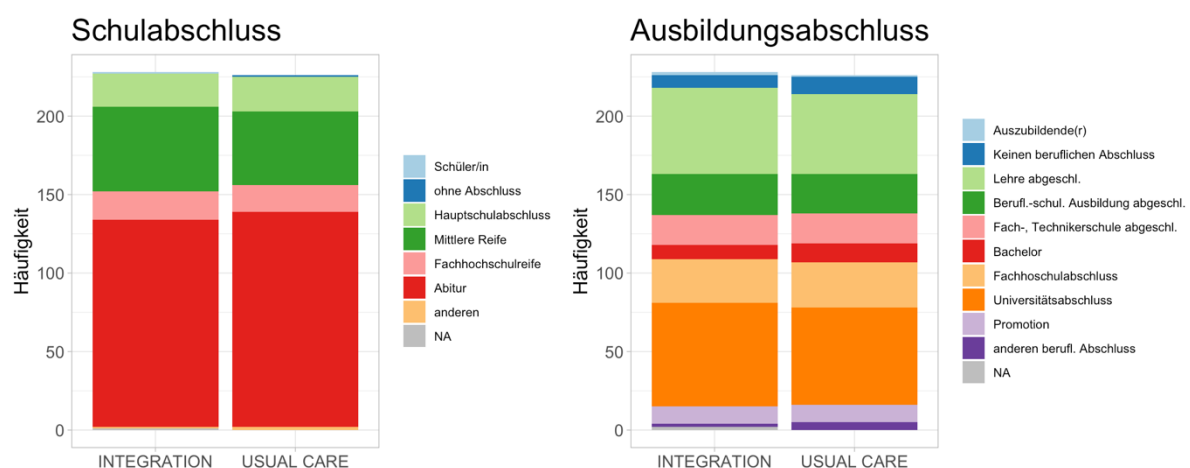


Abbildung 5: Verteilung von Schul- und Ausbildungsabschluss in beiden Behandlungsgruppen

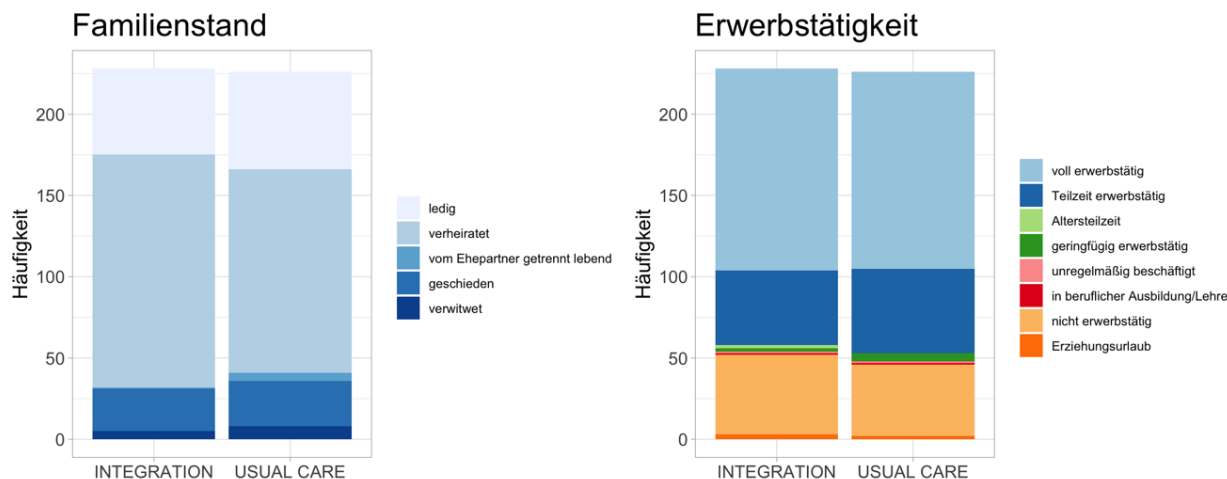


Abbildung 6: Verteilung von Familienstand und Erwerbstätigkeit in beiden Behandlungsgruppen

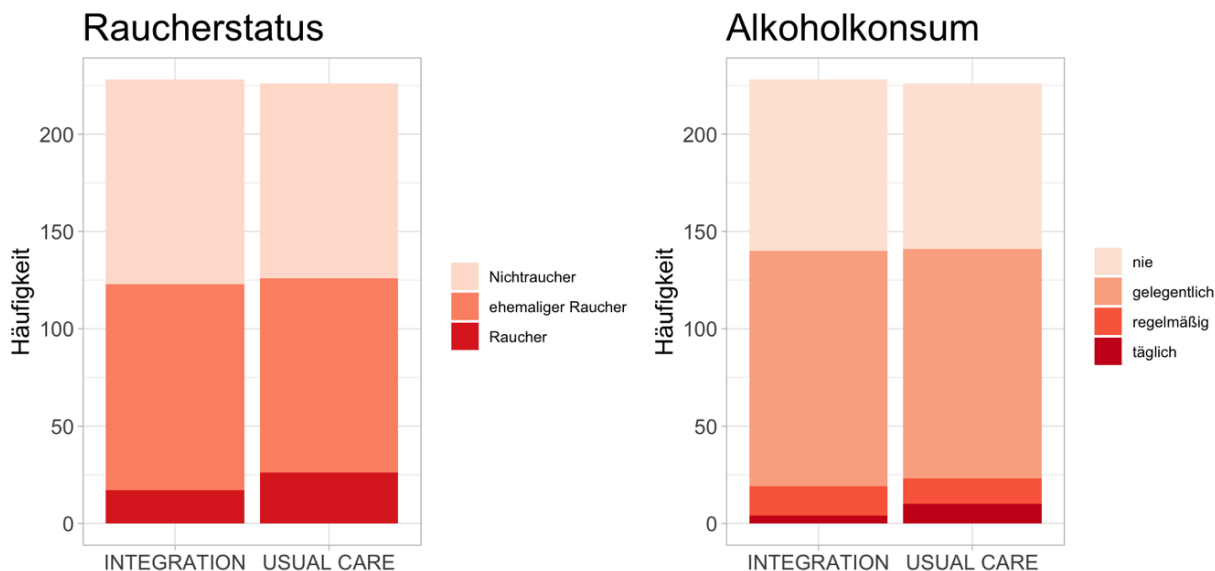


Abbildung 7: Verteilung von Raucherstatus und Alkoholkonsum in beiden Behandlungsgruppen

Die Krebsentitäten, Primärtherapieziel und -schemata waren in beiden Versorgungsgruppen ähnlich verteilt (Tabelle 4, Tabelle A1 (Gesamtstudie) in Anlage 1, Abbildungen 8-9). Während es in der Usual Care Gruppe etwas mehr Brustkrebspatientinnen gab (50,4% vs. 48,7%), waren die Tumore der Verdauungsorgane in der INTEGRATION Gruppe häufiger (31,6% vs. 23,5%). Im Gastrointestinaltrakt waren Kolonkarzinome (26,4%), Pankreaskarzinome (20,8%), Magenkarzinome (18,1%), Ösophaguskarzinome (15,3%) und Rektumkarzinome (6,9%) die häufigsten Tumore in der INTEGRATION-Gruppe. In der Usual-Care-Gruppe hingegen traten Kolonkarzinome (22,6%), Pankreaskarzinome (28,3%), Ösophaguskarzinome (17,0%), Leber-/Gallengangkarzinome (13,2%) und Rektumkarzinome (7,5%) am häufigsten auf. Weitere häufige Tumorentitäten betrafen das lymphatische und blutbildende Gewebe mit 6,1 % in der INTEGRATION- vs. 8,8 % in der Usual-Care-Gruppe, die Atmungsorgane mit 3,5% in der INTEGRATION- vs. 6,2% in der Usual-Care-Gruppe sowie die weiblichen Genitalorgane mit 5,3 % in der INTEGRATION- vs. 4,0 % in der Usual-Care-Gruppe.

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

Tabelle 4: Verteilung der Krebsentitäten in beiden Behandlungsgruppen. P-Werte beziehen sich auf die Verteilung der Kategorien der betrachteten Tumorentitäten (in kursiv) zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert
Tumorentitäten			
Lippe, Mundhöhle, Pharynx	0 (0%)	1 (0,4%)	0,512
Verdauungsorgane	72 (31,6%)	53 (23,5%)	
Atmungsorgane	8 (3,5%)	14 (6,2%)	
Melanom & Hauttumore	1 (0,4%)	0 (0%)	
Mesotheliales & Weichteilgewebe	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
Brustdrüse	111 (48,7%)	114 (50,4%)	
Weibliche Genitalorgane	12 (5,3%)	9 (4,0%)	
Männliche Genitalorgane	2 (0,9%)	1 (0,4%)	
Harnorgane	1 (0,4%)	4 (1,8%)	
Auge, Gehirn & ZNS	2 (0,9%)	3 (1,3%)	
Schilddrüse & endokrine Drüsen	0 (0%)	1 (0,4%)	
Tumore ungenau bezeichnet	1 (0,4%)	2 (0,9%)	
Lymphatisches, blutbildendes Gewebe	14 (6,1%)	20 (8,8%)	
Neoplasien unsicheren/ unbekanntem			
Verhaltens	0 (0%)	1 (0,4%)	
Sonstige	3 (1,3%)	2 (0,9%)	
Verdauungsorgane			
Ösophagus	11 (15,3%)	9 (17,0%)	0,187
Magen	13 (18,1%)	3 (5,7%)	
Dünndarm	0 (0%)	1 (1,9%)	
Kolon	3 (4,2%)	7 (13,2%)	
Rektosigmoidaler Übergang	0 (0%)	0 (0%)	
Rektum	3 (4,2%)	1 (1,9%)	
Anus und Analkanal	15 (20,8%)	15 (28,3%)	
Leber/Gallengänge	19 (26,4%)	12 (22,6%)	
Gallenblase	2 (2,8%)	0 (0%)	
Sonst. Teile d. Gallenwege	5 (6,9%)	4 (7,5%)	
Pankreas	1 (1,4%)	0 (0%)	
sonstige	0 (0%)	1 (1,9%)	
Atmungsorgane			
Nasenhöhle und Mittelohr	0 (0%)	0 (0%)	1
Nasennebenhöhlen	0 (0%)	0 (0%)	
Larynx	0 (0%)	0 (0%)	
Trachea	0 (0%)	0 (0%)	
Bronchien und Lunge	8 (100%)	14 (100%)	
Thymus	0 (0%)	0 (0%)	
Herz, Mediastinum und Pleura	0 (0%)	0 (0%)	

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

sonstige	0 (0%)	0 (0%)	
Weibl. Genitalorgane			
Vulva	0 (0%)	1 (11,1%)	0,88
Vagina	0 (0%)	0 (0%)	
Cervix uteri	1 (8,3%)	0 (0%)	
Corpus uteri	4 (33,3%)	1 (11,1%)	
Uterus, nicht näher bez.	1 (8,3%)	1 (11,1%)	
Ovar	5 (41,7%)	5 (55,6%)	
sonstige	1 (8,3%)	1 (11,1%)	
Neubildung d. Plazenta	0 (0%)	0 (0%)	
Hämatolymphatisches System			
Hodgkin-Lymphom	4 (28,6%)	6 (31,6%)	0,609
Follikuläres Lymphom	0 (0%)	2 (10,5%)	
Nicht follikuläres Lymphom	5 (35,7%)	3 (15,8%)	
Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome	0 (0%)	0 (0%)	
nicht näher bez. Non-Hodgkin-Lymph.	2 (14,3%)	5 (26,3%)	
Weitere spez. T/NK-Zell-Lymphome	0 (0%)	0 (0%)	
Bösart. immunprolif. Krankheiten	0 (0%)	0 (0%)	
Plasmozytom	3 (21,4%)	3 (15,8%)	
Chron. lymphat. Leukämie	0 (0%)	0 (0%)	
Chron. myelo. Leukämie	0 (0%)	0 (0%)	

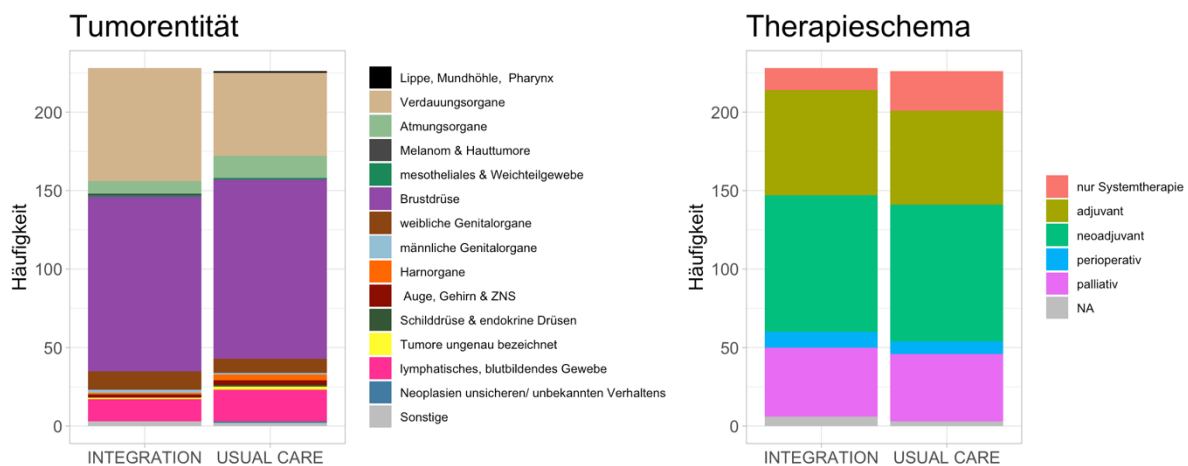


Abbildung 8: Verteilung von Krebsentitäten und Primärtherapien

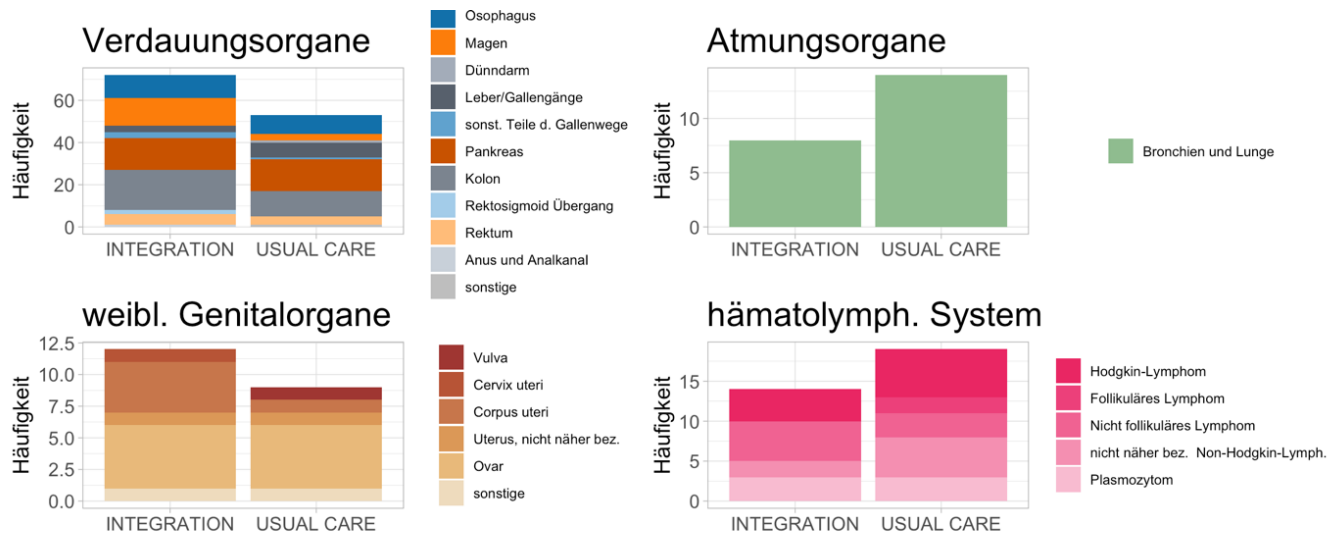


Abbildung 9: Verteilung von Krebsentitäten und Primärtherapien

In der Gesamtkohorte wurde am häufigsten (38,3%) ein neoadjuvantes Therapiekonzept verfolgt (38,2% in der INTEGRATION-Gruppe, 38,5% in der Usual-Care-Gruppe), gefolgt von einer adjuvanten Primärtherapie bei 27,8% der Patient*innen (29,4% in der INTEGRATION-Gruppe, 26,1% in der Usual-Care-Gruppe). Eine Primärtherapie mit palliativer Ausrichtung kam bei 19,2% der Patient*innen zur Anwendung (19,3% INTEGRATION, 19,0% Usual Care). Eine alleinige Systemtherapie erhielten 8,6% der Patient*innen (6,1% INTEGRATION, 11,1% Usual Care), während eine perioperative Primärtherapie (neoadjuvant und adjuvant) bei 4,0% der Patient*innen durchgeführt wurde (4,4% INTEGRATION, 3,5% Usual Care). Vergleiche dazu Tabelle A1 (Gesamtstudie) in Anlage 1. Das Spektrum der Tumorentitäten und Therapiekonzepte war in beiden Armen vergleichbar verteilt. Patient*innen mit denselben Tumorentitäten erhielten in der Regel identische Primärtherapieschemata (Abbildung 10).

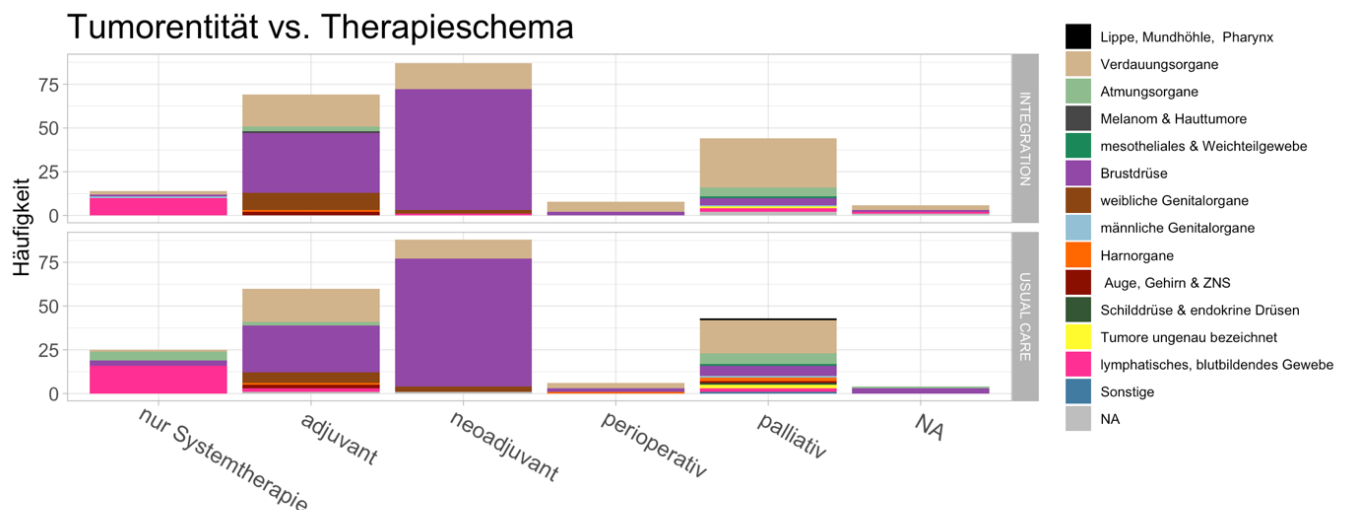


Abbildung 10: Verteilung der Krebsentitäten auf unterschiedliche Therapieschemata in beiden Behandlungsgruppen

3.2 Safety Analyse

Insgesamt wurden 192 schwerwiegende Ereignisse (SAEs) wie Tod, zerebrale Ischämie, Lungenarterienembolie oder Fraktur bei 136 Patient*innen dokumentiert. Hierbei handelte es sich in nahezu allen Fällen um eine ungeplante stationäre Aufnahme, die per definitionem als SAE registriert wurde. In der INTEGRATION Gruppe traten bei 68 Personen (29,8%) SAEs auf, in der Usual Care Gruppe bei 68 Personen (30,1%) bezogen auf jeweils 228 bzw. 226 randomisierte Patient*innen (siehe Abbildung 11, Tabelle 5). Über alle betrachteten Zeiträume hinweg - von t0 bis tx, von t0 bis 6 Monate Beobachtungszeit (t6) von tx bis t7 (6 Monate Nachbeobachtung), sowie in Bezug auf alle Ereignisse außerhalb der Projektlaufzeit - war die Anzahl der Patient*innen mit SAEs in beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich.

Während aller Zeiträume der Projektlaufzeit wurden die meisten SAEs als „Sonstige“ klassifiziert (75,8%-87,7%), gefolgt von kardiovaskulären Ereignissen in den Zeiträumen t0 bis tx und t0 bis t6 sowie Tod im Nachbeobachtungszeitraum bis t7 (Abbildung 12, Tabelle A2 in Anlage 1). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der SAEs. Auch bei der Betrachtung der häufigsten SAE-Kategorien - kardiovaskuläre Ereignisse und Ereignisse den Bewegungsapparat betreffend – ergaben sich keine auffälligen Unterschiede; die Verteilungen waren in beiden Gruppen sehr ähnlich (Abbildung 13, Tabelle A2 in Anlage 1). Hinsichtlich des Schweregrads der SAEs bestanden ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede zwischen der INTEGRATION und Usual Care Gruppe (Abbildung 13, Tabelle A2 in Anlage 1). Über alle Zeiträume hinweg wurde kein SAE dokumentiert, das im direkten Zusammenhang mit der Intervention stand (Abbildung 14). Jeweils ein SAE in der INTEGRATION Gruppe bzw. der Usual Care-Gruppe wurde als „unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Intervention stehend“ eingestuft (Tabelle A2 in Anlage 1). Innerhalb von 12 Monaten (t7) führten SAEs bei 19 Patient*innen zum Studienabschluss –davon 10 im Zeitraum zwischen t0 und tx - und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tabelle A2 in Anlage 1). Im weiteren Verlauf wurden zusätzlich 14 Patient*innen aufgrund von SAEs ausgeschlossen, davon 10 im geplanten Beobachtungszeitraum bis t8. Bei allen Patient*innen der Usual Care Gruppe und nahezu allen Patient*innen der INTEGRATION Gruppe war ein SAE mit einem ungeplanten stationären Krankenhausaufenthalt verbunden, jedoch traten nur in wenigen Fällen bleibende oder schwerwiegende Folgen auf (Tabelle A2 in Anlage 1).

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

Tabelle 5: Häufigkeiten von Patient*innen mit schwerwiegenden Ereignissen (SAE) in verschiedenen Zeiträumen und insgesamt.

SAEs	INTEGRATION	Usual Care	P-Wert
t0 - tx			
nein	153 (80.5%)	143 (79.0%)	0.796
ja	37 (19.5%)	38 (21.0%)	
t0 - 6 Monate nach Beginn der onkologischen Therapie (t6)			
nein	152 (74.9%)	144 (75.8%)	0.907
ja	51 (25.1%)	46 (24.2%)	
tx - 6 Monate nach Abschluss der Supportivtherapie (t7)			
nein	158 (90.3%)	148 (90.2%)	1
ja	17 (9.7%)	16 (9.8%)	
nach t7			
nein	42 (75.0%)	34 (70.8%)	0.663
ja	14 (25.0%)	14 (29.2%)	
Patient*innen insgesamt mit SAE	68 (29.8%)	68 (30.1%)	

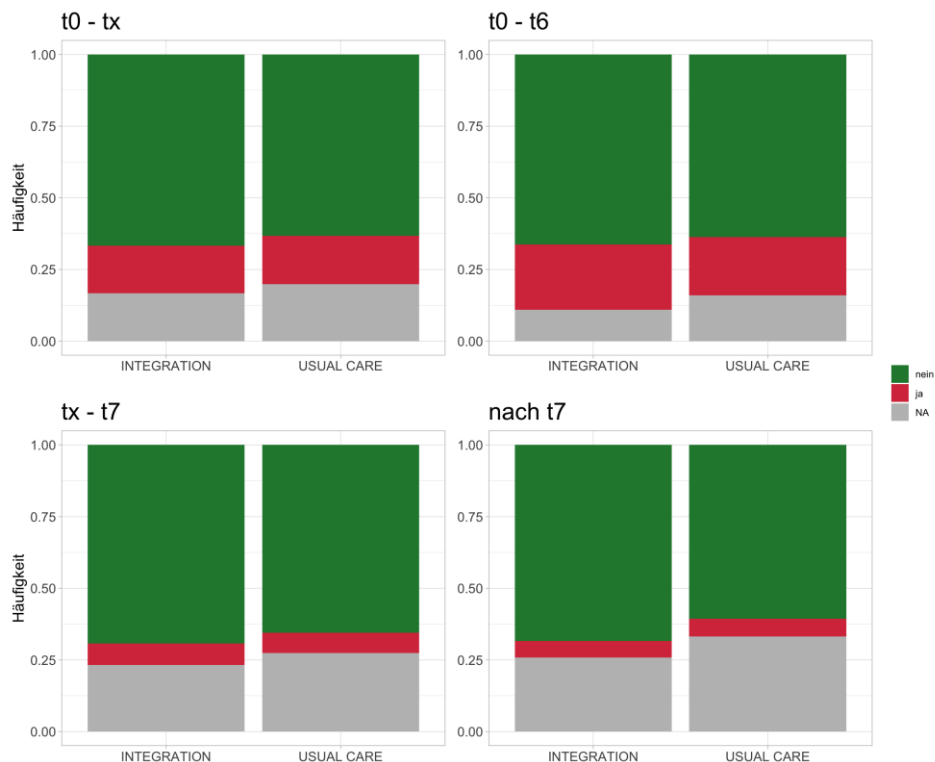


Abbildung 11: Anteil der Patient*innen mit schwerwiegenden Ereignissen in verschiedenen Zeiträumen

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

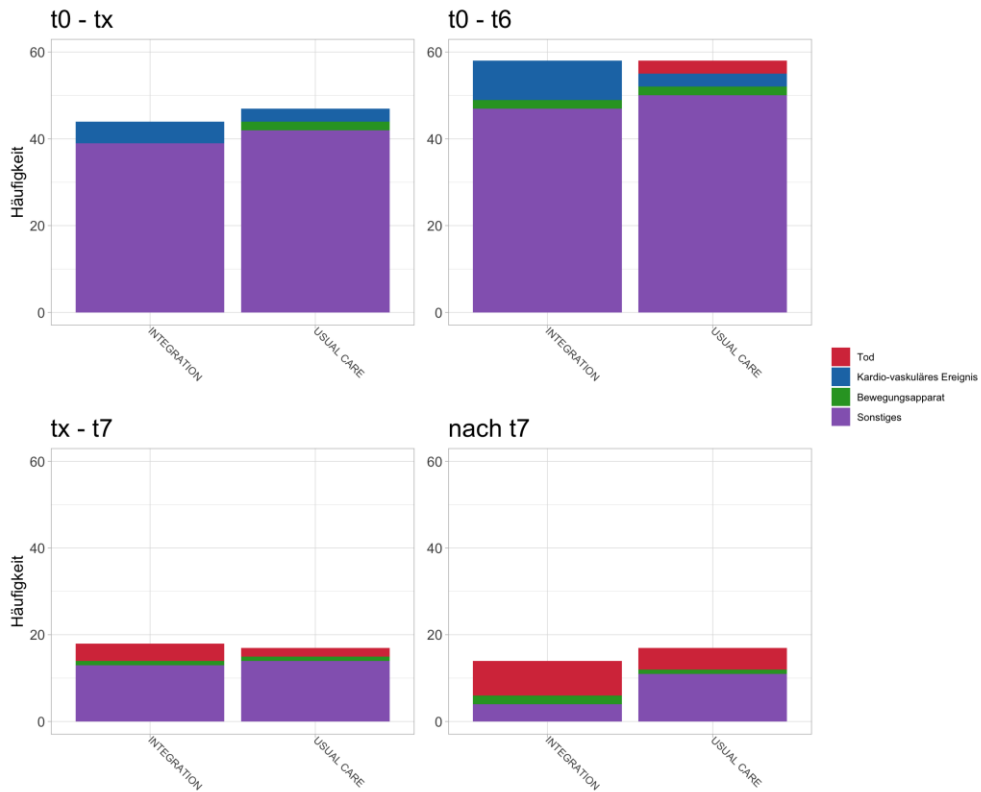


Abbildung 12: Häufigkeit der schwerwiegenden Ereignisse nach Kategorien in verschiedenen Zeiträumen

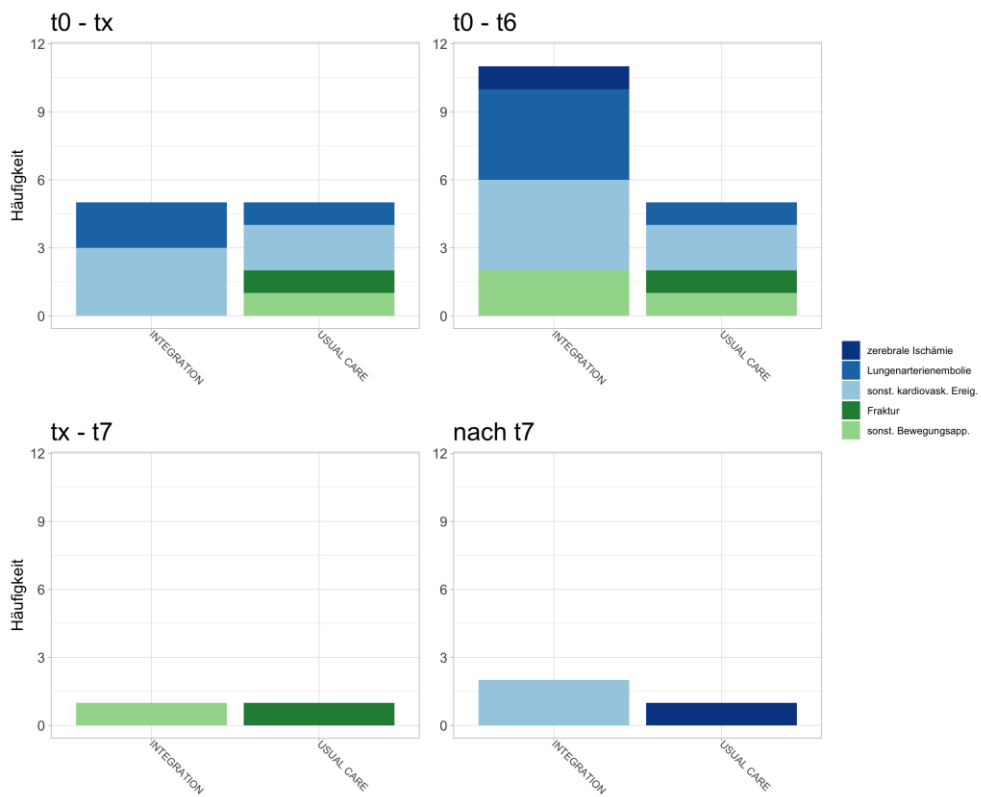


Abbildung 13: Häufigkeit der schwerwiegenden kardiovaskulären und den Bewegungsapparat-betreffenden Ereignisse nach Subkategorien in verschiedenen Zeiträumen

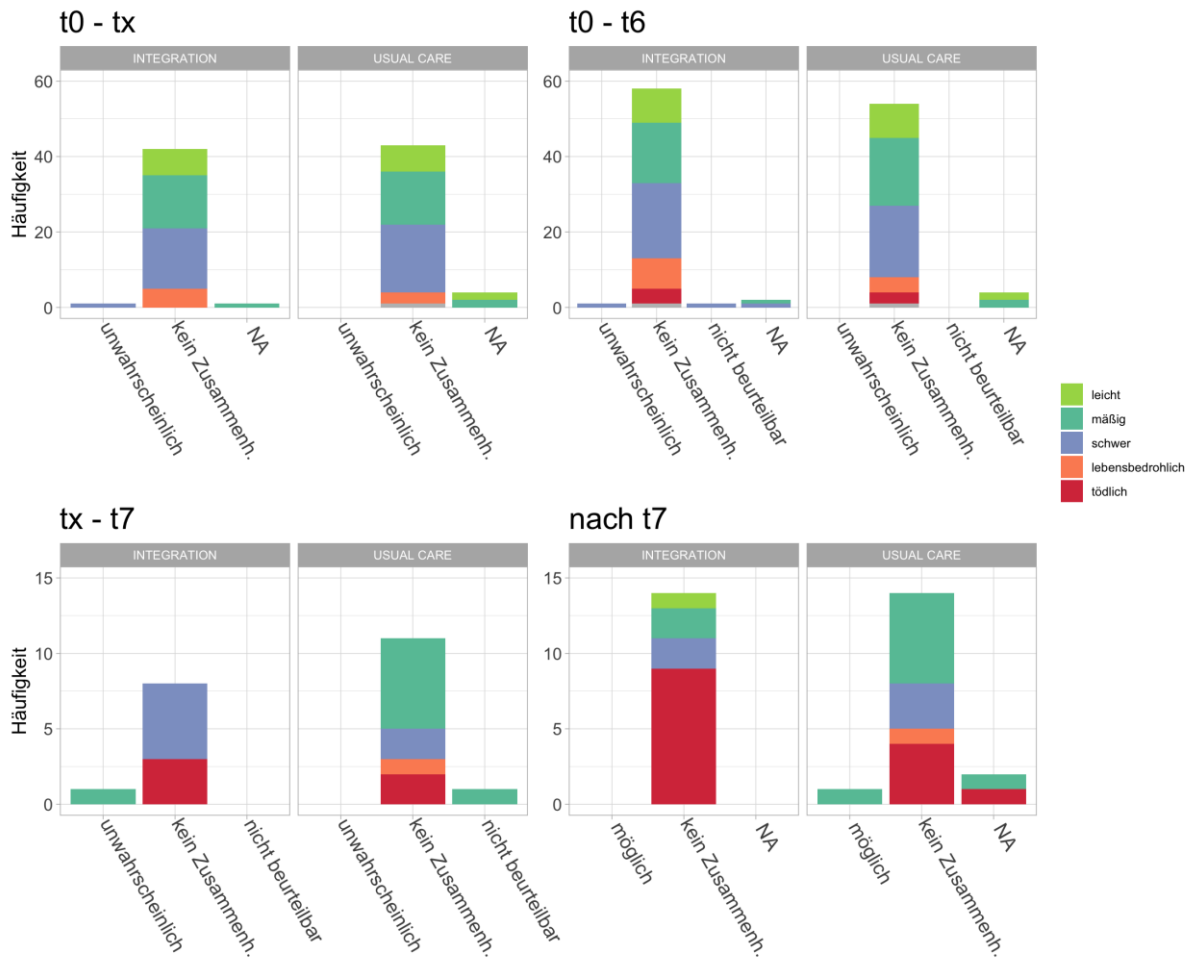


Abbildung 14: Beurteilung der schwerwiegenden Ereignisse hinsichtlich Therapiezusammenhang in verschiedenen Zeiträumen

3.3 Auswertung des Primären Endpunkts zu Tx

An beiden Messzeitpunkten t0 und tx ergaben sich aufgrund des Ausscheidens von Studienteilnehmenden unterschiedliche Fallzahlen mit variierender Vollständigkeit der insgesamt 12 Maxi-RoBa-Messungen (vgl. Tabelle 6 und Abbildung A1 in Anlage 1). Voraussetzung für die Bildung des RoBa-Scores war, dass für alle zwölf Einzelmessungen Ergebnisse vorlagen. Gemäß des Studienprotokolls wurden für den primären Endpunkt alle N=316 (168 INTEGRATION/ 148 Usual Care) Patient*innen zu tx hinsichtlich des RoBa-Scores verglichen. Als Sensitivitätsanalyse der Hauptanalyse flossen nur jene Patient*innen ein, bei denen alle RoBa-Assessments sowohl zum Zeitpunkt t0 als auch zum Zeitpunkt tx vollständig vorlagen (N=296, 159 INTEGRATION/ 137 Usual Care).

Die Hauptanalyse-Population war in beiden Gruppen zum Baseline Zeitpunkt vergleichbar. Die Analyse des kombinierten primären Endpunkts (Reduktion des Anteils von Patient*innen mit einem erhöhtem Versorgungsbedarf (RoBa Score ≥ 9) zum Ende der Primärtherapie (tx) ergab einen signifikanten Vorteil zugunsten der INTEGRATION Gruppe im Vergleich zur Usual Care Gruppe mit einer Risikoreduktion um 49% (RR=0,51, 95% CI 0,28-0,92; siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Häufigkeiten von Patient*innen mit vollständigem RoBa-Assessment zu t0 und tx

		Vollständig zu tx					
		INTEGRATION			Usual Care		
		Ja	Nein	Gesamt	Ja	Nein	Gesamt
Vollständig zu t0	Ja	159	52	211	137	66	203
	nein	9	8	17	11	12	23
	Gesamt	168	60	228	148	78	226

Bei einer Dauer des INTEGRATION-Programms von mindestens vier Monaten, beobachteten wir eine Reduktion des relativen Risikos um weitere 15 Prozentpunkte für die Bewegungstherapie alleine (RR = 0,36; 95%-CI: 0,15–0,76), 6 Prozentpunkte für die Ernährungstherapie alleine (RR = 0,45; 95%-CI: 0,24–0,85) und 17 Prozentpunkte für die kombinierte Intervention (Bewegungs- und Ernährungstherapie) (RR = 0,34; 95%-CI: 0,14–0,75) (vgl. Tabelle 7, Abbildung 15).

Reduzierte man das Kollektiv auf alle Patient*innen mit vollständigen RoBa-Assessments zu beiden Zeitpunkten (t0 und tx), änderten sich die vorgenannten Ergebnisse kaum (Abbildung A2 und Tabelle A3 in Anlage 1).

Tabelle 7: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score \geq 9) INTEGRATION vs. Usual Care. RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall.

Patient*innen (N=316)	RR	95% CI	P-value
RoBa zu tx	0,51	0,28-0,92	0,0235
RoBa zu tx; INTEGRATION (Bewegung) \geq 4 Monate	0,36	0,15-0,76	0,0054
RoBa zu tx; INTEGRATION (Ernährung) \geq 4 Monate	0,45	0,24-0,85	0,0123
RoBa zu tx; INTEGRATION (Bewegung & Ernährung) \geq 4 Monate	0,34	0,14-0,75	0,0047

Betrachtete man die Einzelparameter zu t0, beobachtete man einen geringen, nicht signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Usual Care (Abbildung 16, Tabelle A4 in Anlage 1). Für die Parameter BMI, Akzelerometrie und Spiroergometrie hatte die Usual Care Gruppe einen mehr als 5 Prozentpunkte höheren Anteil an Patient*innen mit erhöhtem Bedarf. Für alle anderen Parameter waren die Anteile der Patient*innen mit erhöhtem Bedarf sehr ähnlich.

Zu tx war für fast alle Parameter der Anteil der Patient*innen mit erhöhtem Bedarf in der Usual Care Gruppe höher als in der INTEGRATION-Gruppe. BMI, Akzelerometrie, Spiroergometrie und Einbeinstand zeigten eine Differenz von mehr als 12 Prozentpunkten. Beschränkte man sich in der INTEGRATION-Gruppe nur auf die Patient*innen, deren Bewegungs- und Ernährungsintervention mindestens 4 Monate lang erfolgte, war für alle Parameter außer Handgreifkraft und FACT/GOG-Ntx (kein Unterschied) der Anteil an Patient*innen mit einem erhöhten Bedarf in der Usual Care Gruppe um mindestens 4 Prozentpunkte höher. Insbesondere für die Parameter Spiroergometrie (19 Prozentpunkte), Akzelerometrie (16 Prozentpunkte) und Einbeinstand (14 Prozentpunkte) der Dimension Bewegungsstatus, BMI (12 Prozentpunkte) der Dimension Ernährungsstatus, sowie MFI-20 (12

Prozentpunkte), HADS (6 Prozentpunkte) und EORTC-QLQ C30 (8 Prozentpunkte) der Dimension Lebensqualität wurden die größten Unterschiede beobachtet (Abbildung 16, Tabelle A4 in Anlage 1).

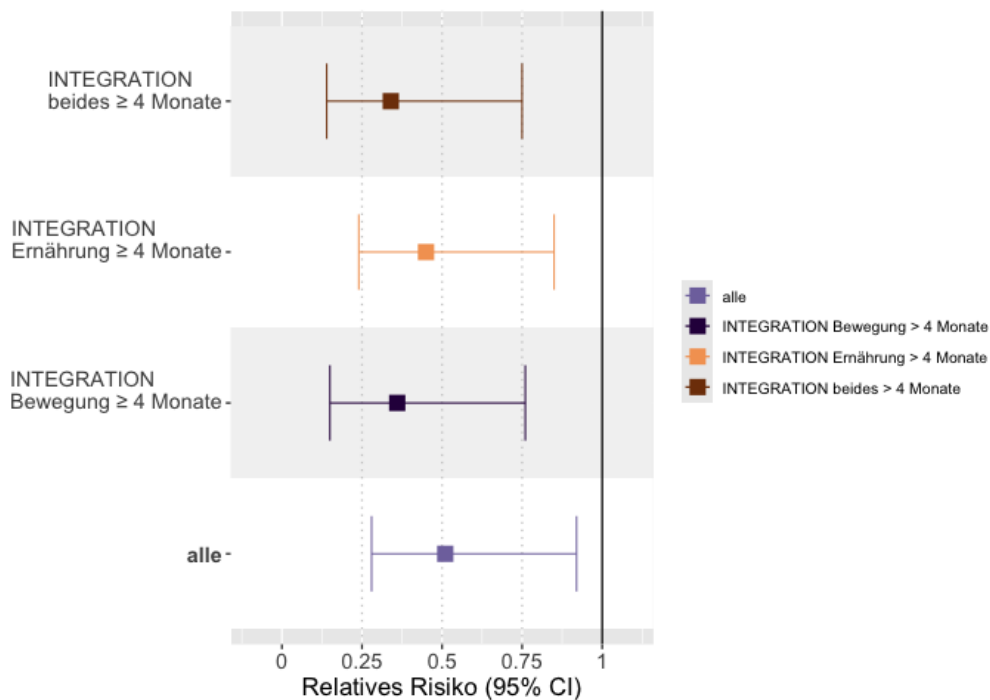


Abbildung 15: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) INTEGRATION vs. Usual Care. CI = Konfidenzintervall.

Stratifizierte Analysen nach Studienzentren wurden nicht durchgeführt, da die Rekrutierungszahlen sowie die onkologischen Schwerpunkte zwischen den einzelnen Studienzentren stark variierten und somit keine vergleichbare Basis für eine sinnvolle zentrumsspezifische Analyse gegeben war.

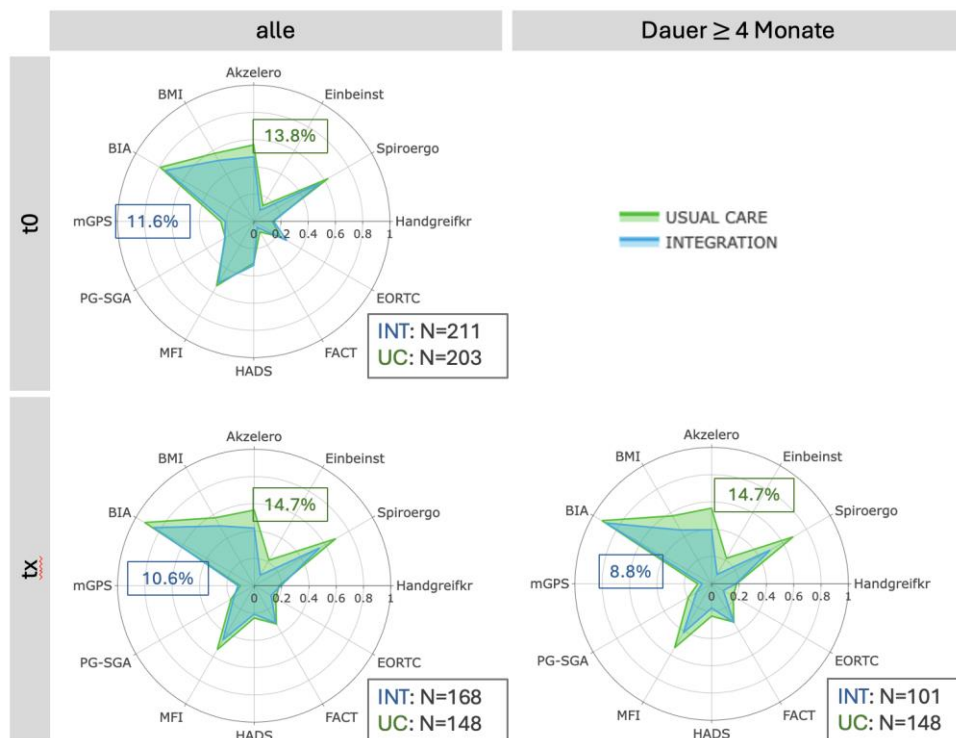


Abbildung 16: Anteil der Patient*innen mit erhöhtem Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) pro Einzelparameter. INTEGRATION vs. Usual Care. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care.

3.3.1 Stratifizierte Analysen nach Brustkrebs und Tumore des Verdauungstrakts

Die beiden häufigsten in der Studie vertretenen Tumorentitäten waren Brustkrebs (N=225) und Tumore des Verdauungstrakts (N=125), die stratifiziert ausgewertet wurden. Tumore des Verdauungstrakts wurden weiter unterschieden nach Organen, die den oberen (N=36) und den unteren (N=88) Verdauungstrakt betreffen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeiten der Krebsentitäten in beiden Behandlungsgruppen

	INTEGRAION (N=228)	Usual Care (N=226)
Brustdrüse	111 (48,7%)	114 (50,4%)
Verdauungsorgane	72 (31,6%)	53 (23,5%)
Oberer Verdauungstrakt	24 (10,5%)	12 (5,3%)
Ösophagus	11 (4,8%)	9 (4,0%)
Magen	13 (5,7%)	3 (1,3%)
Unterer Verdauungstrakt	48 (21,1%)	40 (17,7%)
Dünndarm	0 (0%)	1 (0,4%)
Pankreas	15 (6,6%)	15 (6,6%)
Leber/Gallengänge	3 (1,3%)	7 (3,1%)
Gallenwege	3 (1,3%)	1 (0,4%)
Kolon	19 (8,3%)	12 (5,3%)
Rektosigmoidaler Übergang	2 (0,9%)	0 (0%)
Rektum	5 (2,2%)	4 (1,8%)
Anus, Analkanal	1 (0,4%)	0 (0%)
sonstiges	0 (0%)	1 (0,4%)

Im Vergleich zur Gesamtanalyse zeigten sich bei Brustkrebspatientinnen und Patient*innen mit Tumoren des Verdauungstrakts eine noch stärkere Reduktion des Risikos eines erhöhten Bedarfs in der INTEGRATION-Gruppe (RR=0,49, 95% CI 0,19-1,19 bzw. RR=0,41, 95% CI 0,13-1,33). Aufgrund der geringeren Fallzahl waren diese Ergebnisse jedoch statistisch nicht signifikant. In Übereinstimmung mit der Gesamtanalyse verstärkte sich der Effekt in beiden Tumorgruppen deutlich, wenn das INTEGRATION-Programm über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten durchgeführt wurde - mit einer Risikoreduktion von jeweils 25 Prozentpunkten bei Brustkrebspatientinnen zudem signifikant (vgl. Abbildungen 17 und 18, Tabelle 9).

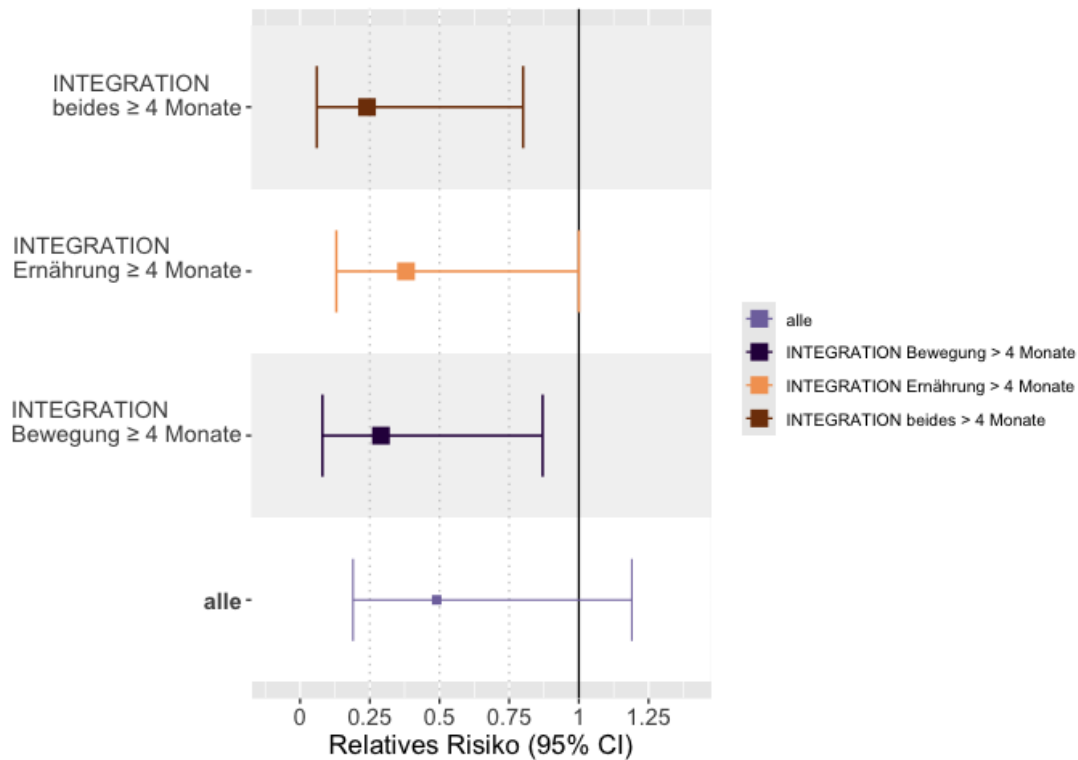


Abbildung 17: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) für Brustkrebspatientinnen INTEGRATION vs. Usual Care. CI = Konfidenzintervall.

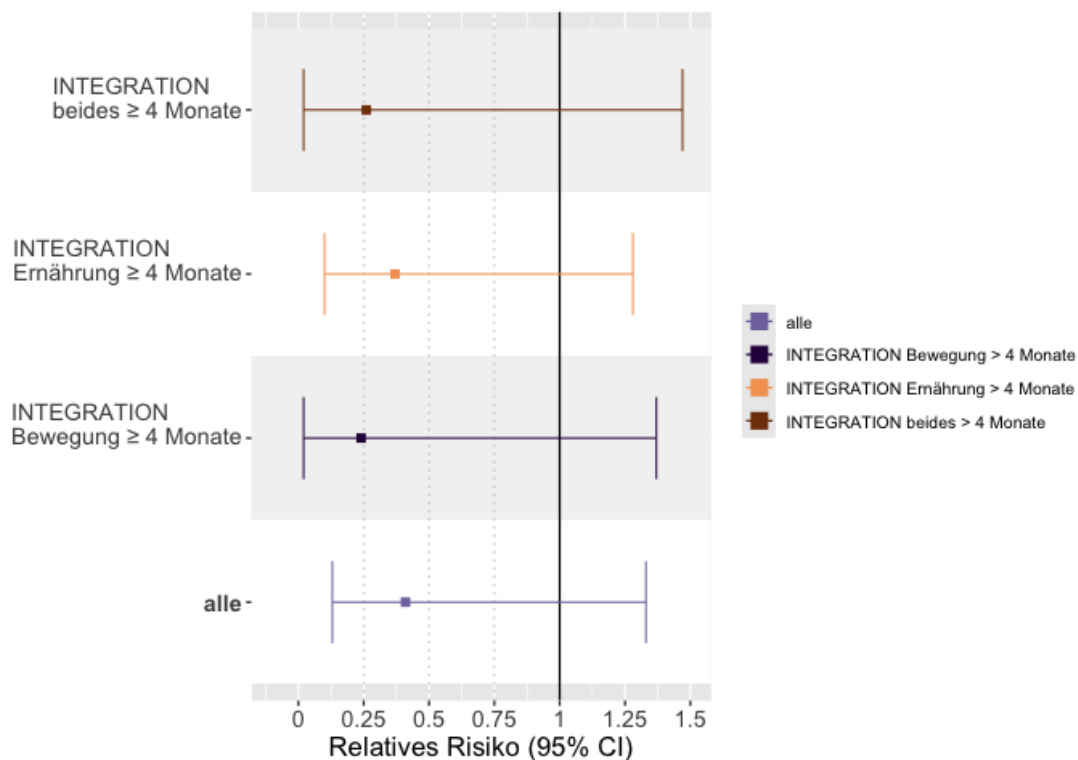


Abbildung 18: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) für Patient*innen mit Tumoren des Verdauungstrakts INTEGRATION vs. Usual Care. CI = Konfidenzintervall.

Tabelle 9: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) INTEGRATION vs. Usual Care bei Brustkrebspatientinnen und Patient*innen mit Tumoren des Verdauungstrakts. RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall.

Brustkrebspatientinnen (N=171)	RR	95% CI	P-Wert
RoBa zu tx	0,49	0,19-1,19	0,1032
RoBa zu tx; INTEGRATION (Bewegung) ≥ 4 Monate	0,29	0,08-0,87	0,0213
RoBa zu tx; INTEGRATION (Ernährung) ≥ 4 Monate	0,38	0,13-1,00	0,0338
RoBa zu tx; INTEGRATION (Bewegung & Ernährung) ≥ 4 Monate	0,24	0,06-0,80	0,0102
Patient*innen mit Tumoren des Verdauungstrakts (N=83)	RR	95% CI	P-Wert
RoBa zu tx	0,41	0,13-1,33	0,1074
RoBa zu tx; INTEGRATION (Bewegung) ≥ 4 Monate	0,24	0,02-1,37	0,0948
RoBa zu tx; INTEGRATION (Ernährung) ≥ 4 Monate	0,37	0,10-1,28	0,0938
RoBa zu tx; INTEGRATION (Bewegung & Ernährung) ≥ 4 Monate	0,26	0,02-1,47	0,1668

3.4 Sensitivitätsanalyse: Inanspruchnahme von Zusatzangeboten und Adhärenz

3.4.1 Bewertung der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten

Ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Inanspruchnahme strukturierter supportivmedizinischer Zusatzangebote während der Erstlinientherapie zeigte, dass 68,1% der Usual Care Gruppe begleitende Sport- und Bewegungsangebote nutzten, verglichen mit 45,2% in der Interventionsgruppe, die zusätzlich zum INTEGRATION-Programm weitere Sport- und Bewegungsangebote nutzten (Abbildung 19). Auch ernährungstherapeutische Zusatzangebote wurden in der Usual Care Gruppe häufiger wahrgenommen (41,6%) als in der Interventionsgruppe (20,2%) (vgl. Abbildung 19, Tabelle 10).

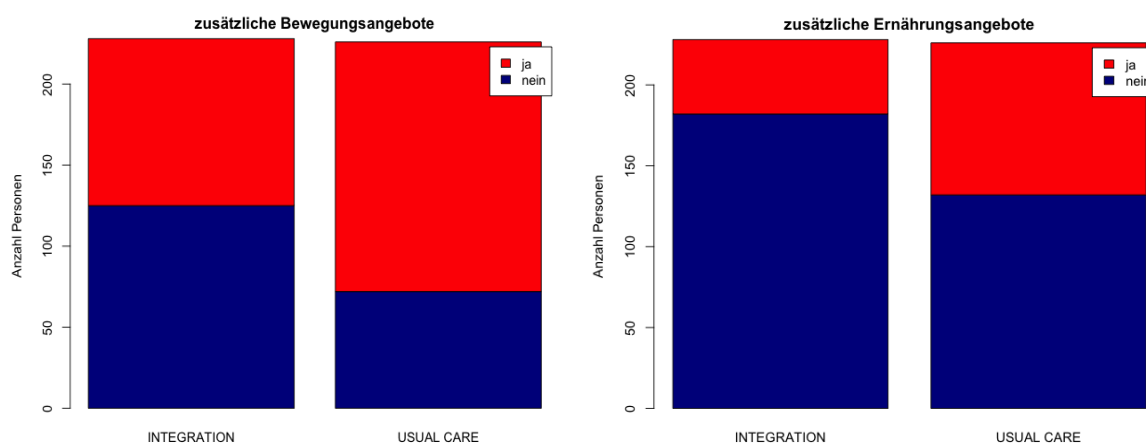


Abbildung 19: Inanspruchnahme strukturierter Zusatzangebote für Sport- und Bewegung sowie Ernährung

Die Zusatzangebote wurden in drei Kategorien unterteilt: standortspezifische, im medizinischen Umfeld angesiedelte sowie sonstige strukturierte Angebote. Erfasst wurde, wie viele dieser Zusatzangebote in den jeweils letzten vier Wochen genutzt wurden und wie viele Termine hier tatsächlich wahrgenommen wurden. Diese Informationen wurden zu den vierwöchigen Erhebungszeitpunkten (t0, t1, t2, t3, t4, t5, tx) erhoben, sodass sich über den gesamten Zeitraum der Erstlinientherapie hinweg die Anzahl wahrgenommener Termine pro Person und Angebotskategorie gut abschätzen ließ.

Tabelle 10: Anzahl der Personen, die strukturierte Zusatzangebote für Sport- und Bewegung bzw. Ernährung in Anspruch genommen haben. INTEGRATION vs. Usual Care.

	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert
Bewegungszusatzangebote bis tx			
Nein	125 (54,8%)	72 (31,9%)	<0,001
Ja	103 (45,2%)	154 (68,1%)	
Ernährungszusatzangebote bis tx			
nein	182 (79,8%)	132 (58,4%)	<0,001
ja	46 (20,2%)	94 (41,6%)	

Am häufigsten wurden zusätzliche strukturierte Sport- und Bewegungsangebote genutzt, insbesondere von der Usual Care Gruppe im medizinischen Umfeld: 25% der Patient*innen in dieser Gruppe nahmen mehr als 12 Termine wahr (75% Perzentil=12,8 Termine), während in

der Interventionsgruppe 75% keinerlei zusätzliche Bewegungstermine (75% Perzentil=0 Termine) in Anspruch genommen wurden (Tabelle 11, Abbildung 20). Ähnliches zeigte sich bei den ernährungstherapeutischen Zusatzangeboten: 25% der Usual Care Gruppe hatten mindestens einen Termin (75% Perzentil=1 Termin) wahrgenommen, während in der Interventionsgruppe 75% der Patient*innen keinen zusätzlichen Termin (75% Perzentil=0 Termine) wahrnahmen (Tabelle 11, Abbildung 21).

Tabelle 11: Anzahl wahrgenommener Termine von zusätzlichen Angeboten der strukturierten Sport- und Bewegungstherapie und Ernährungstherapie begleitend zur Erstlinientherapie. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care.

	standortspezif. Angebote		Angebote im med. Umfeld		sonst. (strukt.) Angebote		Gesamt	
	INT	UC	INT	UC	INT	UC	INT	UC
Anzahl Termine zusätzlicher strukturierter Sport- und Bewegungsangebote								
Median (25-75% Quant.)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,5 (0-12,8)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-3)	6 (0-17,5)
Min-Max	0-0	0-29	0-38	0-113	0-60	0-70	0-60	0-113
Anzahl Termine zusätzlicher Ernährungstherapieangebote								
Median (25-75% Quant.)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)
Min-Max	0-0	0-6	0-10	0-8	0-1	0-9	0-11	0-9

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

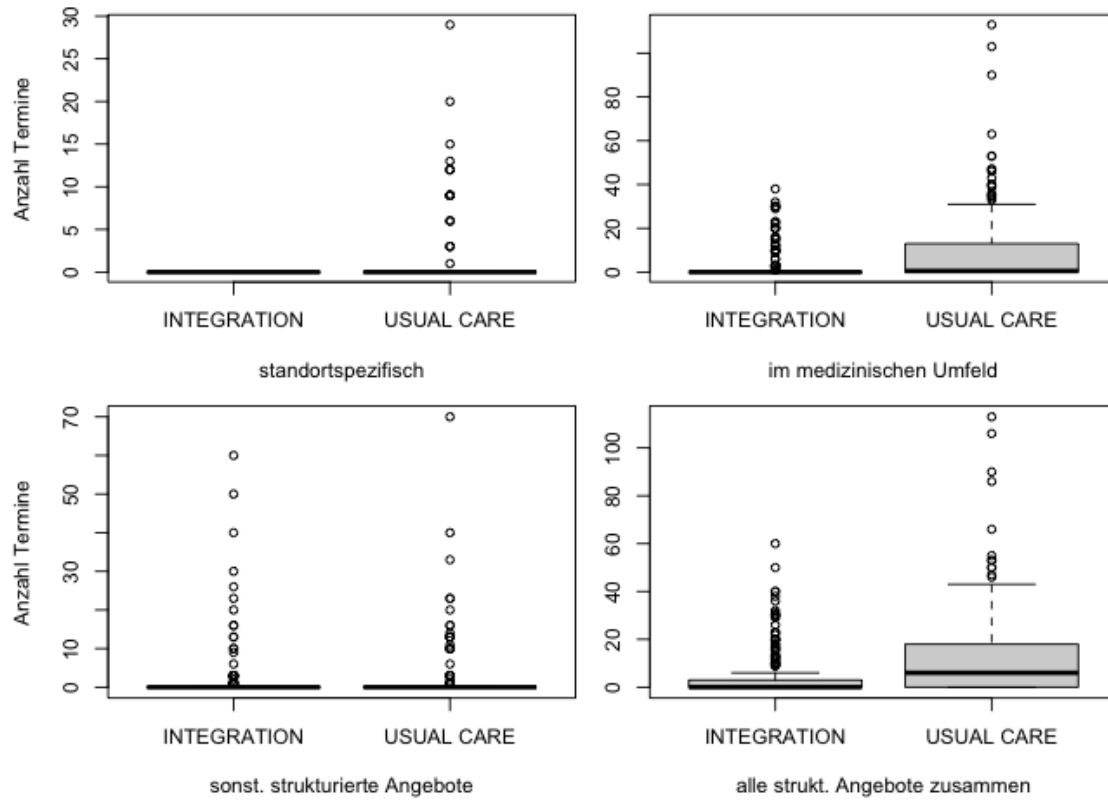


Abbildung 20: Anzahl Termine zusätzlicher Sport- und Bewegungsangebote

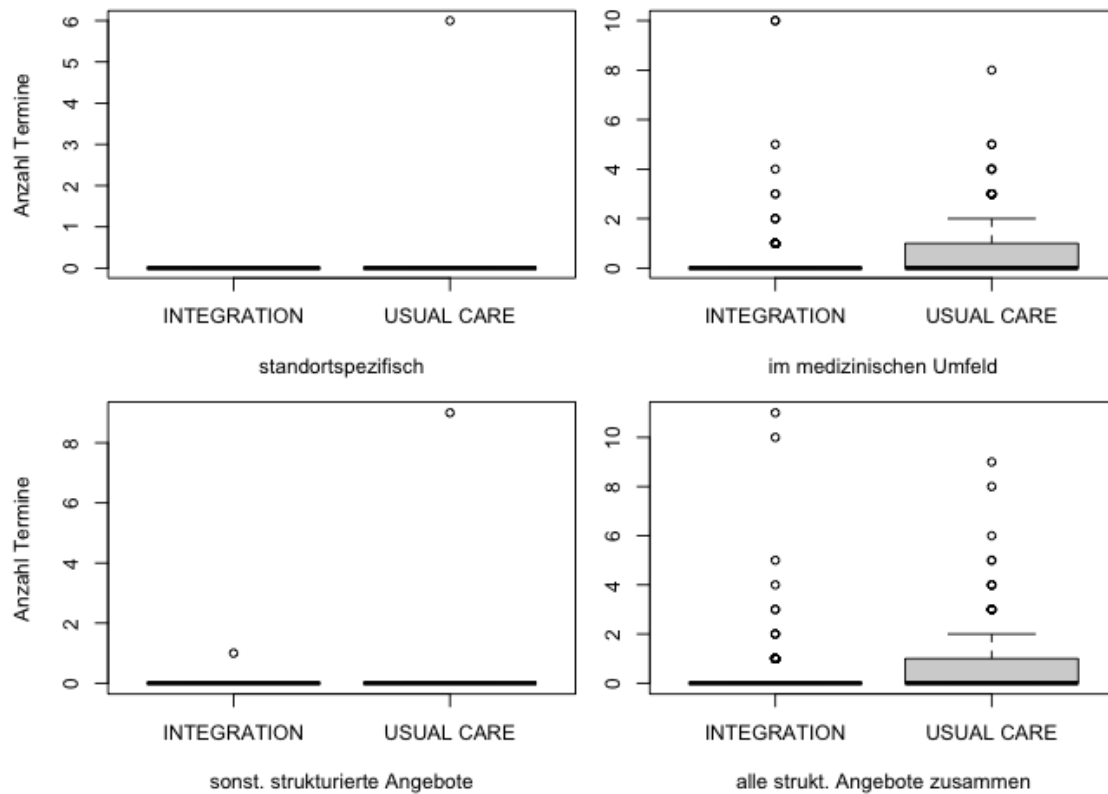


Abbildung 21: Anzahl Termine zusätzlicher Ernährungstherapieangebote getrennt nach Kategorie und insgesamt

Es zeigte sich ein deutlicher Einfluss zusätzlich wahrgenommener strukturierter Bewegungsangebote im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des primären Endpunkts „erhöhter Bedarf“ (RoBa-Score ≥ 9) zum Zeitpunkt tx. Im Gegensatz dazu zeigte die Nutzung zusätzlicher Ernährungsberatungsangebote keinen signifikanten Effekt. Interessanterweise wirkte sich die kombinierte Inanspruchnahme von Bewegungs- und Ernährungstherapieangeboten weniger stark aus als die alleinige Nutzung zusätzlicher Bewegungsangebote. In allen statistischen Modellen (Tabelle 12, Abbildung 22) zeigte die Inanspruchnahme zusätzlicher strukturierter Bewegungsangebote (ja/nein) eine signifikante Risikoreduktion von etwa 60 %. Dieser Effekt war maßgeblich abhängig von der kumulierten Anzahl der wahrgenommenen Termine: Pro zusätzlichem Termin ergab sich eine Risikominderung von rund 3 % (Tabelle A5 in Anlage 1).

Tabelle 12: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Behandlungseffekts INTEGRATION vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu tx, adjustiert um den Effekt der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten sowie Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.

Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT vs. UC	0,51	0,29-0,89	0,018	313,9	321,5	0,584
m2:	INT vs. UC	0,37	0,2-0,68	0,001	305,2	316,5	0,628
m2:	BW-Zusatzangebot:ja	0,36	0,2-0,67	0,001			
m3:	INT vs. UC	0,36	0,19-0,68	0,002	307,2	322,2	0,624
m3:	BW-Zusatzangebot:ja	0,36	0,2-0,67	0,001			
m3:	ERN-Zusatzangebot:ja	0,99	0,53-1,83	0,963			
m4:	INT vs. UC	0,38	0,2-0,71	0,002	306,0	324,8	0,633
m4:	BW-Zusatzangebot:ja	0,36	0,19-0,66	0,001			
m4:	ERN-Zusatzangebot:ja	1,02	0,55-1,91	0,95			
m4:	männlich vs. weiblich	1,02	0,53-1,96	0,964			
m5:	INT vs. UC	0,37	0,19-0,69	0,002	306,2	328,7	0,651
m5:	BW-Zusatzangebot:ja	0,37	0,2-0,68	0,002			
m5:	ERN-Zusatzangebot:ja	1,02	0,54-1,91	0,953			
m5:	männlich vs. weiblich	0,90	0,45-1,78	0,758			
m5:	Alter	1,02	0,99-1,04	0,178			
m6:	INT vs. UC	0,41	0,22-0,75	0,004	311,0	322,3	0,616
m6:	beide Zusatzangebote:ja	0,48	0,25-0,91	0,025			
m7:	INT vs. UC	0,42	0,23-0,77	0,005	310,0	325,0	0,620
m7:	beide Zusatzangebote:ja	0,47	0,25-0,9	0,023			
m7:	männlich vs. weiblich	1,11	0,59-2,11	0,746			
m8:	INT vs. UC	0,40	0,22-0,75	0,004	309,6	328,4	0,630
m8:	beide Zusatzangebote:ja	0,48	0,25-0,91	0,025			
m8:	männlich vs. weiblich	0,96	0,49-1,88	0,912			
m8:	Alter	1,02	0,99-1,05	0,128			

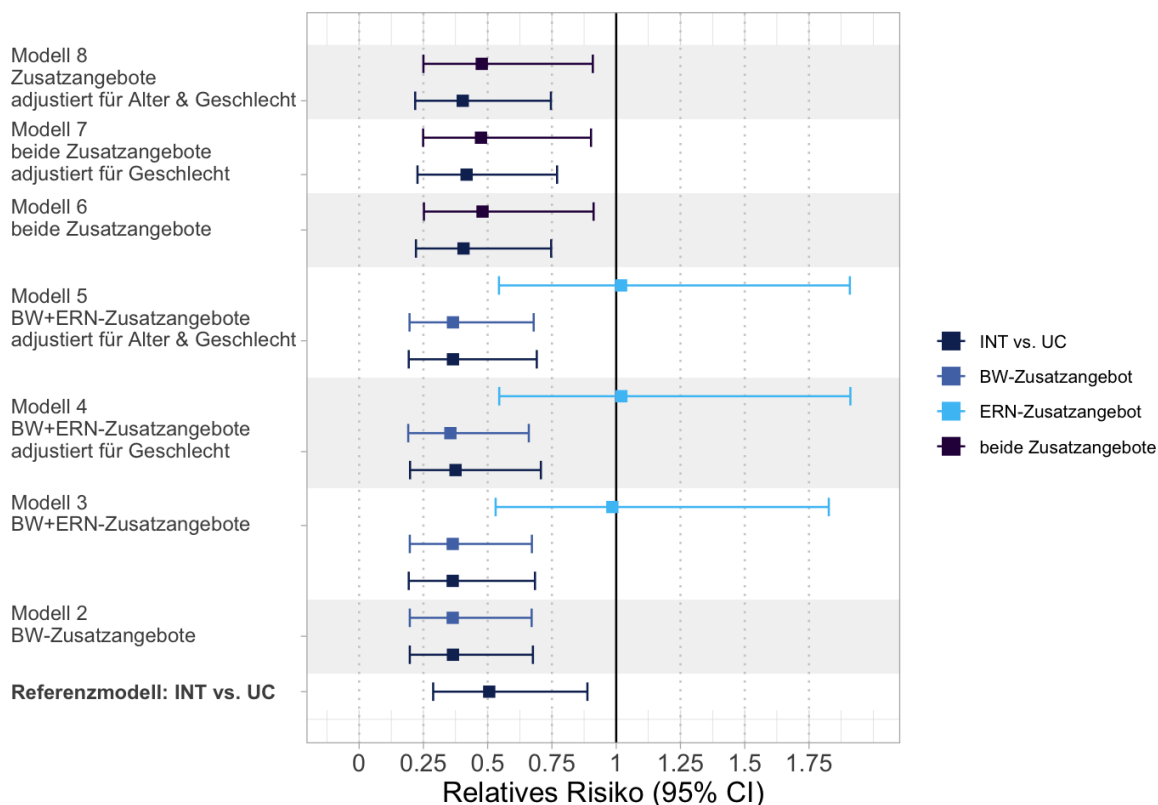


Abbildung 22: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zu tx adjustiert für Inanspruchnahme von bewegungs- und ernährungstherapeutischen Zusatzangeboten im Vergleich zur Behandlungsgruppe INTEGRATION vs. Usual Care. Adhärenz-Bewertung im Rahmen des INTEGRATION-Programms. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, beide=Bewegungs- und Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care, CI = Konfidenzintervall.

3.4.2 Bewertung der Adhärenz

Von den 228 Teilnehmenden der INTEGRATION-Studie waren 110 (48,2 %) adhären in Bezug auf die Bewegungstherapie und 164 (71,9 %) in Bezug auf die Ernährungstherapie, das heißt, sie nahmen an mindestens 65 % der gemäß Protokoll geplanten Termine teil. Insgesamt waren 54,2 % der Teilnehmenden gegenüber beiden Begleittherapien adhären. 10 % waren vollständig inadhären, während 35,8 % teilweise adhären waren – das heißt, sie hielten sich zumindest an eine der beiden Therapien, überwiegend an die Ernährungstherapie. Für die Auswertung wurden die Kategorien "inadhären" und "teilweise adhären" gemeinsam der Kategorie "inadhären" zugeordnet.

Patientinnen und Patienten, die gegenüber der Bewegungstherapie adhären waren, wiesen in allen statistischen Modellen zum Zeitpunkt tx ein signifikant um etwa 65 % reduziertes Risiko für einen erhöhten Versorgungsbedarf (RoBa-Score ≥ 9) auf (Tabelle 13, Abbildung 23). Auch die Adhärenz gegenüber der Ernährungstherapie war mit einer signifikanten Risikoreduktion von etwa 55 % in allen statistischen Modellen zum Zeitpunkt tx assoziiert. Bei gleichzeitiger Adhärenz mit beiden Begleittherapien – Bewegung und Ernährung – gemäß des INTEGRATION-Programms zeigte sich ebenfalls in allen statistischen Modellen eine signifikante Risikoreduktion von etwa 66 % zum Zeitpunkt tx.

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

Tabelle 13: Genestete Regressionsmodelle zur Schätzung des Adhärenz Effekts in der INTEGRATION Gruppe vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu tx, adjustiert um Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, INT.inadhärent=INTEGRATION $<65\%$ aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.

Bewegungstherapie							
Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT.inadhärent vs. UC	0,77	0,38-1,53	0,4491	313,1	324,3	0,607
m1:	INT.adhärenz vs. UC	0,35	0,17-0,72	0,0046			
m2:	INT.inadhärent vs. UC	0,78	0,39-1,58	0,4931	312,3	327,3	0,61
m2:	INT.adhärenz vs. UC	0,36	0,17-0,75	0,0064			
m2:	männlich vs. weiblich	1,03	0,54-1,96	0,9216			
m3:	INT.inadhärent vs. UC	0,76	0,38-1,53	0,4397	311,8	330,6	0,636
m3:	INT.adhärenz vs. UC	0,34	0,16-0,71	0,0043			
m3:	männlich vs. weiblich	0,89	0,46-1,74	0,7342			
m3:	Alter	1,02	1,00-1,05	0,1156			
Ernährungstherapie							
Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT.inadhärent vs. UC	0,97	0,33-2,83	0,9482	314,3	325,6	0,595
m1:	INT.adhärenz vs. UC	0,45	0,25-0,82	0,0094			
m2:	INT.inadhärent vs. UC	0,98	0,33-2,90	0,9765	313,5	328,5	0,595
m2:	INT.adhärenz vs. UC	0,47	0,26-0,85	0,0131			
m2:	männlich vs. Weiblich	1,1	0,58-2,07	0,7782			
m3:	INT.inadhärent vs. UC	0,95	0,32-2,80	0,9224	313	331,8	0,627
m3:	INT.adhärenz vs. UC	0,45	0,24-0,82	0,0092			
m3:	männlich vs. weiblich	0,95	0,49-1,84	0,8711			
m3:	Alter	1,02	1,00-1,05	0,1178			
INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie)							
Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT.inadhärent vs. UC	0,75	0,38-1,47	0,402	312,7	324	0,606
m1:	INT.adhärenz vs. UC	0,34	0,16-0,72	0,005			
m2:	INT.inadhärent vs. UC	0,77	0,39-1,52	0,4461	312	327	0,609
m2:	INT.adhärenz vs. UC	0,35	0,16-0,75	0,0068			
m2:	männlich vs. weiblich	1,02	0,54-1,95	0,9421			
m3:	INT.inadhärent vs. UC	0,75	0,38-1,48	0,3989	311,3	330	0,637
m3:	INT.adhärenz vs. UC	0,33	0,15-0,71	0,0046			
m3:	männlich vs. weiblich	0,87	0,45-1,71	0,6957			
m3:	Alter	1,02	1,00-1,05	0,105			

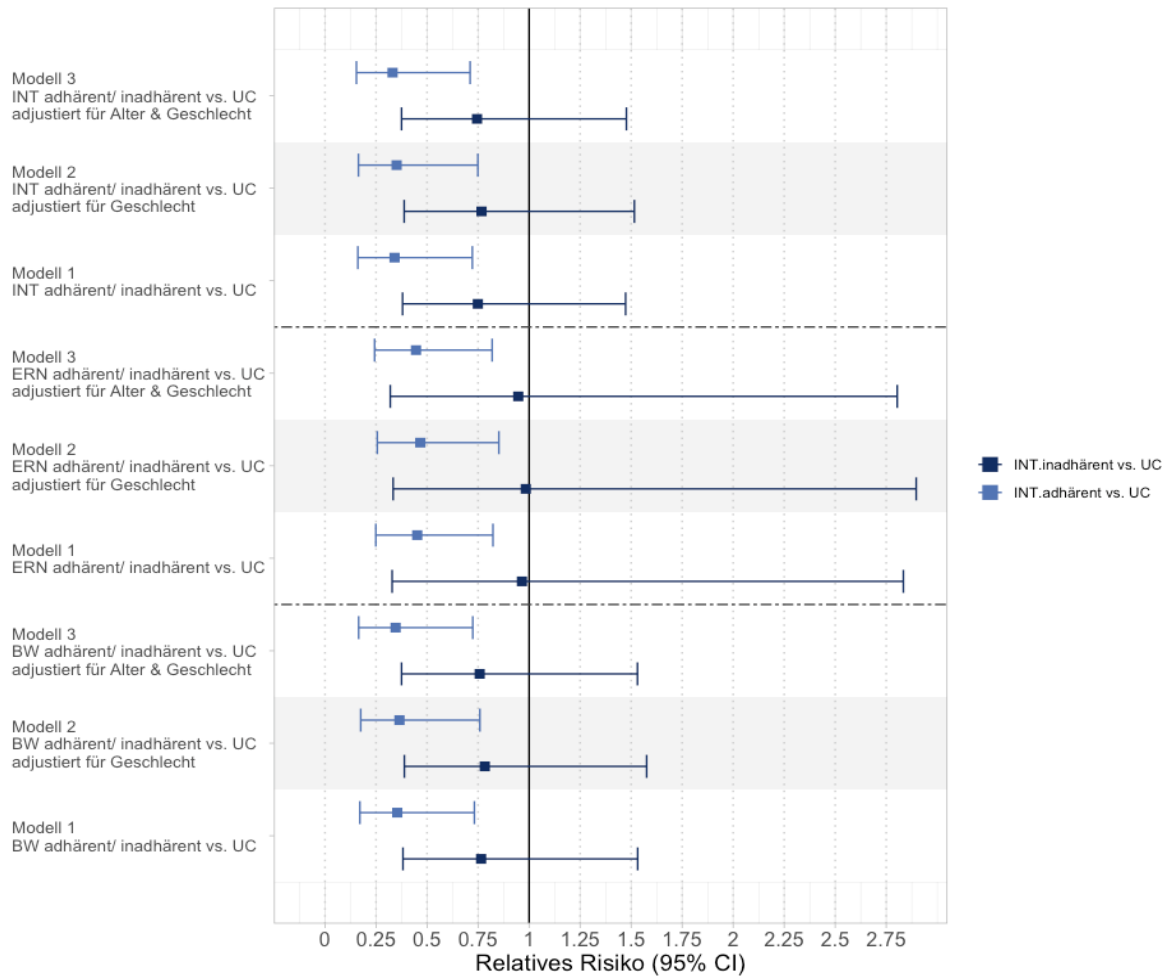


Abbildung 23: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zu tx für Patient*innen der INTEGRATION Gruppe, die $\geq 65\%$ (adhärent) bzw. $<65\%$ (inadhärent) ihrer Termine wahrgenommen haben im Vergleich zur Usual Care Gruppe. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care, CI = Konfidenzintervall.

3.4.3 Kombinierte Analyse der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten und der Compliance zum INTEGRATION-Programm

Die Patientinnen und Patienten ließen sich anhand ihres Verhaltens gegenüber den Begleittherapien in vier Gruppen einteilen:

- Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten (gemäß Studienprotokoll) (**UC-**),
- Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten (**UC+**),
- INTEGRATION-Gruppe mit geringer Adhärenz (**INT.inadhärent**),
- INTEGRATION-Gruppe mit hoher Adhärenz (**INT.adhärent**).

Verglichen mit der Usual-Care-Gruppe ohne Inanspruchnahme zusätzlicher Angebote (UC-) zeigten alle anderen Patientengruppen zum Zeitpunkt tx eine signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit für einen erhöhten Versorgungsbedarf. Wenn man nur die Bewegungstherapie betrachtete, betragen die geschätzten Risikoreduktionen für einen erhöhten Versorgungsbedarf etwa 75 % für die inadhärente INTEGRATION-Gruppe, 80 % für die Usual-Care-Gruppe mit Zusatzangeboten (UC+) und 89 % für die adhärente INTEGRATION-

Gruppe. Diese Effektschätzer waren über alle Modellvarianten hinweg stabil (Abbildung 24, Tabelle 14).

Betrachtete man nur die Ernährungstherapie, reduzierte sich für die adhärenz INTEGRATION-Gruppe in allen Modellen das Risiko signifikant um ca. 52%. Für alle anderen Subgruppen konnte statistisch kein risikoreduzierender Effekt nachgewiesen werden (Tabelle 14, Abbildung 24). Wurden beide Supportivtherapien des INTEGRATION-Programms gemeinsam betrachtet, zeigte sich im Vergleich zur INTEGRATION-Bewegungstherapie ein abgeschwächter Effekt für die inadhärente INTEGRATION-Gruppe vs. UC- sowie ein vergleichbarer Effekt für die adhärenz INTEGRATION-Gruppe vs. UC- allerdings mit breiteren Konfidenzintervallen.

Tabelle 14: Genestete Regressionsmodelle zum Vergleich der drei Gruppen - Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INTEGRATION mit geringer Adhärenz und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, bezüglich des primären Endpunkts "erhöhter Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zum Zeitpunkt tx, adjustiert für Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC-=Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INT.inadhärent=INTEGRATION <65% aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.

Bewegungstherapie							
INT.inadhärent N=67, INT.adhärenz N=101, UC+ N=127, UC- N=21							
Modell	Einflussvariable	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	UC+ vs. UC-	0,19	0,08-0,43	0,0001	299,1	314,1	0,665
m1:	INT.inadhärent vs. UC-	0,24	0,10-0,57	0,0015			
m1:	INT.adhärenz vs. UC-	0,11	0,04-0,27	<0,0001			
m2:	UC+ vs. UC-	0,18	0,08-0,41	0,0001	297,5	316,2	0,668
m2:	INT.inadhärent vs. UC-	0,23	0,10-0,57	0,0015			
m2:	INT.adhärenz vs. UC-	0,11	0,04-0,27	<0,0001			
m2:	männlich vs. weiblich	0,88	0,45-1,74	0,7160			
m3:	UC+ vs. UC-	0,18	0,08-0,43	0,0001	297,7	320,2	0,688
m3:	INT.inadhärent vs. UC-	0,23	0,10-0,58	0,0015			
m3:	INT.adhärenz vs. UC-	0,10	0,04-0,27	<0,0001			
m3:	männlich vs. weiblich	0,78	0,38-1,57	0,4821			
m3:	Alter	1,02	0,99-1,05	0,1917			
Ernährungstherapie							
INT.inadhärent N=12, INT.adhärenz N=116, UC+ N=127, UC- N=21							
Modell	Einflussvariable	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	UC+ vs. UC-	1,08	0,52-2,26	0,8383	316,3	331,3	0,597
m1:	INT.inadhärent vs. UC-	1,00	0,32-3,10	1,0000			
m1:	INT.adhärenz vs. UC-	0,47	0,24-0,94	0,0318			
m2:	UC+ vs. UC-	1,12	0,53-2,38	0,7618	315,4	334,2	0,597
m2:	INT.inadhärent vs. UC-	1,04	0,33-3,25	0,9457			
m2:	INT.adhärenz vs. UC-	0,49	0,25-0,99	0,0472			

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

m2:	männlich vs. weiblich	1,08	0,57-2,06	0,8106			
m3:	UC+ vs. UC-	1,17	0,55-2,49	0,6896	314,8	337,4	0,630
m3:	INT.inadhärent vs. UC-	1,02	0,32-3,20	0,9738			
m3:	INT.adhärenent vs. UC-	0,48	0,24-0,97	0,0401			
m3:	männlich vs. weiblich	0,93	0,47-1,82	0,8273			
m3:	Alter	1,02	1,00-1,05	0,1131			
INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie)							
INT.inadhärent N=73, INT.adhärenent N=95, UC+ N=127, UC- N=21							
Modell	Einflussvariable	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	UC+ vs. UC-	0,25	0,09-0,64	0,0040	306,6	321,6	0,632
m1:	INT.inadhärent vs. UC-	0,24	0,08-0,66	0,0058			
m1:	INT.adhärenent vs. UC-	0,11	0,04-0,31	<0,0001			
m2:	UC+ vs. UC-	0,24	0,09-0,62	0,0032	305,4	324,2	0,623
m2:	INT.inadhärent vs. UC-	0,24	0,08-0,66	0,0058			
m2:	INT.adhärenent vs. UC-	0,11	0,04-0,32	0,0001			
m2:	männlich vs. weiblich	0,98	0,51-1,89	0,9501			
m3:	UC+ vs. UC-	0,25	0,09-0,65	0,0044	305,3	327,8	0,664
m3:	INT.inadhärent vs. UC-	0,24	0,08-0,67	0,0062			
m3:	INT.adhärenent vs. UC-	0,10	0,04-0,31	0,0001			
m3:	männlich vs. weiblich	0,85	0,43-1,69	0,6422			
m3:	Alter	1,02	0,99-1,05	0,1466			

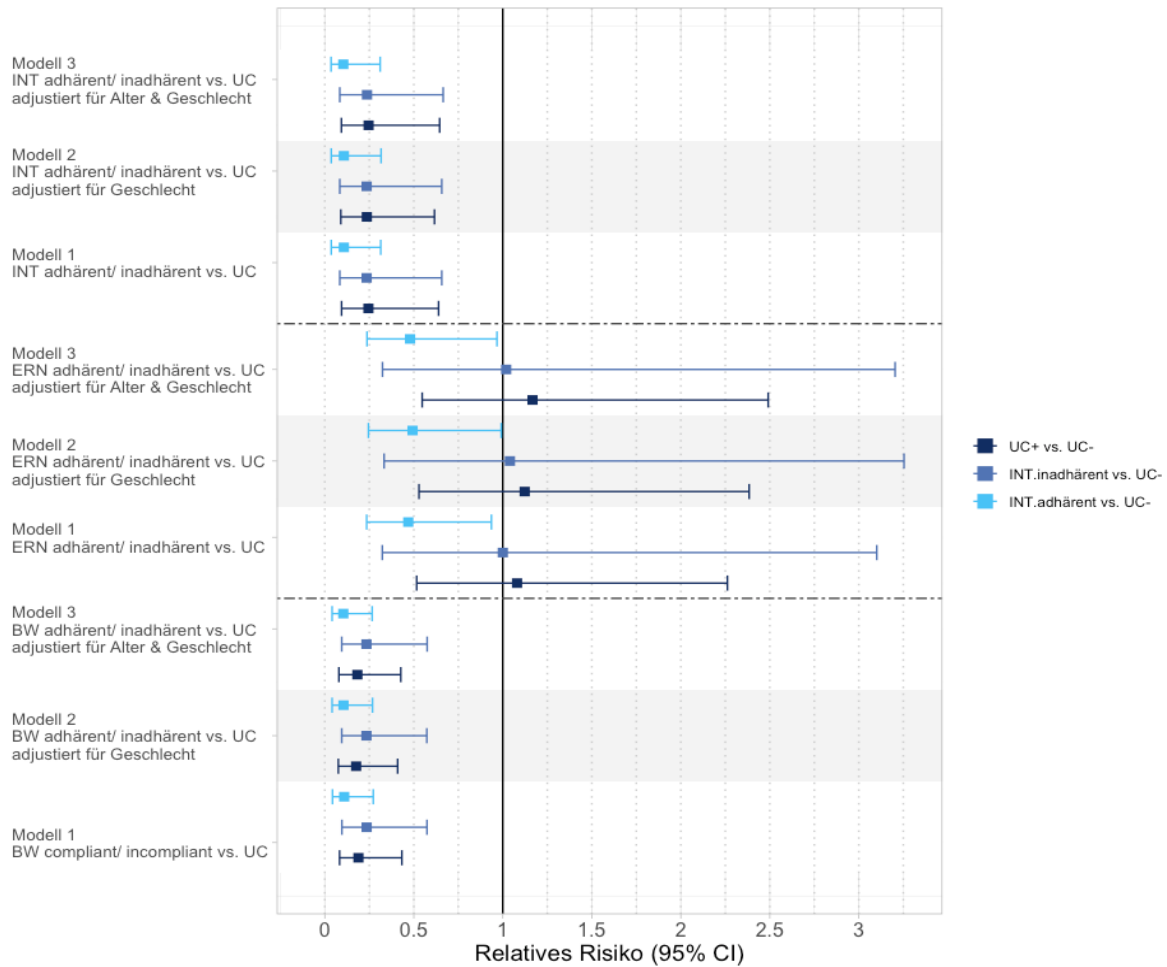


Abbildung 24: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zum Zeitpunkt tx der drei Gruppen - Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INTEGRATION mit geringer Adhärenz und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten. INT=INTEGRATION, UC-=Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INT.inadhärent=INTEGRATION $< 65\%$ aller Termine wahrgenommen, INT.adhären=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, CI=Konfidenzintervall.

3.5 Evaluation der nachhaltigen Effekte des INTEGRATION-Programms zum Primären Endpunkt „erhöhter Bedarf“ (RoBa Score ≥ 9) zu t7

Ein positiver Langzeiteffekt mit einer Risikoreduktion von über 50% nach einer sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit zeigte sich für die Inanspruchnahme strukturierter bewegungstherapeutischer Zusatzangebote parallel zur Supportivtherapie. Für ernährungstherapeutische Zusatzangebote hingegen konnte kein vergleichbarer Effekt festgestellt werden (Tabelle 15, Abbildung 25).

Ein signifikanter Effekt des INTEGRATION-Programms im Vergleich zu Usual Care ließ sich zum Messzeitpunkt t7 in keinem der verwendeten statistischen Modelle nachweisen. Auch in den Subgruppen mit hoher Adhärenz ($\geq 65\%$ der Termine wahrgenommen) zeigte sich lediglich ein tendenzieller, jedoch statistisch nicht signifikanter risikoreduzierender Effekt - unabhängig davon, ob die Bewegungstherapie, die Ernährungstherapie oder das gesamte INTEGRATION-

Programm betrachtet wurde (vgl. Tabelle 16, Abbildung 26). Vergleich man ausschließlich die geschätzten relativen Risiken innerhalb der INTEGRATION-Gruppe mit hoher Therapietreue, zeigte sich der stärkste nominale Effekt sowie die engsten Konfidenzintervalle für das gesamte INTEGRATION-Programm (Tabelle 16, Abbildung 26).

Tabelle 15: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Behandlungseffekts INTEGRATION vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu t7, adjustiert um den Effekt der Inanspruchnahme von Zusatzangeboten sowie Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve

Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT vs. UC	0,74	0,36-1,51	0,408	211,0	218,2	0,538
m2:	INT vs. UC	0,56	0,26-1,21	0,142	208,8	219,5	0,597
m2:	BW-Zusatzangebot:ja	0,44	0,20-0,96	0,039			
m3:	INT vs. UC	0,57	0,25-1,27	0,170	210,7	225,1	0,596
m3:	BW-Zusatzangebot:ja	0,44	0,20-0,96	0,039			
m3:	ERN-Zusatzangebot:ja	1,05	0,47-2,35	0,907			
m4:	INT vs. UC	0,63	0,28-1,44	0,277	207,7	225,6	0,600
m4:	BW-Zusatzangebot:ja	0,44	0,20-0,95	0,038			
m4:	ERN-Zusatzangebot:ja	1,10	0,48-2,49	0,829			
m4:	männlich vs. weiblich	1,46	0,64-3,33	0,374			
m5:	INT vs. UC	0,57	0,25-1,31	0,186	199,2	220,7	0,718
m5:	BW-Zusatzangebot:ja	0,49	0,22-1,08	0,077			
m5:	ERN-Zusatzangebot:ja	1,04	0,46-2,38	0,92			
m5:	männlich vs. weiblich	0,95	0,39-2,31	0,917			
m5:	Alter	1,06	1,02-1,10	0,002			
m6:	INT vs. UC	0,65	0,30-1,42	0,279	212,3	223,1	0,553
m6:	beide Zusatzangebote:ja	0,69	0,30-1,60	0,388			
m7:	INT vs. UC	0,71	0,32-1,57	0,399	209,2	223,6	0,566
m7:	beide Zusatzangebote:ja	0,68	0,29-1,58	0,371			
m7:	männlich vs. weiblich	1,56	0,69-3,51	0,282			
m8:	INT vs. UC	0,63	0,28-1,40	0,252	199,6	217,5	0,702
m8:	beide Zusatzangebote:ja	0,69	0,29-1,62	0,395			
m8:	männlich vs. weiblich	0,99	0,41-2,36	0,974			
m8:	Alter	1,06	1,02-1,10	0,001			

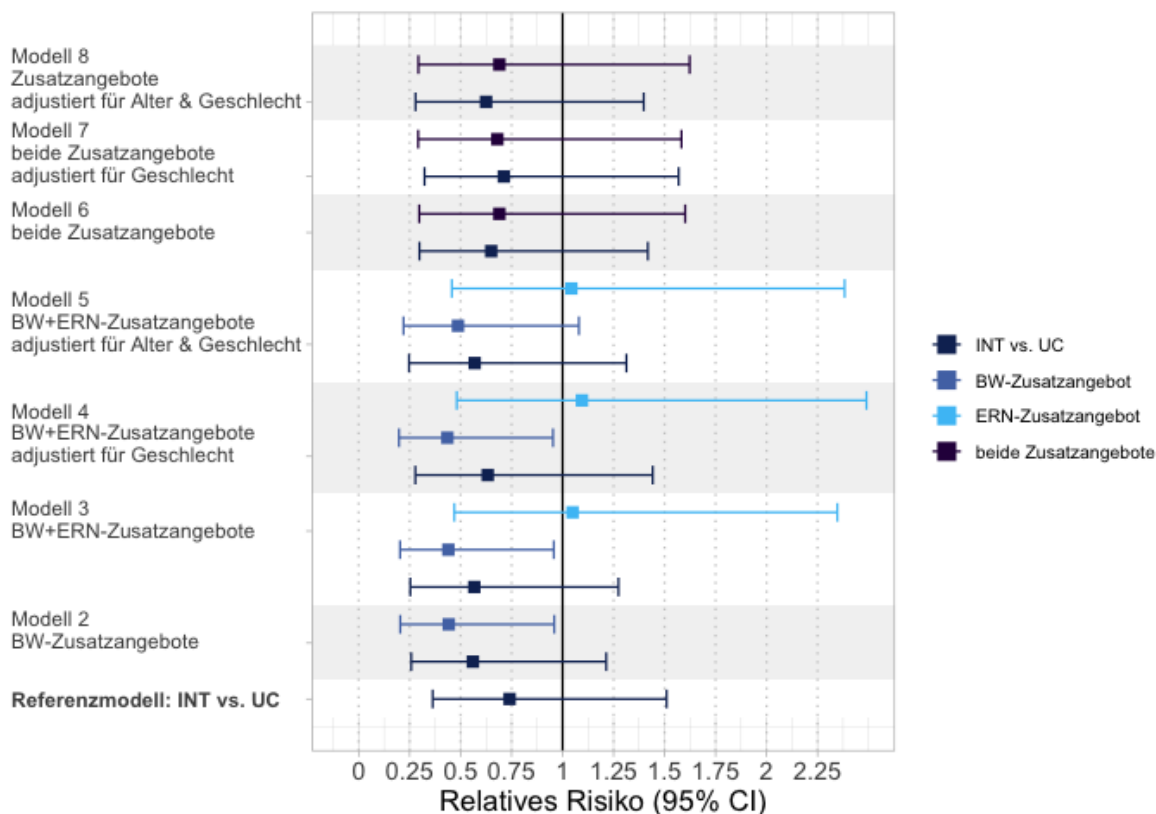


Abbildung 25: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zum Zeitpunkt t7 adjustiert für Inanspruchnahme von bewegungs- und ernährungstherapeutischen Zusatzangeboten im Vergleich zur Behandlungsgruppe INTEGRATION vs. Usual Care. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch, CI=Konfidenzintervall.

Tabelle 16: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Adhärenz Effekts in der INTEGRATION Gruppe vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu t7, adjustiert um Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, INT.inadhärent=INTEGRATION <65% aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve

Bewegungstherapie							
Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT.inadhärent vs. UC	1,22	0,53-2,82	0,6413	209,5	220,3	0,592
m1:	INT.adhärenz vs. UC	0,45	0,17-1,17	0,1013			
m2:	INT.inadhärent vs. UC	1,28	0,55-2,99	0,5679	207,0	221,4	0,613
m2:	INT.adhärenz vs. UC	0,50	0,19-1,33	0,1634			
m2:	männlich vs. weiblich	1,41	0,62-3,18	0,4137			
m3:	INT.inadhärent vs. UC	1,20	0,5-2,87	0,6857	196,5	214,4	0,722
m3:	INT.adhärenz vs. UC	0,40	0,15-1,11	0,0774			
m3:	männlich vs. weiblich	0,89	0,37-2,13	0,7879			
m3:	Alter	1,07	1,03-1,11	0,0009			
Ernährungstherapie							
Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

m1:	INT.inadhärent vs. UC	1,01	0,27-3,79	0,9854	212,8	223,5	0,544
m1:	INT.adhärenent vs. UC	0,70	0,33-1,48	0,3482			
m2:	INT.inadhärent vs. UC	1,03	0,27-3,88	0,9696	209,9	224,2	0,559
m2:	INT.adhärenent vs. UC	0,77	0,36-1,67	0,5136			
m2:	männlich vs. Weiblich	1,54	0,68-3,47	0,3028			
m3:	INT.inadhärent vs. UC	0,88	0,23-3,43	0,8513	200,2	218,1	0,695
m3:	INT.adhärenent vs. UC	0,67	0,3-1,48	0,3242			
m3:	männlich vs. weiblich	0,98	0,41-2,34	0,9596			
m3:	Alter	1,06	1,02-1,1	0,0013			
Modell	Einflussvariablen	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT.inadhärent vs. UC	1,24	0,55-2,79	0,6079	208,6	219,4	0,599
m1:	INT.adhärenent vs. UC	0,39	0,14-1,10	0,0751			
m2:	INT.inadhärent vs. UC	1,29	0,57-2,95	0,5384	206,2	220,6	0,619
m2:	INT.adhärenent vs. UC	0,44	0,15-1,25	0,1223			
m2:	männlich vs. weiblich	1,36	0,6-3,08	0,4630			
m3:	INT.inadhärent vs. UC	1,21	0,52-2,83	0,6543	195,5	213,4	0,727
m3:	INT.adhärenent vs, UC	0,35	0,12-1,02	0,0546			
m3:	männlich vs. weiblich	0,84	0,35-2,03	0,6953			
m3:	Alter	1,07	1,03-1,11	0,0008			

Wurde - wie bereits zu tx - eine differenzierte Betrachtung der vier Patientengruppen vorgenommen und Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten (UC+), INTEGRATION-Subgruppe mit geringer Adhärenz (INT.inadhärent) sowie die INTEGRATION-Subgruppe mit hoher Adhärenz (INT.adhärenent) jeweils mit der Referenzkategorie Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten (UC-) verglichen, zeigte sich ein nachhaltiger risikoreduzierender Effekt für die INTEGRATION-Subgruppe mit hoher Therapietreue - insbesondere im Hinblick auf die Bewegungstherapie sowie das gesamte INTEGRATION-Programm. Ein vergleichbarer Effekt war für die Ernährungstherapie allein hingegen nicht nachweisbar (Abbildung 27, Tabelle 17).

Der positive Langzeiteffekt des INTEGRATION-Programms war dabei maßgeblich auf die konsequente Teilnahme an der Bewegungstherapie zurückzuführen. Darüber hinaus zeigte sich auch für die Usual Care Subgruppe, die strukturierte bewegungstherapeutische Zusatzangebote wahrgenommen hatte, ein risikoreduzierender Effekt im Vergleich zur ursprünglich intendierten Usual Care Gruppe ohne Zusatzangebote.

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

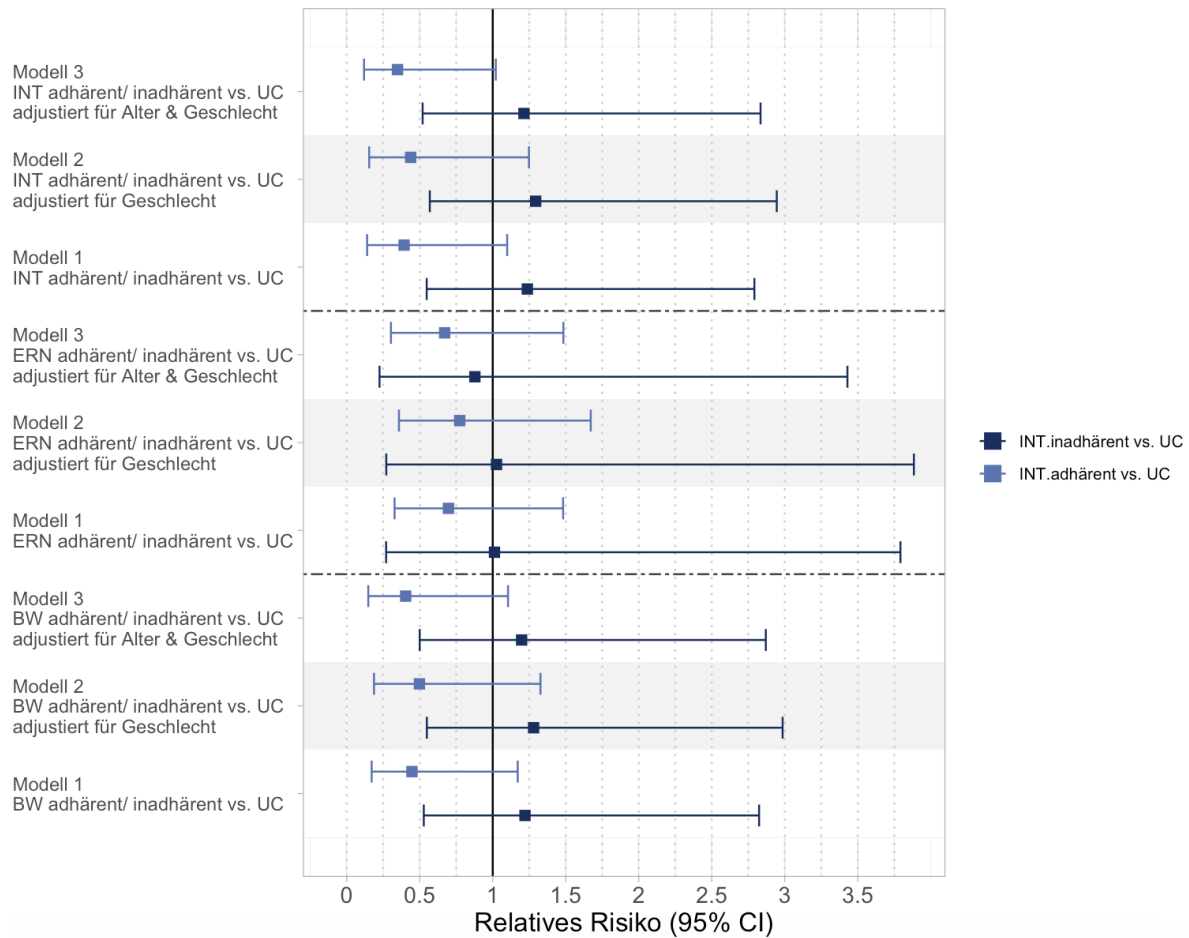


Abbildung 26: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zu t7 für Patient*innen der INTEGRATION Gruppe, die $\geq 65\%$ (adhärent) bzw. $<65\%$ (inadhärent) ihrer Termine wahrgenommen haben im Vergleich zur Usual Care. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care Care, INT.inadhärent=INTEGRATION $<65\%$ aller Termine wahrgenommen, INT.adhärent=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, CI=Konfidenzintervall.

Für die INTEGRATION-Subgruppe mit geringer Therapietreue ließ sich zwar ein tendenziell risikoreduzierender Effekt beobachten, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

Tabelle 17: Genestete logistische Modelle zum Vergleich der drei Gruppen - Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INTEGRATION mit geringer Adhärenz und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, bezüglich des primären Endpunkts "erhöhter Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zum Zeitpunkt t7, adjustiert für Geschlecht und Alter.

INT=INTEGRATION, UC-=Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INT.inadhärent=INTEGRATION <65% aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, RR=Relatives Risiko, CI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.

Bewegungstherapie							
Modell	Einflussvariable	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	UC+ vs. UC-	0,25	0,09-0,72	0,0104	205,4	219,7	0,651
m1:	INT.inadhärent vs. UC-	0,45	0,15-1,34	0,1507			
m1:	INT.adhärenz vs. UC-	0,17	0,05-0,54	0,0029			
m2:	UC+ vs. UC-	0,24	0,08-0,71	0,0095	202,7	220,6	0,654
m2:	INT.inadhärent vs. UC-	0,46	0,16-1,38	0,1677			
m2:	INT.adhärenz vs. UC-	0,18	0,05-0,59	0,0049			
m2:	männlich vs. weiblich	1,18	0,51-2,76	0,7008			
m3:	UC+ vs. UC-	0,27	0,09-0,82	0,0210	193,4	214,9	0,761
m3:	INT.inadhärent vs. UC-	0,48	0,16-1,48	0,2005			
m3:	INT.adhärenz vs. UC-	0,16	0,05-0,55	0,0038			
m3:	männlich vs. weiblich	0,75	0,3-1,86	0,5338			
m3:	Alter	1,07	1,02-1,11	0,0015			
Ernährungstherapie							
Modell	Einflussvariable	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	UC+ vs. UC-	0,95	0,36-2,52	0,9195	214,7	229,1	0,546
m1:	INT.inadhärent vs. UC-	0,99	0,24-4,01	0,9868			
m1:	INT.adhärenz vs. UC-	0,68	0,28-1,65	0,3940			
m2:	UC+ vs. UC-	1,00	0,37-2,73	0,9985	211,9	229,8	0,559
m2:	INT.inadhärent vs. UC-	1,03	0,25-4,27	0,9721			
m2:	INT.adhärenz vs. UC-	0,77	0,31-1,93	0,5807			
m2:	männlich vs. weiblich	1,54	0,68-3,49	0,3058			
m3:	UC+ vs. UC-	1,06	0,38-3	0,9063	202,2	223,7	0,696
m3:	INT.inadhärent vs. UC-	0,91	0,21-3,89	0,8935			
m3:	INT.adhärenz vs. UC-	0,69	0,27-1,76	0,4389			
m3:	männlich vs. weiblich	0,97	0,4-2,35	0,9464			
m3:	Alter	1,06	1,02-1,1	0,0013			
INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie)							
Modell	Einflussvariable	RR	95% CI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	UC+ vs. UC-	0,38	0,11-1,36	0,1373	208,6	223,0	0,626
m1:	INT.inadhärent vs. UC-	0,54	0,14-2,04	0,3627			
m1:	INT.adhärenz vs. UC-	0,17	0,04-0,75	0,0187			
m2:	UC+ vs. UC-	0,36	0,1-1,32	0,1248	206,1	224,1	0,638
m2:	INT.inadhärent vs. UC-	0,55	0,15-2,08	0,3769			

INTEGRATION-Programm (01NVF18018)

m2:	INT.adhärenz vs. UC-	0,18	0,04-0,82	0,0261			
m2:	männlich vs. weiblich	1,31	0,57-2,99	0,5223			
m3:	UC+ vs. UC-	0,41	0,11-1,56	0,1919	195,9	217,4	0,740
m3:	INT.inadhärenz vs. UC-	0,57	0,15-2,28	0,4301			
m3:	INT.adhärenz vs. UC-	0,16	0,04-0,76	0,0211			
m3:	männlich vs. weiblich	0,81	0,33-1,97	0,6410			
m3:	Alter	1,07	1,03-1,11	0,0010			

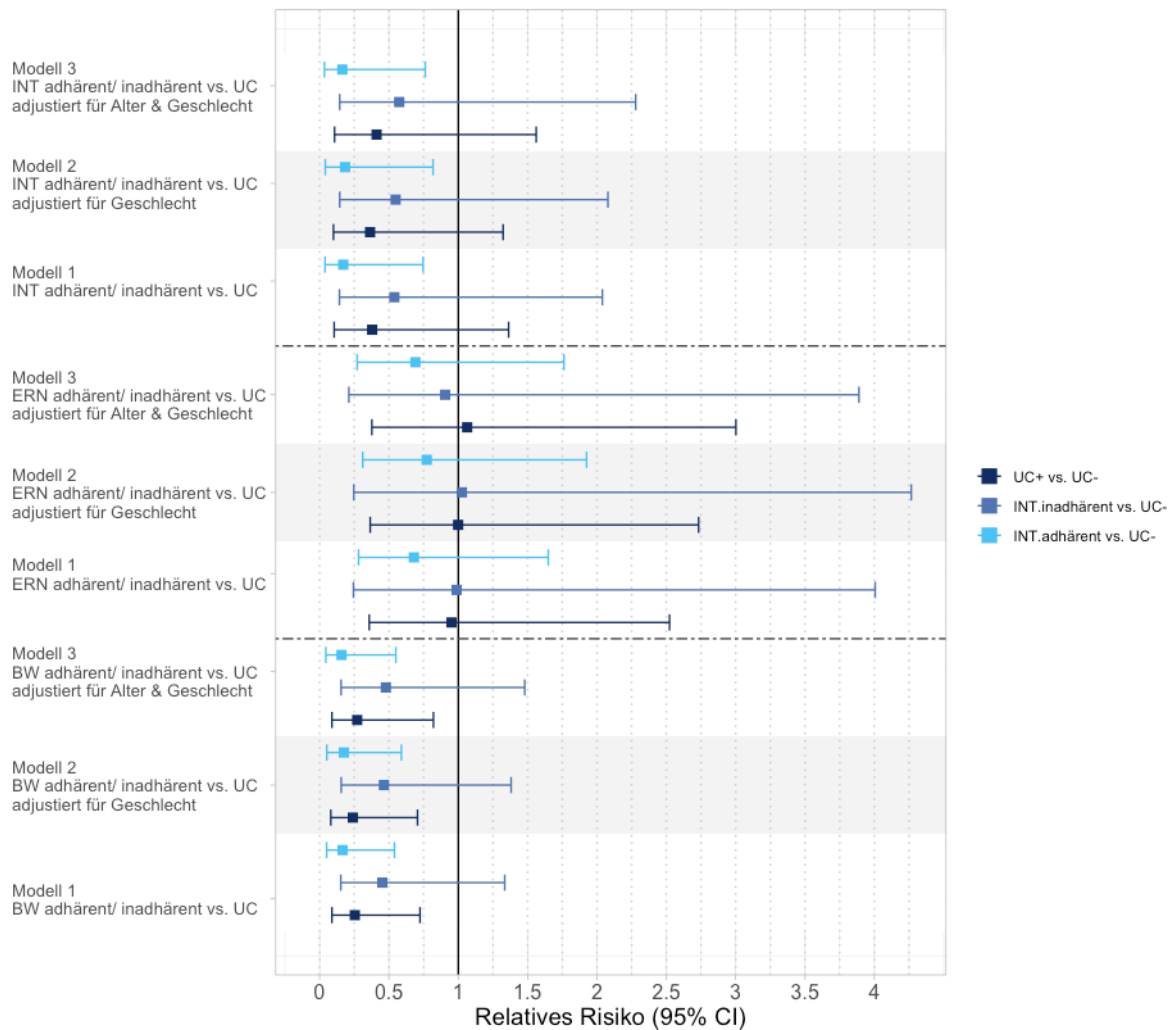


Abbildung 27: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) zum Zeitpunkt t7 der drei Gruppen - Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INTEGRATION mit geringer Adhärenz und INTEGRATION mit hoher Adhärenz - gegenüber der Referenzgruppe Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten. BW=Bewegungstherapie, ERN=Ernährungstherapie, INT=INTEGRATION-Programm (Bewegungs- und Ernährungstherapie), UC=Usual Care, UC-=Usual Care ohne Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, UC+=Usual Care mit Inanspruchnahme von Zusatzangeboten, INT.inadhärenz=INTEGRATION <65% aller Termine wahrgenommen, INT.adhärenz=INTEGRATION $\geq 65\%$ aller geplanten Termine wahrgenommen, CI=Konfidenzintervall.

3.6 Analyse der Sekundären Endpunkte

3.6.1 Mortalität und krebspezifische Morbidität

Bezüglich Mortalität und Krankheitsprogress zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der INTEGRATION-Gruppe und der Usual Care Gruppe. Die Mortalitätsraten beider Versorgungsgruppen verliefen bis zu 18 Monate nach Beginn der Systemtherapie weitgehend parallel. Die progressionsfreie Zeit war jedoch im Median in der INTEGRATION-Gruppe um zwei Monate (62 Tage) länger (vgl. Abbildungen 28 und 29).

Als weitere krebspezifische Komorbiditäten wurde an tx und t7 erhoben, ob sich Fatigue, Kachexie oder Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien (CIPN) seit Beginn der Primärtherapie entwickelt hatten und zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch bestanden. Zwischen der INTEGRATION-Gruppe und der Usual Care Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit dieser Beschwerden und Nebenwirkungen (Tabelle A7 in Anlage 1). Kachexie trat in beiden Versorgungsgruppen zu beiden Erhebungszeitpunkten sehr selten auf (1-3%). Zum Zeitpunkt tx wurde in der INTEGRATION-Gruppe eine leicht höhere Fatigue-Prävalenz beobachtet (36% vs. 33%), die sich bis t7 in beiden Gruppen auf 27% reduzierte. Die Häufigkeit von CIPN war zu tx in beiden Gruppen gleich (jeweils 50%) und nahm bis t7 in der INTEGRATION-Gruppe etwas stärker ab (36% vs. 39%; vgl. Abbildung 30).

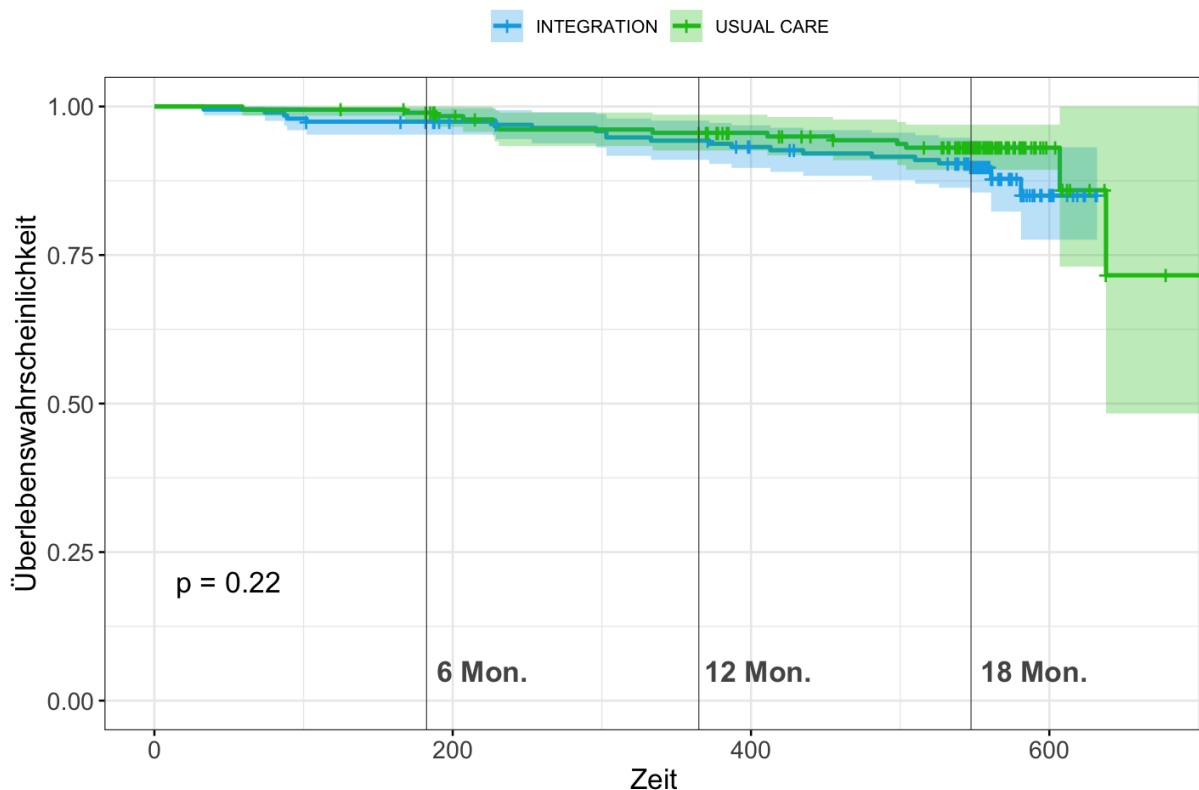


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit in den beiden Versorgungsgruppen; statistischer Vergleich mittels Log-Rank-Test.

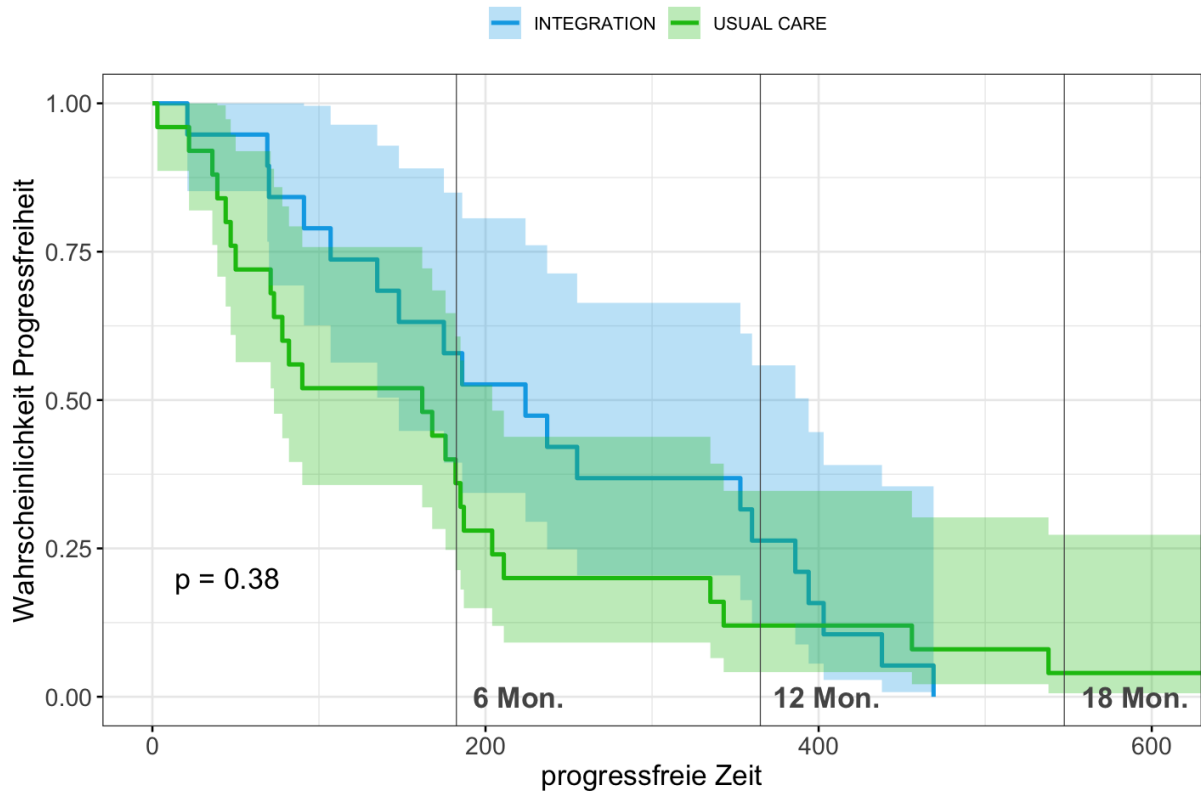


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse der progressionsfreien Zeit zwischen den Versorgungsgruppen; Log-Rank-Test zur Prüfung auf statistische Unterschiede.

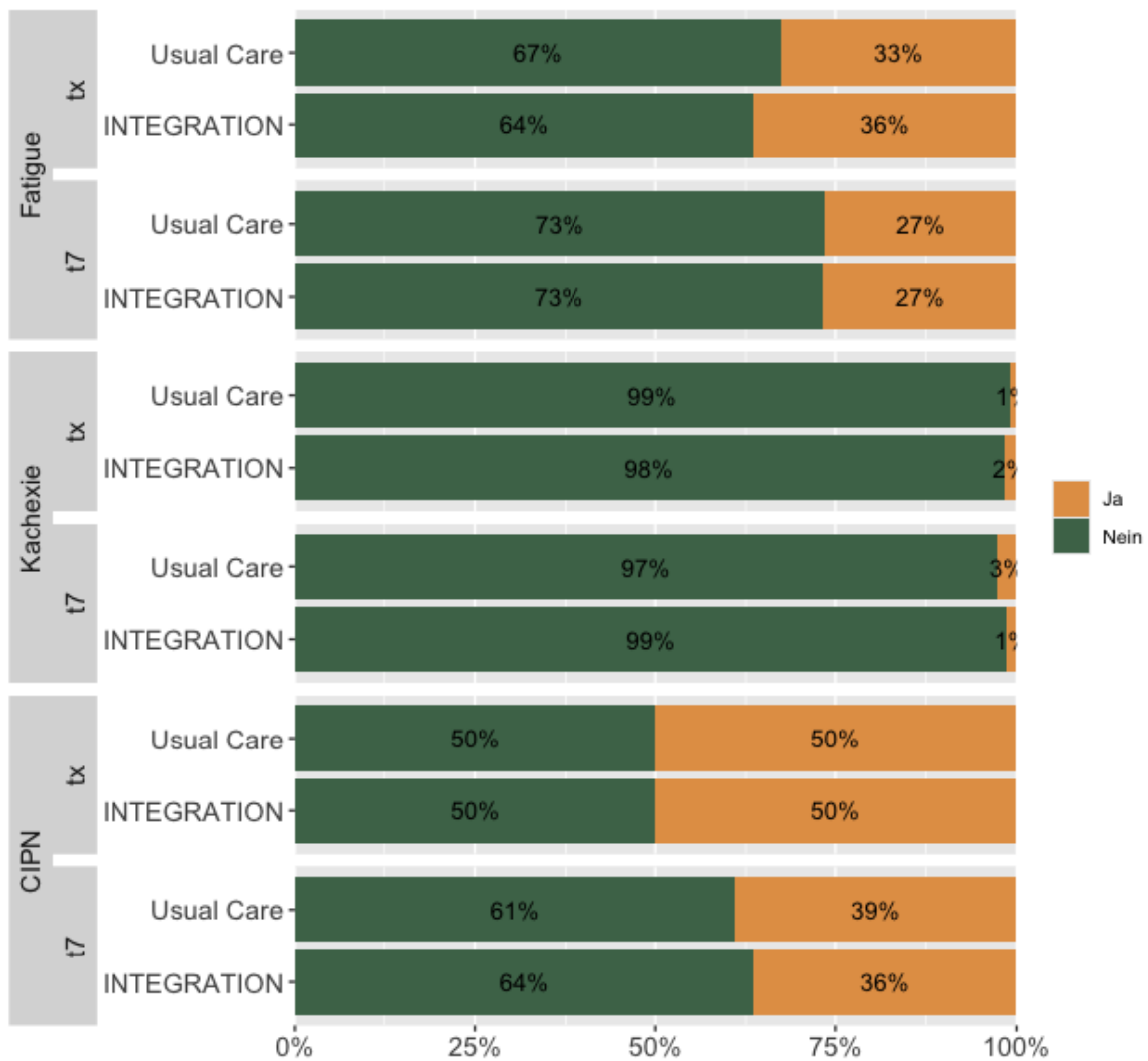


Abbildung 30: Häufigkeiten von Chemotherapie-induzierter Neuropathie (CIPN), Auftreten von Fatigue und Kachexie zwischen den beiden Versorgungsgruppen.

3.6.2 Therapieadhärenz

Bei der Prüfung der Therapieadhärenz zeigten sich teils deutliche Abweichungen zwischen Datenbankeinträgen und den eingescannten originalen Therapieplänen. Dabei ließen sich die Angaben zu Abweichungsgründen und zur Unterbrechungsdauer bis zum Zeitpunkt tx durch Abgleich mit den Therapieplänen weitgehend harmonisieren. Berücksichtigte man zur Beurteilung der Therapieadhärenz nur klinisch relevante Abweichungen (Dosisreduktion um $\geq 25\%$ und kumulative Therapieunterbrechungen ≥ 4 Wochen), so zeigte sich, dass in beiden Versorgungsgruppen in deutlich mehr als der Hälfte der Fälle die Therapie wie geplant durchgeführt werden konnte (55,8% in der INTEGRATION-Gruppe, 60,2% in der Usual Care Gruppe) (vgl. Tabelle 18). Der Unterschied von 4,4 Prozentpunkten zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant. Auch in der größten homogenen Subgruppe von Brustkrebspatientinnen ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Therapieadhärenz (66,7% vs. 70,7%) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Anteil der Patient*innen, bei denen die Systemtherapie bis tx planmäßig durchgeführt wurde a) entsprechend der Dokumentation durch das Studienpersonal, b) ermittelt anhand klinisch relevanter Abweichungen (Bewertung einer Abweichung vom Systemtherapieplan bei Dosisreduktion um $\geq 25\%$ und/oder bei kumulativer Therapieunterbrechungen ≥ 4 Wochen).

Systemtherapie wie geplant durchgeführt	Gesamtkollektiv zu tx (N=371)			Brustkrebs zu tx (N=201)		
	INT (N=190)	UC (N=181)	P-Wert	INT (N=102)	UC (N=99)	P-Wert
a) laut Dokumentation	70 (36,8%)	74 (40,9%)	0,457	41 (40,2%)	50 (50,5%)	0,201
Missings	1 (0,5%)	0 (0%)		1 (1,0%)	0 (0%)	
b) ermittelt anhand klin. rel. Abweichungen	106 (55,8%)	109 (60,2%)	0,461	68 (66,7%)	70 (70,7%)	0,648
Missings	1 (0,5%)	0 (0%)		1 (1,0%)	0 (0%)	

Als Ursachen für die Abweichungen vom Primärtherapieplan wurden bei 48,9% der Fälle in der INTEGRATION-Gruppe und bei 45,3% in der Usual Care Gruppe Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen genannt. Die differenzierte Analyse nach Toxizitäts- und Nebenwirkungsarten ergab unterschiedliche Verteilungsmuster: Während Hämatoxizitäten, gastrointestinale Toxizitäten und Infektionen in der INTEGRATION-Gruppe häufiger berichtet wurden, traten Neurotoxizitäten in der Usual Care Gruppe häufiger auf. Für keine der Toxizitäten oder Nebenwirkungen zeigten sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dies galt auch für die Brustkrebs-Subgruppenanalyse (Tabelle A8 in Anlage 1).

Die Häufigkeit von Therapieunterbrechungen über einen Zeitraum von vier Wochen oder mehr lag in der INTEGRATION Gruppe mit 8,4% etwas unter dem Wert der Usual Care Gruppe (10,5%), war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Verteilung der Ursachen für diese Therapieunterbrechungen war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Auch in der Subgruppenanalyse der Patientinnen mit Brustkrebs zeigte sich ein sehr ähnliches Verteilungsmuster, ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle A9 in Anlage 1).

3.6.3 Einzelparameter des RoBa-Scores

Zum Messzeitpunkt tx zeigten sich die RoBa-Einzelparameter überwiegend zugunsten der INTEGRATION-Gruppe (Tabelle A10 in Anlage 1). Patient*innen dieser Gruppe konnten im Mittel signifikant länger auf einem Bein stehen und wiesen sowohl im Mittel als auch im Median eine signifikant höhere wöchentliche Dauer in Minuten moderater bis intensiver körperlicher Aktivität auf. Auch bei Spiroergometrie, Phasenwinkel und EORTC-QLQ C30-Score zeigten sich tendenziell höhere Werte in Mittel und Median, was auf eine etwas bessere körperliche Funktion und Lebensqualität im Vergleich zur Usual Care Gruppe hindeutet. Zudem lagen die Werte für Fatigue (MFI-20) und BMI in der INTEGRATION-Gruppe tendenziell niedriger – ebenfalls im Sinne einer günstigeren Gesundheitslage.

Die Analyse der intraindividuellen Veränderungen der Messwerte zu tx im Vergleich zu Baseline unterstützte die beobachteten Gruppenunterschiede teilweise: Die VO2max-Werte

(Spiroergometrie) nahmen in der INTEGRATION-Gruppe im Mittel und Median weniger stark ab als in der Usual Care Gruppe. Auch die Dauer des Einbestands in Sekunden zeigte im Mittel stärkere Verschlechterungen in der Usual Care-Gruppe, während der EORTC-QLQ C30-Score in der INTEGRATION-Gruppe im Mittel deutlicher anstieg. Die Fatigue (MFI-20) nahm in der INTEGRATION-Gruppe zwischen t0 und tx stärker ab, was eine günstigere Entwicklung aufzeigt. Die Handgreifkraft konnte in der INTEGRATION-Gruppe im Mittel und Median zwischen t0 und tx tendenziell besser erhalten werden; die Gruppenunterschiede waren jedoch gering und durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet, was sich auch in einem hohen P-Wert widerspiegelte (Tabelle A11 in Anlage 1).

Für HADS (Angst und Depression), den BMI (Body Mass Index) sowie den mGPS (Entzündungsparameter) zeigten sich weder im Mittel oder Median der Messwerte zum Zeitpunkt tx noch in der intraindividuellen Veränderung gegenüber Baseline ausgeprägte Gruppenunterschiede; dies spiegelte sich auch in den entsprechend hohen P-Werten wider. Die wöchentliche moderate bis intensive körperliche Aktivität (in Minuten) lag in der INTEGRATION-Gruppe zu tx im Mittel und Median deutlich höher als in der Usual Care Gruppe. Allerdings betrug die mediane Veränderung gegenüber Baseline lediglich zwei Minuten mehr als in der Usual Care Gruppe, bei gleichzeitig sehr hoher Variabilität.

Zum Messzeitpunkt t7 war die wöchentliche Dauer moderater bis intensiver körperlicher Aktivität (Akzelerometrie) in der INTEGRATION-Gruppe im Mittel und Median weiterhin höher als in der Usual Care Gruppe, wenngleich sich der Unterschied verringerte. Auch die Werte der Spiroergometrie, des Einbestands sowie des EORTC-QLQ C30-Scores blieben tendenziell höher und damit günstiger. Für BMI, MFI-20, FACT-GOG/Ntx und HADS ergaben sich in der INTEGRATION-Gruppe ebenfalls tendenziell niedrigere und somit günstigere Werte. Dagegen zeigten PG-SGA, mGPS und Phasenwinkel nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen, was sich auch in hohen P-Werten widerspiegelte (Tabelle A10 in Anlage 1). Insgesamt näherten sich die Messwerte zu t7 wieder stärker den Ausgangswerten zu Baseline an.

Die Analyse der intraindividuellen Veränderungen der Messwerte zu t7 im Vergleich zu Baseline verdeutlichten ebenfalls eine Angleichung beider Gruppen. Die deutlichsten Unterschiede zeigten sich bei BMI und beim Phasenwinkel zugunsten der Usual Care Gruppe sowie bei MFI, FACT-GOG/Ntx und HADS zugunsten der INTEGRATION-Gruppe. Insbesondere bei FACT-GOG/Ntx war der zwischen t0 und tx beobachtete starke Anstieg in der INTEGRATION-Gruppe bis t7 wieder stärker rückläufig als in der Usual Care Gruppe. Für die übrigen Parameter ergaben sich hingegen kaum Gruppenunterschiede, was sich in entsprechend hohen P-Werten widerspiegelte (Tabelle A11 in Anlage 1).

3.7 Gesundheitsökonomische Evaluation

3.7.1 Probandencharakteristik des GKV-Kollektivs

Patient*innen, die der Weitergabe ihrer Kostendaten zugestimmt hatten und bei den am Projekt teilnehmenden Krankenkassen (AOK Rheinland-Hamburg, AOK Baden-Württemberg, AOK Bremen/Bremerhaven, DAK und TK) versichert waren, wurden in die gesundheitsökonomische Analyse aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung einbezogen. Diese Teilstichprobe umfasste 58 Teilnehmende aus der INTEGRATION-Gruppe (25.4% der Hauptanalyse-Population) sowie 59 Teilnehmende aus der Usual-Care-Gruppe

(26.1% der Hauptanalyse-Population). Zum Zeitpunkt der Auswertung (März 2025) lagen Krankenkassendaten von 101 Patient*innen bis zum Zeitpunkt tx und von 59 Patient*innen bis zum Zeitpunkt t7 vor. Da die Teilstichprobe mit Routinedaten nur 25,8% der Gesamtstichprobe ausmachte, wurden die soziodemographischen Parameter beider Stichproben verglichen, um deren Repräsentativität einzuschätzen. Der Anteil der weiblichen Teilnehmenden war in der Teilstichprobe mit Routinedaten mit 86,2% etwas höher als in der Gesamtstichprobe (76,8%) und war auch in der Usual Care Gruppe mit 72,9% vs. 70,8% leicht erhöht. Die Teilnehmenden mit Routinedaten waren etwas jünger (INTEGRATION 49,3 (SD 12,3) vs. 52,8 (SD 11,6); Usual Care 48,0 (SD 12,6) vs. 51,4 (SD 12,1)), hatten einen höheren Bildungsabschluss und eine stärkere Ungleichheit im Berufsabschluss zwischen beiden Gruppen. In der Teilstichprobe mit Routinedaten gab es einen um 10% niedrigeren Anteil an Vollerwerbstätigen in der INTEGRATION-Gruppe und einen etwas höheren Anteil in der Usual Care Gruppe im Vergleich zur Gesamtstichprobe. Auch der Anteil an ledigen und geschiedenen Teilnehmenden war in beiden Gruppen in der Teilstichprobe mit Routinedaten höher. Hinsichtlich krebserkrankungsfördernden Lebensstilfaktoren sahen wir in der Teilstichprobe mit Routinedaten einen geringeren Anteil an Rauchenden in der INTEGRATION Gruppe und einen geringeren Anteil an regelmäßig Alkoholkonsumierenden in der Usual Care Gruppe im Vergleich zur Gesamtstichprobe (Tabelle A1 im Anhang).

Tabelle 19: Vergleich der häufigsten Krebsentitäten zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.

	Gesamtstudie		GKV-Kollektiv	
	INT (N=228)	UC (N=226)	INT (N=58)	UC (N=59)
Brustdrüse	111 (48,7%)	114 (50,4%)	29 (50,0%)	31 (52,5%)
Verdauungsorgane	72 (31,6%)	53 (23,5%)	12 (20,7%)	13 (22,0%)
Ösophagus	11 (4,8%)	9 (4,0%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Magen	13 (5,7%)	3 (1,3%)	2 (3,4%)	1 (1,7%)
Pankreas	15 (6,6%)	15 (6,6%)	0 (0%)	5 (8,5%)
Kolon, Rektum	26 (11,4%)	16 (7,1%)	5 (8,6%)	3 (5,1%)
Blutbildendes Gewebe	14 (6,1%)	20 (8,8%)	6 (10,3%)	7 (11,9%)

Wie in der Gesamtstudie waren die häufigsten Tumorentitäten Brustkrebs (51,3%), gefolgt von Tumoren der Verdauungsorgane (21,4%) und Tumoren des lymphatischen, blutbildenden Gewebes (11,1%), die zwischen beiden Gruppen ähnlich verteilt waren. Innerhalb der Tumore des Verdauungstrakts sowie der hämatologischen Tumorarten unterschieden sich die Verteilungen im Teilkollektiv mit Routinedaten erheblich von der Gesamtstichprobe (Tabelle19). Hinsichtlich der Verteilung der Primärtherapieform zeigten sich im Vergleich zur Gesamtstudie Unterschiede durch einen höheren Anteil an neoadjuvanter (44,4% vs. 37,2%) und einen geringeren Anteil an palliativer Therapie (13,6% vs. 19,2%). Schließlich war die Usual Care Gruppe in der Teilstichprobe mit Routinedaten aktiver als in der Gesamtstudie und etwas mehr Teilnehmende nutzten Zusatzangebote hinsichtlich Ernährung und Bewegung (Tabelle A6 in Anlage 1).

Aus oben genannten Unterschieden zwischen der Gesamtkohorte und dem Teilkollektiv mit Routinedaten, die sich insbesondere in Tumorentitätsverteilung, Therapieform und soziodemographischen Merkmalen zeigten, ließen die Analysen der Routinedaten keinen

belastbaren Rückschluss auf die Gesamtstichprobe zu. Selbst wenn sich Unterschiede zeigten, war es schwierig, diese lege artis zu interpretieren.

3.7.2 Gesundheitsökonomische Analyse von Brustkrebspatientinnen

Um die Routinedaten der Krankenkassen trotzdem nutzen zu können, beschränkten wir uns auf eine möglichst homogene und hinreichend große Patientengruppe. Im Folgenden untersuchten wir 60 Brustkrebspatientinnen mit Routinedaten, davon 29 in der INTEGRATION und 31 in der Usual Care Gruppe. Brustkrebspatientinnen waren die mit ca. 50% größte Gruppe der Patient*innen, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Teilstichprobe mit Routinedaten (Tabelle 19). Die Brustkrebspatientinnen der Teilstichprobe mit Routinedaten waren im Median etwas jünger und unterschieden sich hinsichtlich weiterer soziodemographischer Merkmale, Rauchstatus und Alkoholkonsum nur geringfügig von der Gesamtstichprobe (Tabelle A12 in Anlage 1).

In der Teilstichprobe mit Routinedaten gab es hinsichtlich sämtlicher soziodemographischer Merkmale, Metastasierung, Therapieziele und –schemata zu t0 geringe Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die große Ähnlichkeit wurde durch hohe P-Werte unterstrichen (Tabelle A12 in Anlage 1). Ähnlich wie im Gesamtkollektiv war die Usual Care Gruppe sehr aktiv und nutzte vermehrt zusätzliche Angebote für Bewegung und insbesondere für Ernährung (Tabelle A13 in Anlage 1).

Für die gesundheitsökonomische Evaluation betrachteten wir die entstandenen Kosten für stationäre und ambulante Versorgung, Arzneimittel- und Pflegekosten sowie Kosten für Heil- und Hilfsmittel zu den definierten Beobachtungszeitpunkten tx und t7. Die von den Krankenkassen erhobenen Indikatoren wurden in Tabelle A14 der Anlage 1 ausführlich dargestellt. Alle im folgenden betrachteten Kostenindikatoren wurden zumeist auf Quartalsebene erfasst, außer Medikation, die auf Monatsebene dokumentiert war. In die Berechnung flossen nur die Perioden der Patient*innen ein, die zwischen dem Beginn der Systemtherapie und den Zeitpunkten tx bzw. t7 lagen. Für alle Kostenberechnungen wurden jene Abrechnungsperioden einbezogen, die sich mit dem interessierenden Beobachtungszeitraum überschneiden (Abbildung 31).

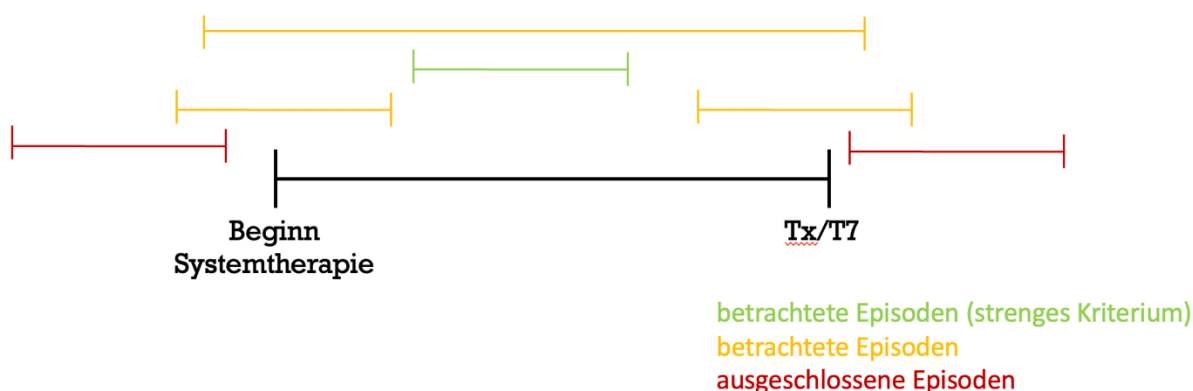


Abbildung 31: Betrachtung von Abrechnungsepisoden für die Analyse der Routinedaten

Für den Zeitraum t0 bis tx verursachten Brustkrebspatientinnen der INTEGRATION Gruppe tendenziell weniger Kosten als die Usual Care Gruppe. Dies betraf alle über die Krankenkassen erfassten Kosten wie Medikamentenkosten, Krankengeld, ambulante Sach- und

Gesamtkosten sowie stationäre Gesamtkosten. Fasste man alle im medizinischen Bereich entstandenen Kosten unter „medizinische Gesamtkosten“ zusammen, bildete also die Summe aus ambulanten und stationären Gesamtkosten, ambulanten Sachkosten sowie Medikamentenkosten, so wurde der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen deutlicher und betrug im Median sowie im Mittel über 7.500 € pro Patientin (Abbildung 32, Tabelle A15 in Anlage 1). Weniger deutlich waren die Unterschiede in den Arbeitsunfähigkeits-, stationären Aufenthalts- und Pflegetagen (Abbildung 33, Tabelle A15 in Anlage 1). Betrachtete man den Zeitraum bis t7, also inklusive einer sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit, glichen sich die Verteilungen der Kostenparameter deutlich an; die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage war in der INTEGRATION-Gruppe im Median und Mittel sogar höher (Abbildungen 34 und 35, Tabelle A15 in Anlage 1).

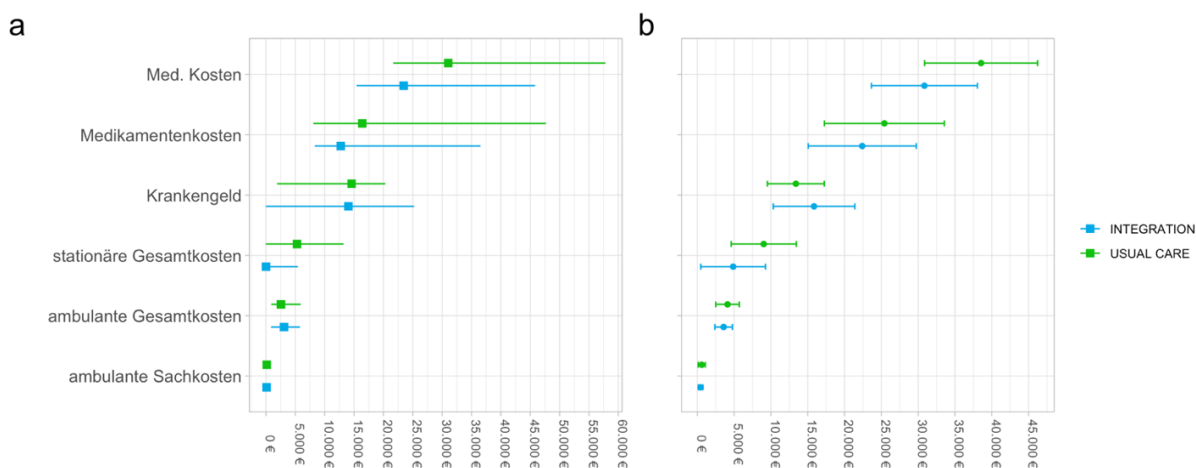


Abbildung 32: Vergleich der Kostenparameter pro Patientin bis tx zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall). Med. Kosten=Summe aus ambulanten Sachkosten, ambulanten und stationären Gesamtkosten und Medikamentenkosten.

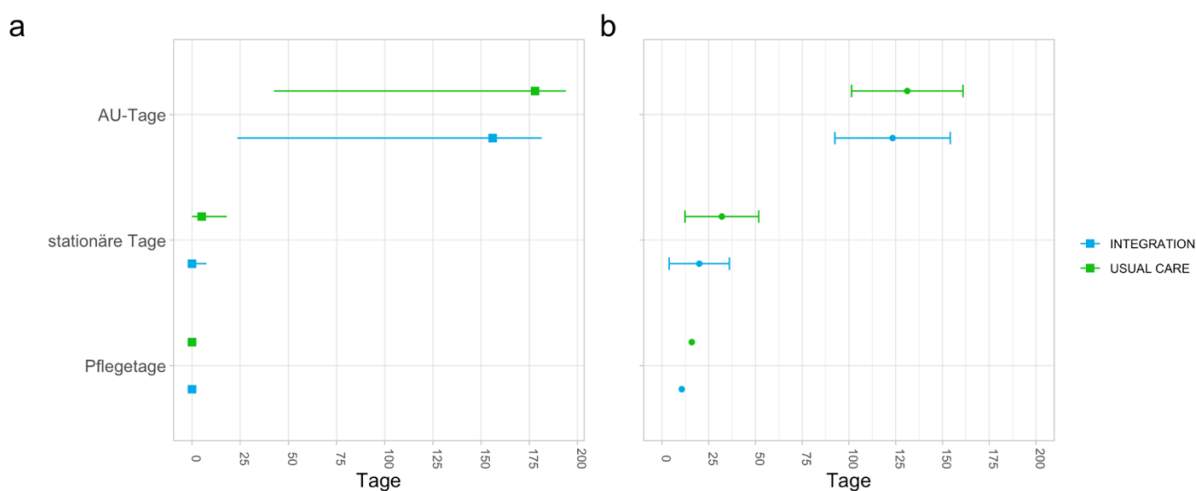


Abbildung 33: Vergleich der Arbeitsunfähigkeits-(AU), stationären und Pflegetage bis tx zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall).

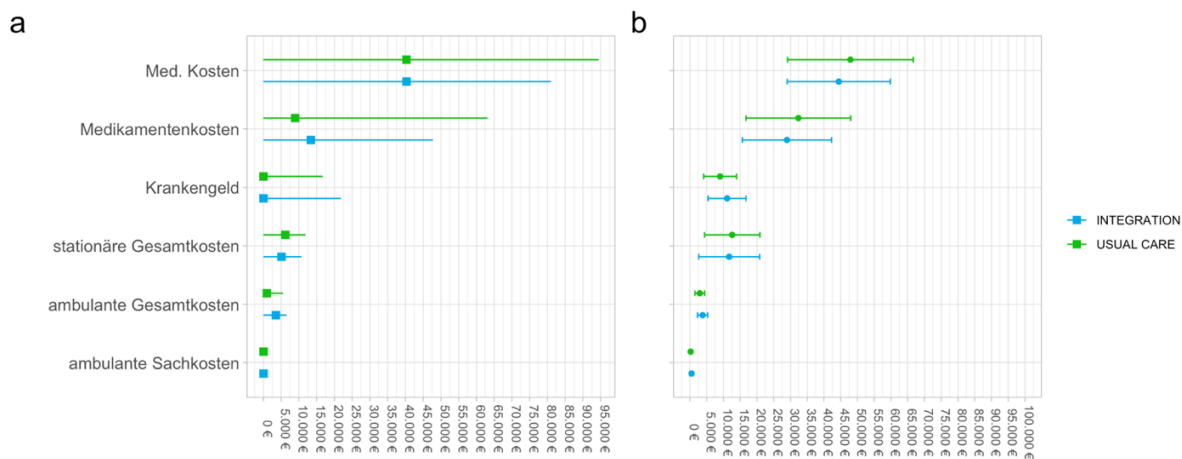


Abbildung 34: Vergleich der Kostenparameter bis t7 zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall). Med. Gesamtkosten=Summe aus ambulanten und stationären Gesamtkosten, ambulante Sachkosten und Medikamentenkosten.

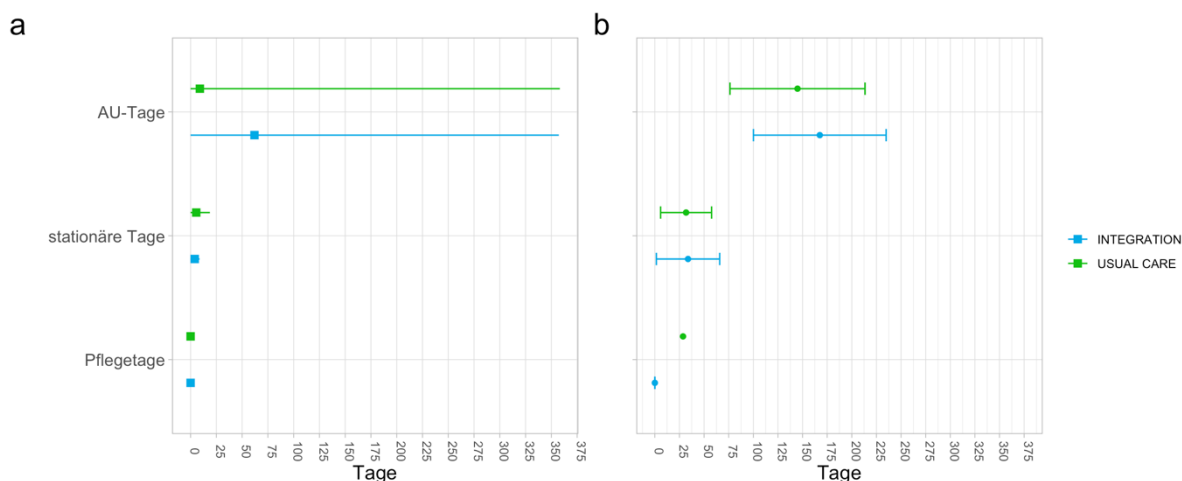


Abbildung 35: Vergleich der Arbeitsunfähigkeits-(AU), stationären und Pflegetage bis t7 zwischen den Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen. a. Median (Q1-Q3); b. Mittelwert (95% Konfidenzintervall).

4 Diskussion der Projektergebnisse

Ziel dieser Studie war es, die Effekte einer kombinierten und personalisierten Ernährungs- und Bewegungstherapie bei Krebspatient*innen parallel zur onkologischen Erstlinientherapie zu untersuchen. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion des Anteils von Patient*innen, die zum Ende der onkologischen Therapie bzw. spätestens 6 Monate nach Therapiebeginn einen erhöhten Versorgungsbedarf haben, welcher anhand des multimodalen Assessments RoBa-Score definiert wurde.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Randomisierung erfolgreich war: Die beiden Behandlungsgruppen waren zu Studienbeginn hinsichtlich relevanter soziodemographischer Parameter vergleichbar. Auch im Rahmen der Safety Analyse konnten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs) zwischen den

Gruppen festgestellt werden. Alle aufgetretenen SAEs wurden als nicht im Zusammenhang mit der jeweiligen Intervention stehend bewertet.

Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht. Es zeigte sich in der Hauptanalyse für den INTEGRATION Interventionsarm im Vergleich zu Usual-Care eine signifikante Reduktion des Risikos, zum Ende der onkologischen Erstlinientherapie einen erhöhten Versorgungsbedarf (RoBa Score ≥ 9) zu erleiden, um fast 50% (RR 0,51; 95% CI: 0,28-0,92; P=0,0235). Dieser Effekt war mit einer Risikoreduktion um 66% (RR 0,34; 95% CI: 0,14-0,75; P=0,005) ausgeprägter, wenn das INTEGRATION-Programm über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten durchgeführt wurde. Dies unterstrich die Bedeutung einer ausreichenden Programmdauer für die Wirksamkeit der Intervention. Das Ergebnis bestätigt die Annahme einer früheren Meta-Analyse bei Lungenkrebspatient*innen, dass kombinierte bewegungs- und ernährungstherapeutische Interventionen positive Effekte erzielen können [45]. Stratifizierte Analysen der beiden größten Subgruppen - Brustkrebs und Tumore des Verdauungstrakts - bestätigen die oben beschriebenen Effekte tendenziell, sind jedoch aufgrund unzureichender Fallzahlen nicht ausreichend gepowert für belastbare Signifikanztests.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie fallen insgesamt weniger deutlich aus als ursprünglich erwartet. Da der RoBa-Score aus 12 Einzelmessungen besteht und bereits eine fehlende Messung die Berechnung des Scores verhindert, reduziert dies die Anzahl der auswertbaren Fälle und kann somit die statistische Aussagekraft der Analyse einschränken. Ein wesentliches Problem stellt die starke Kontrollgruppe dar. Die Patient*innen im Usual-Care-Arm zeigten sich aktiver und nutzten unterstützende Angebote in größerem Umfang als erwartet. Dadurch verringerte sich der Abstand zwischen den beiden Gruppen und die Hypothesen konnten nur teilweise bestätigt werden.

Trotz dieser Limitationen lassen sich wichtige Erkenntnisse ableiten. Zum einen zeigt sich, dass das INTEGRATION-Programm in der Praxis durchführbar und akzeptabel ist. Zum anderen konnte durch die ergänzende Analyse der in Anspruch genommenen Zusatzangebote die Wirksamkeit spezifischer Unterstützungsmaßnahmen im Bereich Bewegung und Ernährung verdeutlicht werden. Denn auch in der Usual-Care-Gruppe zeigte sich ein signifikanter risikoreduzierender Effekt, sofern strukturierte bewegungstherapeutische Zusatzangebote in Anspruch genommen wurden – wenn auch nicht in dem Ausmaß wie in der INTEGRATION-Gruppe. Die Interpretation der Effektstärke dieser Zusatzangebote ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da detaillierte Informationen zu deren Inhalten und Umsetzungen fehlten. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass weniger die Zugehörigkeit zur INTEGRATION oder Usual Care Gruppe, sondern vielmehr die Nutzung individueller Zusatzangebote einen erheblichen Beitrag zur Verbesserung der Patient*innensituation im Sinne des Unterstützungsbedarfs leistet.

Darüber hinaus verstärkte eine hohe Therapietreue gegenüber der Supportivtherapie den positiven Effekt des INTEGRATION-Programms deutlich - insbesondere eine hohe Therapietreue gegenüber der Bewegungstherapie. Eine hohe Therapietreue könnte sowohl Folge eines besseren Allgemeinzustands bzw. eines geringeren Unterstützungsbedarfs sein als auch umgekehrt durch eben diesen begünstigt werden.

Eine differenzierte Analyse der vier Subgruppen – (1) Usual Care wie vorgesehen, (2) Usual Care mit Zusatzangeboten, (3) INTEGRATION mit geringer oder teilweiser Therapietreue und

(4) INTEGRATION mit hoher Therapietreue – zeigte, dass die therapietreue INTEGRATION-Subgruppe den stärksten risikoreduzierenden Effekt aufwies. Dieser Effekt zeigte sich vor allem bei konsequenter Teilnahme an der Bewegungstherapie. Bemerkenswert ist zudem, dass die Usual-Care-Gruppe mit Zusatzangeboten ein geringeres Risiko für einen erhöhten Unterstützungsbedarf aufwies als die INTEGRATION-Subgruppe mit unzureichender Therapietreue. Interessanterweise war die kombinierte Nutzung von zusätzlichen Bewegungs- und Ernährungsangeboten weniger wirksam als die alleinige Inanspruchnahme zusätzlicher Bewegungsangebote. Dies unterstrich die zentrale Rolle der aktiven Teilnahme und Therapietreue - insbesondere bezüglich bewegungstherapeutischer Maßnahmen - für den Erfolg der Intervention.

Ein positiver Langzeiteffekt zwölf Monate nach Beginn der Primärtherapie und sechs Monate nach Beendigung der Supportivtherapie konnte sowohl für die supportivtherapietreue INTEGRATION-Subgruppe als auch für die Usual-Care-Gruppe mit Zusatzangeboten nachgewiesen werden – insbesondere im Hinblick auf bewegungstherapeutische Maßnahmen.

Die Analyse der zwölf Einzelparameter, die in den RoBa-Score einfließen, zeigte insgesamt weniger deutliche Unterschiede zwischen der INTEGRATION-Gruppe und der Usual Care Gruppe. Dies ist vor allem auf die „starke“ Kontrollgruppe zurückzuführen, wodurch einzelne Effekte abgeschwächt wurden. Dennoch ergab sich ein signifikanter Gesamteffekt zugunsten der INTEGRATION-Gruppe, da sich die meisten Einzelparameter tendenziell in Richtung günstigerer Werte in Bezug auf Unterstützungsbedarf entwickelten, was in der Summe einen signifikanten Unterschied im RoBa-Score ergab.

Für das INTEGRATION-Programm zeigte sich eine tendenziell längere progressionsfreie Zeit, jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit krebsspezifischer Morbiditäten wie Fatigue, Kachexie und Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie (CIPN). Auffällig war jedoch eine stärkere Reduktion der CIPN-Häufigkeit zwölf Monate nach Beginn der Systemtherapie in der INTEGRATION-Gruppe. Dies steht im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie, die erste Hinweise darauf lieferte, dass neuromuskuläres Training das Auftreten einer CIPN verringern kann [46]. Auch eine Meta-Analyse zeigte erste Hinweise darauf, dass moderat bis intensiv ausgeführtes Krafttraining sowie Ernährungsinterventionen bei Prostatakrebspatienten krebbsbedingte Fatigue lindern und die Lebensqualität verbessern können [47]. Entsprechend ließ sich auch in der vorliegenden Studie ein tendenzieller Zugewinn an Lebensqualität in der INTEGRATION-Gruppe (gemessen über EORTC-QLQ C30 und MFI-20) sowie eine deutlichere Abnahme der Fatigue-Häufigkeit zwischen tx und t7 beobachten.

Als sekundärer Endpunkt sollte untersucht werden, ob das INTEGRATION-Programm die Adhärenz zum initialen onkologischen Therapieplan beeinflusste. Eine detaillierte Auswertung war jedoch aufgrund der Heterogenität der Therapieprotokolle sowie der variierenden Dokumentationsqualität im eCRF nicht möglich. Die originalen Therapiepläne aller Patient*innen sind zwar zentral gespeichert, konnten für diesen Bericht jedoch aufgrund der hohen Menge, unterschiedlichen Formate und Komplexität nicht ausgewertet werden. Daher wurde eine Schwellenwertanalyse bzgl. Dosisreduktionen und Therapieverzögerungen durchgeführt. Die Aussagen zur Therapieadhärenz zur onkologischen Erstlinientherapie sind daher nur eingeschränkt belastbar. Für eine valide Analyse ist eine qualifizierte

Nachbewertung der Therapiepläne durch medizinisch geschultes Fachpersonal erforderlich - insbesondere auch für spätere Erhebungszeitpunkte (t6, t7 und t8), um potentielle Langzeiteffekte zu bewerten. Die vorliegenden Daten zur Systemtherapie-Adhärenz und die dokumentierten Toxizitäten deuten darauf hin, dass zwischen t0 bis tx keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden.

Für die gesundheitsökonomische Analyse standen Routinedaten lediglich für eine Teilstichprobe von etwa einem Viertel der Gesamtstudienpopulation zur Verfügung. Diese Teilstichprobe mit Routinedaten unterschied sich in mehreren soziodemografischen Merkmalen von der Gesamtstichprobe.

Vor dem Hintergrund dieser Unterschiede wurde die gesundheitsökonomische Auswertung auf eine möglichst homogene und hinreichend große Untergruppe beschränkt: Brustkrebspatientinnen. Diese Gruppe war zu Studienbeginn hinsichtlich zentraler Merkmale gut mit der Gesamtstichprobe vergleichbar und stellte zudem die zahlenmäßig stärkste Indikationsgruppe innerhalb der Studie dar.

Während der Interventionsphase hatten Brustkrebspatientinnen der INTEGRATION-Gruppe im Vergleich zur Usual Care-Gruppe tendenziell geringere medizinische Gesamtkosten sowie weniger Arbeitsunfähigkeits- und stationäre Krankenhaustage. Betrachtete man den Gesamtzeitraum von einem Jahr einschließlich des sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraums (bis t7), glichen sich die Unterschiede an; die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage war in der INTEGRATION-Gruppe im Median und Mittel sogar höher.

Trotz der genannten Limitationen weisen die Ergebnisse zum primären Endpunkt „erhöhter Unterstützungsbedarf“ sowie die gesundheitsökonomischen Analysen bei Brustkrebspatientinnen auf die Wirksamkeit der Supportivtherapie hin - insbesondere im Hinblick auf strukturierte bewegungstherapeutische Maßnahmen. Die beobachteten Langzeiteffekte der Inanspruchnahme bewegungstherapeutischer Zusatzangebote über die Interventionsphase hinaus sprechen für eine Ausweitung der strukturierten Sport- und Bewegungstherapie. Dies wird durch eine kürzlich veröffentlichte Studie gestützt, in der ein dreijähriges strukturiertes Bewegungsprogramm in Kombination mit Maßnahmen zur Verhaltensänderung zu einer signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit bei Patient*innen mit Kolonkarzinom führte [48].

5 Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

Die Evaluation zeigt, dass strukturierte sport- und bewegungstherapeutische Angebote im Rahmen des Programms, insbesondere bei längerer Programmdauer, mit positiven Effekten auf gesundheitsbezogene Endpunkte verbunden sind. Bei Brustkrebspatientinnen konnten zudem geringere medizinische Kosten sowie eine reduzierte Anzahl an Arbeitsunfähigkeitstagen und Krankenhaustagen beobachtet werden. Die im Mittel und Median um ca. 7.000 € reduzierten medizinischen Kosten übersteigen deutlich die Programmkosten von etwa 3.000 € (vgl. Ergebnisbericht), was auf ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis des INTEGRATION-Programms hinweist. Auf Basis dieser Ergebnisse und trotz der genannten Limitationen empfehlen wir die Integration strukturierter, sport-, bewegungs- und ernährungstherapeutischer Interventionen in die Regelversorgung, beispielsweise im Rahmen von Disease-Management-Programmen oder Nachsorgeplänen,

um eine flächendeckende Zugänglichkeit sicherzustellen. Darüber hinaus sollten die gesundheitlichen Vorteile solcher Angebote stärker kommuniziert und die Motivation zur Teilnahme gezielt erhöht werden, insbesondere bei bislang unterrepräsentierten Patient*innengruppen. Schließlich erscheint auch die Weiterentwicklung und Evaluation nachhaltiger Angebotsstrukturen sinnvoll, um eine kontinuierliche Inanspruchnahme bewegungstherapeutischer Maßnahmen über die strukturierte Interventionsphase hinaus zu fördern.

IV Literaturverzeichnis

- [1] Robert Koch-Institut, „Krebs in Deutschland für 2019/2020“, 2023, doi: 10.25646/11357.
- [2] J. Arends, „Malnutrition in cancer patients: Causes, consequences and treatment options“, *Eur. J. Surg. Oncol.*, Bd. 50, Nr. 5, S. 107074, Mai 2024, doi: 10.1016/j.ejso.2023.107074.
- [3] R. Chow u. a., „Cancer-related fatigue—pharmacological interventions: systematic review and network meta-analysis“, *BMJ Support. Palliat. Care*, Bd. 13, Nr. 3, S. 274–280, Sep. 2023, doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003244.
- [4] J. A. Ligibel u. a., „Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 40, Nr. 22, S. 2491–2507, Aug. 2022, doi: 10.1200/JCO.22.00687.
- [5] J. Arends u. a., „S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft ‚Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin‘ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE)“, *Aktuelle Ernährungsmedizin*, Bd. 40, Nr. 05, S. e1–e74, Nov. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1552741.
- [6] M. Muscaritoli u. a., „ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer“, *Clin. Nutr.*, Bd. 40, Nr. 5, S. 2898–2913, Mai 2021, doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
- [7] P. Cormie u. a., „Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care“, *Med. J. Aust.*, Bd. 209, Nr. 4, S. 184–187, Aug. 2018, doi: 10.5694/mja18.00199.
- [8] F. T. Baumann u. a., „Onkologische Bewegungsmedizin: Auf dem Weg zur Standardsäule der Versorgung von Krebspatienten“, *Onkol.*, Bd. 23, Nr. 12, S. 1021–1030, Dez. 2017, doi: 10.1007/s00761-017-0273-z.
- [9] J. Wiskemann und F. Baumann, „S3-Leitlinie Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen nimmt erste Hürde“, *Forum (Genova)*, Bd. 35, Nr. 5, S. 379–380, Okt. 2020, doi: 10.1007/s12312-020-00849-1.
- [10] A. Berling-Ernst und J. Wiskemann, „Überblick zu Implementierungsstrategien und Maßnahmen zur Förderung einer qualitätsgesicherten Sport- und Bewegungstherapie bei onkologischen Patient*innen in Deutschland“, *BG Bewegungstherapie Gesundheitssport*, Bd. 40, Nr. 02, S. 65–68, Apr. 2024, doi: 10.1055/a-2255-1378.
- [11] L. N. Kohler, D. O. Garcia, R. B. Harris, E. Oren, D. J. Roe, und E. T. Jacobs, „Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review“, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am.*

- Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol., Bd. 25, Nr. 7, S. 1018–1028, Juli 2016, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0121.
- [12] W. Demark-Wahnefried u. a., „Weight management and physical activity throughout the cancer care continuum“, CA. Cancer J. Clin., Bd. 68, Nr. 1, S. 64–89, Jan. 2018, doi: 10.3322/caac.21441.
- [13] F. Faul, E. Erdfelder, A.-G. Lang, und A. Buchner, „G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences“, Behav. Res. Methods, Bd. 39, Nr. 2, S. 175–191, Mai 2007, doi: 10.3758/BF03193146.
- [14] P. A. Harris u. a., „The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners“, J. Biomed. Inform., Bd. 95, S. 103208, Juli 2019, doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208.
- [15] P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, und J. G. Conde, „Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support“, J. Biomed. Inform., Bd. 42, Nr. 2, S. 377–381, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- [16] S. Theurich, u. a., „Evaluation of a multidimensional assessment tool to simultaneously determine physical activity, nutritional and quality of life status in cancer patients“.medRxiv, Okt 2025. doi: 10.1101/2025.10.05.25337352
- [17] R. M. Dodds u. a., „Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies“, PloS One, Bd. 9, Nr. 12, S. e113637, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0113637.
- [18] V. H. Heyward, „The Physical Fitness Specialist Certification Manual“, in dvance Fitness Assessment & Exercise Prescription, 3. Aufl., Dallas TX: The Cooper Institute for Aerobics Research, 1998.
- [19] B. A. Springer, R. Marin, T. Cyhan, H. Roberts, und N. W. Gill, „Normative values for the unipedal stance test with eyes open and closed“, J. Geriatr. Phys. Ther. 2001, Bd. 30, Nr. 1, S. 8–15, 2007, doi: 10.1519/00139143-200704000-00003.
- [20] F. C. Bull u. a., „World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour“, Br. J. Sports Med., Bd. 54, Nr. 24, S. 1451–1462, Dez. 2020, doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
- [21] WHO Consultation on Obesity, „Obesity : preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation“, World Health Organization, Geneva, 2000. [Online]. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>
- [22] M. C. G. Barbosa-Silva, A. J. D. Barros, J. Wang, S. B. Heymsfield, und R. N. Pierson, „Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex“, Am. J. Clin. Nutr., Bd. 82, Nr. 1, S. 49–52, Juli 2005, doi: 10.1093/ajcn.82.1.49.
- [23] A. Bosy-Westphal, S. Danielzik, R.-P. Dörhöfer, W. Later, S. Wiese, und M. J. Müller, „Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index“, JPEN J. Parenter. Enteral Nutr., Bd. 30, Nr. 4, S. 309–316, 2006, doi: 10.1177/0148607106030004309.
- [24] D. C. McMillan, „The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer“, Cancer Treat. Rev., Bd. 39, Nr. 5, S. 534–540, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003.
- [25] J. Bauer, S. Capra, und M. Ferguson, „Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer“,

- Eur. J. Clin. Nutr., Bd. 56, Nr. 8, S. 779–785, Aug. 2002, doi: 10.1038/sj.ejcn.1601412.
- [26] R. Schwarz, O. Krauss, und A. Hinz, „Fatigue in the general population“, *Onkologie*, Bd. 26, Nr. 2, S. 140–144, Apr. 2003, doi: 10.1159/000069834.
- [27] W. I. Zhi u. a., „Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in breast cancer survivors: a comparison of patient-reported outcomes and quantitative sensory testing“, *Breast Cancer Res. Treat.*, Bd. 178, Nr. 3, S. 587–595, Dez. 2019, doi: 10.1007/s10549-019-05416-4.
- [28] S. Singer u. a., „Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care“, *Br. J. Cancer*, Bd. 100, Nr. 6, S. 908–912, März 2009, doi: 10.1038/sj.bjc.6604952.
- [29] S. Nolte u. a., „General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States“, *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, Bd. 107, S. 153–163, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.024.
- [30] R Core Team, *R: A language and environment for statistical computing.* (2019). R Foundation for Statistical Computing.
- [31] B. A. Springer, R. Marin, T. Cyhan, H. Roberts, und N. W. Gill, „Normative Values for the Unipedal Stance Test with Eyes Open and Closed“, *J. Geriatr. Phys. Ther.*, Bd. 30, Nr. 1, S. 8–15, Apr. 2007, doi: 10.1519/00139143-200704000-00003.
- [32] A. Weber u. a., „Large-scale assessment of physical activity in a population using high-resolution hip-worn accelerometry: the German National Cohort (NAKO)“, *Sci. Rep.*, Bd. 14, Nr. 1, S. 7927, Apr. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-58461-5.
- [33] D. C. McMillan, „The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer“, *Cancer Treat. Rev.*, Bd. 39, Nr. 5, S. 534–540, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003.
- [34] F. Ottery, „Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology“, *Nutrition*, Bd. 12, S. S15–S19, Jan. 1996, doi: 10.1016/0899-9007(96)90011-8.
- [35] O. Krauss, „Multidimensional Fatigue Inventory“, in *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*, Bd. Band 2, in *Diagnostik für Klinik und Praxis*, vol. Band 2. , Göttingen Bern Toronto Seattle: Hogrefe, Verlag für Psychologie, 2003, S. 216–20.
- [36] E. A. Calhoun u. a., „Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy“, *Int. J. Gynecol. Cancer*, Bd. 13, Nr. 6, S. 741–748, Nov. 2003, doi: 10.1111/j.1525-1438.2003.13603.x.
- [37] „FACT-GOG-NTX-4“, FACIT Group. Zugegriffen: 19. Juni 2025. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/fact-gog-ntx-4>
- [38] A. S. Zigmond und R. P. Snaith, „The Hospital Anxiety and Depression Scale“, *Acta Psychiatr. Scand.*, Bd. 67, Nr. 6, S. 361–370, Juni 1983, doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- [39] C. Herrmann, „International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-A review of validation data and clinical results“, *J. Psychosom. Res.*, Bd. 42, Nr. 1, S. 17–41, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0022-3999(96)00216-4.

- [40] C. Herrmann-Lingen, U. Buss, und R. P. Snaith, Hospital anxiety and depression scale : deutsche Version; HADS-D, 4. Aufl. Bern: Huber, 2018.
- [41] N. K. Aaronson u. a., „The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology“, JNCI J. Natl. Cancer Inst., Bd. 85, Nr. 5, S. 365–376, März 1993, doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
- [42] P. M. Fayers, N. Aaronson, K. Bjordal, M. Groenvold, D. Curran, und A. Bottomley, EORTC QLQ-C30 scoring manual: this manual is intended to assist users with scoring procedures for the QLQ-C30 version 3 and earlier, and the QLQ supplementary modules, 3rd ed. Brussels: EORTC, 2001.
- [43] „QLQ-C30 German.pdf“. Zugegriffen: 19. Juni 2025. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.eortc.be/gol/C30/QLQ-C30%20German.pdf>
- [44] Y. Benjamini und Y. Hochberg, „Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing“, J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol., Bd. 57, Nr. 1, S. 289–300, Jan. 1995, doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
- [45] C. Payne, P. J. Larkin, S. McIlfratrick, L. Dunwoody, und J. H. Gracey, „Exercise and nutrition interventions in advanced lung cancer: a systematic review“, Curr. Oncol. Tor. Ont, Bd. 20, Nr. 4, S. e321-337, Aug. 2013, doi: 10.3747/co.20.1431.
- [46] F. Streckmann u. a., „Preventive Effect of Neuromuscular Training on Chemotherapy-Induced Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“, JAMA Intern. Med., Bd. 184, Nr. 9, S. 1046–1053, Sep. 2024, doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2354.
- [47] B. J. Baguley, K. A. Bolam, O. R. L. Wright, und T. L. Skinner, „The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review“, Nutrients, Bd. 9, Nr. 9, S. 1003, Sep. 2017, doi: 10.3390/nu9091003.
- [48] K. S. Courneya u. a., „Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer“, N. Engl. J. Med., S. NEJMoa2502760, Juni 2025, doi: 10.1056/NEJMoa2502760.

V Anlagen

Anlage 1: Anlage Evaluationsbericht: zusätzliche Tabellen und Abbildungen

Anlage Evaluationsbericht: zusätzliche Tabellen und Abbildungen

Konsortialführung:	Universitätsklinikum Köln
Förderkennzeichen:	01NVF18018
Akronym:	INTEGRATION-Programm
Projekttitle:	Kombinierte Ernährungs- und körperliche Aktivitätsintervention während einer onkologischen Therapie
Autorinnen und Autoren:	Hansjörg Baurecht, Christine Welker, Michael Leitzmann
Förderzeitraum:	1. Dezember 2019 bis 30. Juni 2024
Ansprechperson:	Dr. Hansjörg Baurecht, Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

Inhaltsverzeichnis

Anlage Tabellen	3
<i>Tabelle A1: Vergleich Soziodemographie, Metastasen und Therapie der beider Behandlungsgruppen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe-mit Routinedaten.</i>	7
<i>Tabelle A2: Vergleich der schwerwiegenden Ereignisse (SAEs) in drei Betrachtungszeiträumen: von t0 bis tx, t0 bis 6 Monate Beobachtungszeit während der Primär- und Supportivtherapie, tx bis 6 Monate Nachbeobachtung.</i>	9
<i>Tabelle A3: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score \geq 9) INTEGRATION vs. Usual Care. Alle Patient*innen wurde zu t0 und tx gemessen.</i>	10
<i>Tabelle A4: Anteil von Patient*innen mit erhöhtem Versorgungsbedarf für Einzelinstrumente und RoBa-Gesamtscore \geq 9. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, Mon.=Monate.</i>	10
<i>Tabelle A5: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Behandlungseffekts INTEGRATION vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score \geq 9) zu tx, adjustiert um den Effekt der Anzahl von in Anspruch genommenen Zusatzangeboten sowie Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch. Anz.=Anzahl, KI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.</i>	11
<i>Tabelle A6: Vergleich der Nutzung von Bewegungs- und Ernährungszusatzangeboten beider Behandlungsgruppen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.</i>	12
<i>Tabelle A7: Vergleich der Nutzung von Bewegungs- und Ernährungszusatzangeboten beider Behandlungsgruppen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.</i>	13
<i>Tabelle A8: Häufigkeiten von Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen, die zu einer Abweichung vom Primärtherapieplans führten.</i>	14
<i>Tabelle A9: Häufigkeiten von Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung des Primärtherapieplans für \geq 4 Wochen führten.</i>	15
<i>Tabelle A10: Unterschiede der Einzelparameter des RoBa-Assessments zwischen beiden Versorgungsgruppen zu den Zeitpunkten tx und t7.</i>	17
<i>Tabelle A11: Veränderung der RoBa-Einzelparameter zu Baseline im Vergleich beider Versorgungsgruppen zu den Zeitpunkten tx und t7.</i>	18
<i>Tabelle A12: Vergleich Soziodemographie und Therapie der beider Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.</i>	22
<i>Tabelle A13: Vergleich der Nutzung von Bewegungs- und Ernährungszusatzangeboten beider Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.</i>	23
<i>Tabelle A14 Aufschlüsselung der für die Auswertung verwendeten Routinedatenparameter.</i>	24
<i>Tabelle A15: Vergleich der Kostenparameter und Aufenthaltstage zwischen beiden Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen.</i>	26
Anlage Abbildungen	27
<i>Abbildung A1: Flow-Chart.</i>	27
<i>Abbildung A2: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score \geq 9) INTEGRATION vs. Usual Care. Alle Patient*innen mit vollständigem RoBa-Assessment zu t0 und tx.</i>	28

Anlage Tabellen

	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert	INTEGRATION (N=58)	Usual Care (N=59)	P-Wert
Alter (Jahre)						
Mean (SD)	52.8 (11.6)	51.4 (12.1)	0.198	49.3 (12.3)	48.0 (12.6)	0.551
Median [Min, Max]	53.0 [20.0, 75.0]	52.0 [23.0, 80.0]		48.0 [20.0, 75.0]	46.0 [26.0, 75.0]	
sex						
weiblich	175 (76.8%)	160 (70.8%)	0.181	50 (86.2%)	43 (72.9%)	0.108
männlich	53 (23.2%)	65 (28.8%)		8 (13.8%)	16 (27.1%)	
divers	0 (0%)	1 (0.4%)				
Familienstand						
ledig	53 (23.2%)	60 (26.5%)	0.293	16 (27.6%)	17 (28.8%)	0.739
verheiratet	143 (62.7%)	125 (55.3%)		32 (55.2%)	28 (47.5%)	
vom Ehepartner getrennt lebend	1 (0.4%)	5 (2.2%)		0 (0%)	2 (3.4%)	
geschieden	26 (11.4%)	28 (12.4%)		9 (15.5%)	10 (16.9%)	
verwitwet	5 (2.2%)	8 (3.5%)		1 (1.7%)	2 (3.4%)	
Schulabschluss						
Schüler/in	1 (0.4%)	0 (0%)	0.921	0 (0%)	0 (0%)	0.173
ohne Abschluss	0 (0%)	1 (0.4%)		0 (0%)	0 (0%)	
Hauptschulabschluss	21 (9.2%)	22 (9.7%)		4 (6.9%)	6 (10.2%)	
Mittlere Reife	54 (23.7%)	47 (20.8%)		15 (25.9%)	9 (15.3%)	
Fachhochschulreife	18 (7.9%)	17 (7.5%)		0 (0%)	3 (5.1%)	
Abitur	132 (57.9%)	137 (60.6%)		38 (65.5%)	41 (69.5%)	
anderen	1 (0.4%)	2 (0.9%)		1 (1.7%)	0 (0%)	
Missing	1 (0.4%)	0 (0%)				

	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert	INTEGRATION (N=58)	Usual Care (N=59)	P-Wert
Ausbildungsabschluss						
Auszubildende(r)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0.976	2 (3.4%)	0 (0%)	0.175
(Fach)schüler/in	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Keinen beruflichen Abschluss	8 (3.5%)	11 (4.9%)		4 (6.9%)	0 (0%)	
Lehre abgeschl.	55 (24.1%)	51 (22.6%)		14 (24.1%)	8 (13.6%)	
Berufl.-schul. Ausbildung abgeschl.	26 (11.4%)	25 (11.1%)		5 (8.6%)	10 (16.9%)	
Fach-, Technikerschule abgeschl.	19 (8.3%)	19 (8.4%)		4 (6.9%)	4 (6.8%)	
Bachelor	9 (3.9%)	12 (5.3%)		3 (5.2%)	2 (3.4%)	
Fachhochschulabschluss	28 (12.3%)	29 (12.8%)		8 (13.8%)	14 (23.7%)	
Universitätsabschluss	66 (28.9%)	62 (27.4%)		14 (24.1%)	18 (30.5%)	
Promotion	11 (4.8%)	11 (4.9%)		3 (5.2%)	3 (5.1%)	
anderen berufl. Abschluss	2 (0.9%)	5 (2.2%)		0 (0%)	0 (0%)	
Missing	2 (0.9%)	0 (0%)		1 (1.7%)	0 (0%)	
Erwerbstätigkeit						
voll erwerbstätig	124 (54.4%)	121 (53.5%)	0.815	25 (43.1%)	32 (54.2%)	0.813
Teilzeit erwerbstätig	46 (20.2%)	52 (23.0%)		14 (24.1%)	14 (23.7%)	
Altersteilzeit	2 (0.9%)	0 (0%)		1 (1.7%)	0 (0%)	
geringfügig erwerbstätig	2 (0.9%)	5 (2.2%)		2 (3.4%)	2 (3.4%)	
Ein-Euro-Job + Arbeitslosengeld II	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
unregelmäßig beschäftigt	1 (0.4%)	1 (0.4%)		0 (0%)	0 (0%)	
in beruflicher Ausbildung/Lehre	1 (0.4%)	1 (0.4%)		1 (1.7%)	0 (0%)	
freiwilliges soziales/ökologisches Jahr	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
nicht erwerbstätig	49 (21.5%)	44 (19.5%)		13 (22.4%)	9 (15.3%)	
Erziehungsurlaub	3 (1.3%)	2 (0.9%)		2 (3.4%)	2 (3.4%)	
Alkoholkonsum						

	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert	INTEGRATION (N=58)	Usual Care (N=59)	P-Wert
nie	88 (38.6%)	85 (37.6%)	0.439	27 (46.6%)	24 (40.7%)	0.208
gelegentlich	121 (53.1%)	118 (52.2%)		27 (46.6%)	31 (52.5%)	
regelmäßig	15 (6.6%)	13 (5.8%)		4 (6.9%)	1 (1.7%)	
täglich	4 (1.8%)	10 (4.4%)		0 (0%)	3 (5.1%)	
Raucherstatus						
Nichtraucher	105 (46.1%)	100 (44.2%)	0.346	27 (46.6%)	25 (42.4%)	0.459
ehemaliger Raucher	106 (46.5%)	100 (44.2%)		28 (48.3%)	27 (45.8%)	
Raucher	17 (7.5%)	26 (11.5%)		3 (5.2%)	7 (11.9%)	
Lymphknotenbefall						
NX	32 (14.0%)	21 (9.3%)	0.399	7 (12.1%)	7 (11.9%)	0.567
N0	80 (35.1%)	76 (33.6%)		18 (31.0%)	20 (33.9%)	
N1	64 (28.1%)	65 (28.8%)		15 (25.9%)	17 (28.8%)	
N2a	17 (7.5%)	18 (8.0%)		4 (6.9%)	3 (5.1%)	
N2b	2 (0.9%)	3 (1.3%)		0 (0%)	1 (1.7%)	
N3	6 (2.6%)	13 (5.8%)		3 (5.2%)	0 (0%)	
Missing	27 (11.8%)	30 (13.3%)		11 (19.0%)	11 (18.6%)	
Metastasen						
MX	21 (9.2%)	23 (10.2%)	0.758	6 (10.3%)	9 (15.3%)	0.722
M0	139 (61.0%)	127 (56.2%)		34 (58.6%)	34 (57.6%)	
M1	46 (20.2%)	49 (21.7%)		11 (19.0%)	9 (15.3%)	
Missing	22 (9.6%)	27 (11.9%)		7 (12.1%)	7 (11.9%)	
Knochenmetastasen						
nein	224 (98.2%)	215 (95.1%)	0.071	56 (96.6%)	58 (98.3%)	0.619
ja	4 (1.8%)	11 (4.9%)		2 (3.4%)	1 (1.7%)	
Hirnmetastasen						

	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert	INTEGRATION (N=58)	Usual Care (N=59)	P-Wert
nein	226 (99.1%)	221 (97.8%)	0.284	58 (100%)	57 (96.6%)	0.496
ja	2 (0.9%)	5 (2.2%)		0 (0%)	2 (3.4%)	
Verdauungsorganmetastasen						
nein	207 (90.8%)	211 (93.4%)	0.386	52 (89.7%)	57 (96.6%)	0.163
ja	21 (9.2%)	15 (6.6%)		6 (10.3%)	2 (3.4%)	
Atemwegsorganmetastasen						
nein	216 (94.7%)	212 (93.8%)	0.692	58 (100%)	58 (98.3%)	1
ja	12 (5.3%)	14 (6.2%)		0 (0%)	1 (1.7%)	
Lymphknotenmetastasen						
nein	214 (93.9%)	209 (92.5%)	0.582	56 (96.6%)	56 (94.9%)	1
ja	14 (6.1%)	17 (7.5%)		2 (3.4%)	3 (5.1%)	
sonstige Metastasen						
nein	209 (91.7%)	208 (92.0%)	1	54 (93.1%)	56 (94.9%)	0.717
ja	19 (8.3%)	18 (8.0%)		4 (6.9%)	3 (5.1%)	
Therapieziel						
kurativ	180 (78.9%)	182 (80.5%)	0.905	48 (82.8%)	52 (88.1%)	0.598
palliativ	44 (19.3%)	43 (19.0%)		9 (15.5%)	7 (11.9%)	
Missing	4 (1.8%)	1 (0.4%)		1 (1.7%)	0 (0%)	
Therapieschema						
nur Systemtherapie	14 (6.1%)	25 (11.1%)	0.448	5 (8.6%)	7 (11.9%)	0.919
adjuvant	69 (30.3%)	60 (26.5%)		17 (29.3%)	16 (27.1%)	
neoadjuvant	87 (38.2%)	87 (38.5%)		25 (43.1%)	27 (45.8%)	
perioperativ	8 (3.5%)	6 (2.7%)		1 (1.7%)	1 (1.7%)	
palliativ	44 (19.3%)	43 (19.0%)		10 (17.2%)	8 (13.6%)	
Missing	6 (2.6%)	3 (1.3%)				

	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert	INTEGRATION (N=58)	Usual Care (N=59)	P-Wert
HER2 (Therapiedokumentation)						
nein	190 (83.3%)	194 (85.8%)	0.511	47 (81.0%)	51 (86.4%)	0.462
ja	37 (16.2%)	31 (13.7%)		11 (19.0%)	8 (13.6%)	
Missing	1 (0.4%)	1 (0.4%)				

Tabelle A1: Vergleich Soziodemographie, Metastasen und Therapie der beider Behandlungsgruppen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe-mit Routinedaten.

	von t0 bis tx			von t0 bis 6 Monate danach (t6)			von tx bis 6 Monate danach (t7)			nach t7		
	INTEGRATION (N=61)	Usual Care (N=57)	P-Wert	INTEGRATION (N=62)	Usual Care (N=57)	P-Wert	INTEGRATION (N=19)	Usual Care (N=22)	P-Wert	INTEGRATION (N=15)	Usual Care (N=17)	P-Wert
SAE Kategorien												
kein SAE	0 (0%)	0 (0%)	0.304	0 (0%)	0 (0%)	0.34	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	0.0784
Tod	5 (8.2%)	2 (3.5%)		5 (8.1%)	2 (3.5%)		5 (26.3%)	6 (27.3%)		9 (60.0%)	5 (29.4%)	
Kardio-vaskuläres Ereignis	8 (13.1%)	3 (5.3%)		8 (12.9%)	3 (5.3%)		0 (0%)	0 (0%)		2 (13.3%)	1 (5.9%)	
Bewegungsapparat	1 (1.6%)	2 (3.5%)		2 (3.2%)	2 (3.5%)		1 (5.3%)	1 (4.5%)		0 (0%)	0 (0%)	
Sonstiges	47 (77.0%)	50 (87.7%)		47 (75.8%)	50 (87.7%)		13 (68.4%)	15 (68.2%)		4 (26.7%)	11 (64.7%)	
SAE kardiovaskulär												
kein SAE kardiovaskulär	53 (86.9%)	54 (94.7%)	0.539	53 (86.9%)	54 (94.7%)	0.539	19 (100%)	22 (100%)	1	13 (86.7%)	16 (94.1%)	0.212
Myokardinfarkt	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
akute Herzinsuffizienz	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
zerebrale Ischämie	1 (1.6%)	0 (0%)		1 (1.6%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (5.9%)	
Lungenarterienembolie	3 (4.9%)	1 (1.8%)		3 (4.9%)	1 (1.8%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Sonstiges	4 (6.6%)	2 (3.5%)		4 (6.6%)	2 (3.5%)		0 (0%)	0 (0%)		2 (13.3%)	0 (0%)	
schwere Blutung	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
SAE Bewegungsapparat												
kein SAE Bewegungsapparat	60 (98.4%)	55 (96.5%)	0.739	60 (96.8%)	55 (96.5%)	0.796	18 (94.7%)	21 (95.5%)	0.718	15 (100%)	17 (100%)	1
Fraktur	0 (0%)	1 (1.8%)		0 (0%)	1 (1.8%)		0 (0%)	1 (4.5%)		0 (0%)	0 (0%)	
Ruptur	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Sonstiges	1 (1.6%)	1 (1.8%)		2 (3.2%)	1 (1.8%)		1 (5.3%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
SAE Schweregrad												
leicht	9 (14.8%)	12 (21.1%)	0.45	9 (14.5%)	12 (21.1%)	0.483	1 (5.3%)	5 (22.7%)	0.296	1 (6.7%)	0 (0%)	0.0799
mäßig	17 (27.9%)	20 (35.1%)		18 (29.0%)	20 (35.1%)		9 (47.4%)	6 (27.3%)		2 (13.3%)	8 (47.1%)	
schwer	21 (34.4%)	19 (33.3%)		21 (33.9%)	19 (33.3%)		4 (21.1%)	3 (13.6%)		2 (13.3%)	3 (17.6%)	
lebensbedrohlich	9 (14.8%)	4 (7.0%)		9 (14.5%)	4 (7.0%)		0 (0%)	2 (9.1%)		0 (0%)	1 (5.9%)	
tödlich	5 (8.2%)	2 (3.5%)		5 (8.1%)	2 (3.5%)		5 (26.3%)	6 (27.3%)		10 (66.7%)	5 (29.4%)	

SAE: Zusammenhang mit Intervention												
sicher	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	0.718	0 (0%)	0 (0%)	1
möglich	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (5.9%)	
unwahrscheinlich	1 (1.6%)	1 (1.8%)		1 (1.6%)	1 (1.8%)		1 (5.3%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
kein Zusammenh.	59 (96.7%)	56 (98.2%)		60 (96.8%)	56 (98.2%)		18 (94.7%)	21 (95.5%)		15 (100%)	16 (94.1%)	
nicht beurteilbar	1 (1.6%)	0 (0%)		1 (1.6%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (4.5%)		0 (0%)	0 (0%)	
Missing	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	0.718	0 (0%)	0 (0%)	1
SAE: Studienausschluss												
Nein	51 (83.6%)	55 (96.5%)	0.0946	52 (83.9%)	55 (96.5%)	0.0954	16 (84.2%)	16 (72.7%)	0.466	5 (33.3%)	12 (70.6%)	0.032
Ja	8 (13.1%)	2 (3.5%)		8 (12.9%)	2 (3.5%)		3 (15.8%)	6 (27.3%)		10 (66.7%)	4 (23.5%)	
Missing	2 (3.3%)	0 (0%)		2 (3.2%)	0 (0%)					0 (0%)	1 (5.9%)	
SAE: ungepl. stat. Aufenthalt erforderlich												
Nein	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1	3 (15.8%)	1 (4.5%)	0.31	5 (33.3%)	1 (5.9%)	0.0829
Ja	60 (98.4%)	57 (100%)		61 (98.4%)	57 (100%)		15 (78.9%)	21 (95.5%)		10 (66.7%)	15 (88.2%)	
Missing	1 (1.6%)	0 (0%)		1 (1.6%)	0 (0%)		1 (5.3%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (5.9%)	
SAE: bleibende/schwerwiegende Folge												
Nein	52 (85.2%)	53 (93.0%)	0.273	53 (85.5%)	53 (93.0%)	0.274	14 (73.7%)	17 (77.3%)	1	9 (60.0%)	12 (70.6%)	1
Ja	6 (9.8%)	2 (3.5%)		6 (9.7%)	2 (3.5%)		4 (21.1%)	4 (18.2%)		4 (26.7%)	4 (23.5%)	
Missing	3 (4.9%)	2 (3.5%)		3 (4.8%)	2 (3.5%)		1 (5.3%)	1 (4.5%)		2 (13.3%)	1 (5.9%)	

Tabelle A2: Vergleich der schwerwiegenden Ereignisse (SAEs) in drei Betrachtungszeiträumen: von t0 bis tx, t0 bis 6 Monate Beobachtungszeit während der Primär- und Supportivtherapie, tx bis 6 Monate Nachbeobachtung.

Patient*innen	RR	95% CI	P-Wert
RoBa zu Tx	0.52	0.28-0.96	0.0288
RoBa zu Tx; INTEGRATION (Bewegung) \geq 4 Monate	0.41	0.18-0.90	0.0173
RoBa zu Tx; INTEGRATION (Ernahrung) \geq 4 Monate	0.44	0.22-0.85	0.0100
RoBa zu Tx; INTEGRATION (Bewegung & Ernahrung) > 4 Monate	0.27	0.10-0.64	0.0094

Tabelle A3: Relatives Risiko fur einen erhoheten Bedarf (RoBa-Score \geq 9) INTEGRATION vs. Usual Care. Alle Patient*innen wurde zu t0 und tx gemessen.

	t0		tx			t7	
	INT	UC	INT	INT \geq 4 Mon.	UC	INT	UC
Handgrip	14.7%	13.8%	19.6%	17.9%	18.2%	13.6%	15.6%
Spiroergometrie	55.9%	63.1%	55.4%	48.4%	68.9%	49.3%	56.2%
Einbeinstand	9.5%	13.3%	8.9%	6.3%	21.6%	7.9%	14.1%
Akzelerometrie	47.4%	56.2%	42.3%	40.0%	55.4%	42.9%	51.6%
BMI	51.7%	57.6%	50.6%	45.3%	57.4%	54.3%	53.1%
Phasenwinkel	74.9%	79.3%	85.1%	88.4%	92.6%	74.3%	82.0%
mGPS	20.9%	24.1%	11.9%	6.3%	10.1%	7.1%	7.0%
PG-SGA	24.6%	24.1%	17.3%	12.6%	19.6%	10.7%	15.6%
MFI	52.1%	54.7%	45.8%	41.1%	54.1%	35.0%	46.9%
HADS	32.2%	30.5%	20.8%	18.9%	23.6%	17.1%	20.3%
FACT-GOG	5.2%	8.9%	31.5%	34.7%	32.4%	24.3%	32.8%
EORTC	28.0%	22.7%	14.3%	10.5%	18.2%	6.4%	7.8%
RoBa-gesamt	18.5%	19.7%	14.9%	10.6%	25.7%	11.4%	14.8%

Tabelle A4: Anteil von Patient*innen mit erhohetem Versorgungsbedarf fur Einzelinstrumente und RoBa-Gesamtscore \geq 9. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, Mon.=Monate.

Modell	Einflussvariablen	RR	95% KI	P-Wert	AIC	BIC	AUC
m1:	INT vs. UC	0.39	0.22-0.71	0.002	308.2	319.5	0.637
m1:	BW-Anz.Zusatzangebotstermine	0.97	0.94-0.99	0.014			
m2:	INT vs. UC	0.41	0.22-0.75	0.004	309.8	324.8	0.635
m2:	BW-Anz.Zusatzangebotstermine	0.97	0.94-0.99	0.013			
m2:	ERN-Anz.Zusatzangebotstermine	1.08	0.86-1.36	0.522			
m3:	INT vs. UC	0.42	0.23-0.77	0.005	308.5	327.3	0.633
m3:	BW-Anz.Zusatzangebotstermine	0.97	0.94-0.99	0.012			
m3:	ERN-Anz.Zusatzangebotstermine	1.09	0.86-1.39	0.481			
m3:	männlich vs. Weiblich	0.98	0.5-1.93	0.957			
m4:	INT vs. UC	0.40	0.22-0.74	0.004	308.1	330.6	0.648
m4:	BW-Anz.Zusatzangebotstermine	0.97	0.94-0.99	0.012			
m4:	ERN-Anz.Zusatzangebotstermine	1.09	0.86-1.39	0.489			
m4:	männlich vs. Weiblich	0.84	0.42-1.71	0.636			
m4:	Alter	1.02	1.00-1.05	0.119			
m5:	INT vs. UC	0.39	0.22-0.71	0.002	308.6	319.9	0.612
m5:	Anz.Zusatzangebotstermine	0.97	0.94-0.99	0.017			
m6:	INT vs. UC	0.40	0.22-0.73	0.003	307.5	322.5	0.616
m6:	Anz.Zusatzangebotstermine	0.97	0.94-0.99	0.015			
m6:	männlich vs. Weiblich	1.08	0.57-2.05	0.818			
m7:	INT vs. UC	0.39	0.21-0.71	0.002	306.9	325.7	0.627
m7:	Anz.Zusatzangebotstermine	0.97	0.94-0.99	0.016			
m7:	männlich vs. weiblich	0.92	0.47-1.81	0.817			
m7:	Alter	1.02	1-1.05	0.117			

Tabelle A5: Genestete logistische Modelle zur Schätzung des Behandlungseffekts INTEGRATION vs. Usual Care auf den primären Endpunkt "Bedarf" (RoBa Score ≥ 9) zu tx, adjustiert um den Effekt der Anzahl von in Anspruch genommenen Zusatzangeboten sowie Geschlecht und Alter. INT=INTEGRATION, UC=Usual Care, BW=bewegungstherapeutisch, ERN=ernährungstherapeutisch. Anz.=Anzahl, KI=Konfidenzintervall, AIC=Akaike Information Criterion, BIC=Bayesian Information Criterion, AUC=Area under the Curve.

	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=228)	Usual Care (N=226)	P-Wert	INTEGRATION (N=58)	Usual Care (N=59)	P-Wert
Bewegungszusatzangebote bis Tx						
nein	125 (54.8%)	72 (31.9%)	<0.001	32 (55.2%)	16 (27.1%)	0.003
ja	103 (45.2%)	154 (68.1%)		26 (44.8%)	43 (72.9%)	
Ernährungszusatzangebote bis Tx						
nein	182 (79.8%)	132 (58.4%)	<0.001	46 (79.3%)	32 (54.2%)	0.006
ja	46 (20.2%)	94 (41.6%)		12 (20.7%)	27 (45.8%)	
Bewegungszusatzangebote bis T7						
nein	78 (34.2%)	51 (22.6%)	0.007	18 (31.0%)	10 (16.9%)	0.086
ja	150 (65.8%)	175 (77.4%)		40 (69.0%)	49 (83.1%)	
Ernährungszusatzangebote bis T7						
nein	168 (73.7%)	114 (50.4%)	<0.001	42 (72.4%)	25 (42.4%)	0.001
ja	60 (26.3%)	112 (49.6%)		16 (27.6%)	34 (57.6%)	

Table A6: Vergleich der Nutzung von Bewegungs- und Ernährungszusatzangeboten beider Behandlungsgruppen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.

	INTEGRATION (N=228)	USUAL CARE (N=226)	P-Wert
Zeitpunkt tx			
Fatigue			
nein	145 (63.6%)	152 (67.3%)	0.431
ja	83 (36.4%)	74 (32.7%)	
Kachexie			
nein	224 (98.2%)	224 (99.1%)	0.685
ja	4 (1.8%)	2 (0.9%)	
CIPN			
nein	114 (50.0%)	113 (50.0%)	1
ja	114 (50.0%)	113 (50.0%)	
Zeitpunkt t7			
Fatigue			
nein	167 (73.2%)	166 (73.5%)	1
ja	61 (26.8%)	60 (26.5%)	
Kachexie			
nein	225 (98.7%)	220 (97.3%)	0.337
ja	3 (1.3%)	6 (2.7%)	
CIPN			
nein	145 (63.6%)	138 (61.1%)	0.628
ja	83 (36.4%)	88 (38.9%)	

Tabelle A7: Vergleich der Nutzung von Bewegungs- und Ernährungszusatzangeboten beider Behandlungsgruppen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.

	Gesamtkollektiv zu tx (N=371)			Burstkrebs zu tx (N=201)		
	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert
	(N=190)	(N=181)		(N=102)	(N=99)	
Mindestens eine Toxizität/Nebenwirkung	93 (48.9%)	82 (45.3%)	0.533	49 (48.0%)	39 (39.4%)	0.256
Einzelne Toxizitäten/Nebenwirkungen						
Neurotoxizität	19 (10.0%)	24 (13.3%)	0.336	8 (7.8%)	11 (11.1%)	0.477
Hämatotoxizität	44 (23.2%)	36 (19.9%)	0.452	25 (24.5%)	17 (17.2%)	0.227
Gastrointestinale Toxizität	13 (6.8%)	7 (3.9%)	0.253	3 (2.9%)	4 (4.0%)	0.718
Infektion	19 (10.0%)	10 (5.5%)	0.124	13 (12.7%)	7 (7.1%)	0.239
Thrombose	0 (0%)	2 (1.1%)	0.237	0 (0%)	0 (0%)	1
Fatigue	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1
Andere medizinische Unverträglichkeit	7 (3.7%)	7 (3.9%)	1	2 (2.0%)	3 (3.0%)	0.68

Tabelle A8: Häufigkeiten von Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen, die zu einer Abweichung vom Primärtherapieplans führten.

Grund	Gesamtkollektiv zu tx (N=371)			Brustkrebs zu tx (N=201)		
	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert
	(N=190)	(N=181)		(N=102)	(N=99)	
Neurotoxizität	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1
Hämatotoxizität	2 (1.1%)	9 (5.0%)	0.032	1 (1.0%)	7 (7.1%)	0.033
Gastrointestinale Toxizität	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0.615	0 (0%)	1 (1.0%)	0.493
Infektion	8 (4.2%)	2 (1.1%)	0.106	4 (3.9%)	1 (1.0%)	0.369
Thrombose	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1
Fatigue	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1
Anderer medizinische Unverträglichkeit	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1
Anderer medizinischer Grund	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1
Anderer Grund	2 (1.1%)	4 (2.2%)	0.439	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1
Grund unbekannt	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1
Gesamt	16 (8.4%)	19 (10.5%)	0.595	6 (5.9%)	10 (10.1%)	0.306

Tabelle A9: Häufigkeiten von Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung des Primärtherapieplans für ≥ 4 Wochen führten.

		Zeitpunkt t0			Zeitpunkt tx			Zeitpunkt t7		
		INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert
Bewegungsstatus	Handgrip (kg)									
	Mean (SD)	33.7 (9.78)	35.1 (9.36)	0.122	33.3 (9.98)	34.1 (9.69)	0.395	33.6 (10.0)	34.9 (9.78)	0.255
	Median [Min, Max]	32.4 [11.5, 67.8]	33.5 [11.9, 62.6]		31.2 [13.4, 62.0]	33.1 [15.1, 70.8]		31.6 [12.8, 69.3]	33.0 [16.2, 68.8]	
	Spiroergometrie (VO2max)									
	Mean (SD)	24.5 (7.94)	24.3 (8.06)	0.834	24.3 (7.09)	23.1 (7.54)	0.133	25.3 (7.77)	24.6 (7.44)	0.392
	Median [Min, Max]	24.0 [10.0, 55.9]	23.0 [8.60, 54.4]		23.7 [6.40, 46.6]	22.0 [9.20, 52.9]		24.8 [9.90, 48.1]	24.7 [9.00, 53.0]	
	Einbeinstand (Sek)									
	Mean (SD)	40.0 (11.3)	39.0 (11.9)	0.379	39.8 (11.1)	36.5 (14.0)	0.014	41.0 (10.0)	39.6 (12.2)	0.246
	Median [Min, Max]	45.0 [1.00, 46.0]	45.0 [2.00, 46.0]		45.0 [3.00, 45.0]	45.0 [1.00, 45.0]		45.0 [3.00, 45.0]	45.0 [2.00, 46.0]	
	Akzelerometrie (Min)									
Mean (SD)	349 (226)	305 (187)	0.0303	380 (215)	320 (216)	0.011	377 (203)	329 (191)	0.034	
Median [Min, Max]	323 [12.0, 1510]	264 [6.00, 1120]		354 [5.00, 1060]	269 [20.0, 1100]		360 [2.80, 1130]	296 [19.8, 900]		
Ernährungsstatus	BMI (kg/m²)									
	Mean (SD)	24.8 (4.90)	25.2 (5.36)	0.485	25.0 (5.07)	25.5 (5.55)	0.370	25.1 (4.98)	25.7 (5.70)	0.356
	Median [Min, Max]	24.1 [15.8, 45.8]	24.0 [15.7, 44.1]		23.9 [17.0, 47.2]	24.5 [16.1, 44.3]		24.3 [16.9, 45.0]	24.3 [16.6, 43.9]	
	Phasenwinkel(Bia)									
	Mean (SD)	5.56 (0.783)	5.50 (0.852)	0.461	5.31 (0.734)	5.25 (0.754)	0.450	5.55 (0.806)	5.53 (0.703)	0.829
	Median [Min, Max]	5.55 [2.95, 7.65]	5.50 [2.35, 8.95]		5.35 [3.70, 7.90]	5.25 [3.25, 8.55]		5.55 [3.65, 7.85]	5.53 [3.75, 7.95]	
	mGPS									
	Mean (SD)	0.254 (0.511)	0.288 (0.535)	0.499	0.137 (0.404)	0.136 (0.418)	0.968	0.0875 (0.325)	0.0850 (0.323)	0.945
	Median [Min, Max]	0 [0, 2.00]	0 [0, 2.00]		0 [0, 2.00]	0 [0, 2.00]		0 [0, 2.00]	0 [0, 2.00]	
	PG-SGA									
Mean (SD)	7.62 (5.79)	7.95 (5.86)	0.550	5.28 (4.25)	4.98 (4.09)	0.487	3.63 (4.08)	3.65 (3.65)	0.945	
Median [Min, Max]	6.00 [1.00, 29.0]	7.00 [1.00, 32.0]		4.00 [1.00, 22.0]	3.00 [1.00, 18.0]		2.00 [1.00, 28.0]	2.00 [1.00, 26.0]		
Leb	MFI									

		Zeitpunkt t0			Zeitpunkt tx			Zeitpunkt t7		
		INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert
	Mean (SD)	11.0 (3.94)	10.9 (3.83)	0.798	10.4 (4.02)	10.7 (3.91)	0.441	9.49 (4.01)	10.2 (3.96)	0.09
	Median [Min, Max]	11.0 [4.00, 20.0]	11.0 [4.00, 20.0]		10.0 [4.00, 20.0]	11.0 [4.00, 20.0]		9.00 [4.00, 20.0]	10.0 [4.00, 20.0]	
	FACT-GOG									
	Mean (SD)	4.53 (4.28)	4.68 (4.41)	0.707	9.16 (7.27)	9.52 (7.21)	0.631	7.90 (6.63)	9.30 (7.59)	0.076
	Median [Min, Max]	3.00 [0, 35.0]	3.00 [0, 25.0]		7.00 [0, 32.0]	8.00 [0, 34.0]		6.00 [0, 30.0]	7.50 [0, 42.0]	
	HADS									
	Mean (SD)	11.1 (6.67)	10.6 (6.76)	0.436	9.23 (6.73)	9.07 (6.28)	0.819	8.23 (6.20)	8.94 (6.40)	0.309
	Median [Min, Max]	10.0 [0, 34.0]	10.0 [0, 36.0]		8.00 [0, 34.0]	8.00 [0, 30.0]		7.00 [0, 31.0]	8.00 [0, 29.0]	
	EORTC									
	Mean (SD)	57.2 (22.7)	58.0 (22.1)	0.717	64.0 (20.3)	63.1 (20.9)	0.655	71.4 (20.7)	69.5 (19.8)	0.411
	Median [Min, Max]	58.3 [0, 100]	58.3 [0, 100]		66.7 [8.30, 100]	66.7 [16.7, 100]		75.0 [0, 100]	75.0 [0, 100]	

Tabelle A10: Unterschiede der Einzelparameter des RoBa-Assessments zwischen beiden Versorgungsgruppen zu den Zeitpunkten tx und t7.

		Veränderung tx-t0			Veränderung t7-t0		
		INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert	INTEGRATION	USUAL CARE	P-Wert
Bewegungsstatus	Handgrip (kg)						
	Mean (95% CI)	-0.77 (1.56–0.01)	-0.86 (-1.54–0.18)	0.871	-0.31 (-1.16–0.53)	-0.22 (-0.94–0.50)	0.864
	Median [Min, Max]	-0.500 [-32.5, 29.9]	-0.650 [-20.7, 10.9]		-0.400 [-32.5, 30.0]	0 [-14.2, 13.9]	
	Spiroergometrie (VO2max)						
	Mean (95% CI)	-0.94 (1.67–0.21)	-1.46 (-2.24–0.67)	0.350	-0.18 (-1.00–0.64)	-0.18 (-1.02–0.67)	0.996
	Median [Min, Max]	-0.100 [-26.2, 17.0]	-1.10 [-22.4, 15.0]		-0.300 [-26.6, 19.0]	-0.400 [-20.3, 19.0]	
	Einbeinstand (Sek)						
	Mean (SD)	-1.41 (-2.27–0.55)	-2.98 (-4.41–1.54)	0.067	-0.32 (-1.41–0.78)	-0.51 (-1.85–0.82)	0.826
	Median [Min, Max]	0 [-29.0, 15.0]	0 [-42.0, 32.0]		0 [-33.0, 32.0]	0 [-41.0, 32.0]	
Akzelerometrie (Min)							
Mean (95% CI)	16.99 (-12.36–46.34)	24.14 (-5.77–54.05)	0.738	8.71 (-20.73–38.15)	22.06 (-7.94–52.06)	0.534	
Median [Min, Max]	9.00 [-773, 585]	7.20 [-553, 781]		18.3 [-885, 600]	22.0 [-733, 485]		
Ernährungsstatus	BMI (kg/m²)						
	Mean (95% CI)	-0.00 (-0.23–0.23)	0.24 (-0.02–0.49)	0.172	-0.02 (-0.31–0.26)	0.40 (0.06–0.74)	0.066
	Median [Min, Max]	0 [-5.10, 4.20]	0.200 [-6.20, 5.40]		0.200 [-9.90, 3.90]	0.400 [-7.60, 12.2]	
	Phasenwinkel (Bia)						
	Mean (95% CI)	-0.31 (-0.38–0.23)	-0.30 (-0.40–0.20)	0.897	-0.11 (-0.19–0.02)	-0.02 (-0.12–0.08)	0.173
	Median [Min, Max]	-0.300 [-1.80, 1.35]	-0.300 [-4.15, 1.65]		-0.100 [-1.95, 1.50]	0 [-3.40, 1.30]	
	mGPS						
	Mean (95% CI)	-0.06 (-0.13–0.01)	-0.11 (-0.20–0.03)	0.344	-0.09 (-0.17–0.02)	-0.11 (-0.19–0.04)	0.744
	Median [Min, Max]	0 [-2.00, 2.00]	0 [-2.00, 2.00]		0 [-2.00, 2.00]	0 [-2.00, 2.00]	
PG-SGA							
Mean (95% CI)	-1.84 (-2.74–0.94)	-2.66 (-3.60–1.71)	0.220	-3.63 (-4.59–2.67)	-4.19 (-5.17–3.21)	0.423	
Median [Min, Max]	-1.00 [-21.0, 19.0]	-2.00 [-27.0, 14.0]		-2.00 [-22.0, 14.0]	-3.00 [-23.0, 25.0]		
Lebensqualität	MFI						
	Mean (95% CI)	-0.40 (-1.04–0.24)	-0.07 (-0.64–0.50)	0.452	-1.35 (-1.98–0.71)	-0.78 (-1.46–0.09)	0.234
	Median [Min, Max]	0 [-14.0, 12.0]	0 [-15.0, 9.00]		-1.00 [-11.0, 12.0]	-1.00 [-15.0, 11.0]	
	FACT-GOG						
	Mean (95% CI)	5.01 (4.10–5.92)	5.13 (4.12–6.14)	0.860	3.75 (2.86–4.64)	4.88 (3.79–5.96)	0.118
	Median [Min, Max]	3.50 [-6.00, 23.0]	4.00 [-11.0, 30.0]		2.00 [-12.0, 20.0]	3.50 [-12.0, 28.0]	
	HADS						
	Mean (95% CI)	-1.48 (-2.18–0.79)	-1.33 (-2.09–0.56)	0.765	-2.55 (-3.41–1.69)	-1.62 (-2.50–0.74)	0.140
	Median [Min, Max]	-1.00 [-21.0, 12.0]	-1.00 [-19.0, 20.0]		-2.00 [-20.0, 16.0]	-1.50 [-19.0, 14.0]	
EORTC							
Mean (95% CI)	5.39 (1.85–8.93)	3.68 (0.12–7.24)	0.504	12.30 (8.19–16.41)	12.24 (8.59–15.89)	0.982	
Median [Min, Max]	0 [-75.0, 83.3]	0 [-58.3, 83.3]		8.40 [-75.0, 75.0]	12.5 [-58.3, 83.3]		

Tabelle A11: Veränderung der RoBa-Einzelparameter zu Baseline im Vergleich beider Versorgungsgruppen zu den Zeitpunkten tx und t7.

Brustkrebspatientinnen	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=111)	Usual Care (N=114)	P-Wert	INTEGRATION (N=29)	Usual Care (N=31)	P-Wert
Alter (Jahre)						
Mean (SD)	49.0 (10.4)	48.2 (11.1)	0.587	45.3 (8.12)	46.8 (12.9)	0.608
Median [Min, Max]	50.0 [29.0, 74.0]	47.0 [26.0, 75.0]		44.0 [32.0, 62.0]	44.0 [26.0, 75.0]	
Familienstand						
ledig	27 (24.3%)	33 (28.9%)	0.813	8 (27.6%)	8 (25.8%)	1
verheiratet	69 (62.2%)	67 (58.8%)		16 (55.2%)	16 (51.6%)	
vom Ehepartner getrennt lebend	1 (0.9%)	1 (0.9%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
geschieden	12 (10.8%)	9 (7.9%)		5 (17.2%)	5 (16.1%)	
verwitwet	2 (1.8%)	4 (3.5%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
Schulabschluss						
Schüler/in	1 (0.9%)	0 (0%)	0.998	0 (0%)	0 (0%)	0.586
ohne Abschluss	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Hauptschulabschluss	6 (5.4%)	7 (6.1%)		0 (0%)	2 (6.5%)	
Mittlere Reife	28 (25.2%)	28 (24.6%)		8 (27.6%)	7 (22.6%)	
Fachhochschulreife	6 (5.4%)	7 (6.1%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
Abitur	69 (62.2%)	71 (62.3%)		21 (72.4%)	21 (67.7%)	
anderen	0 (0%)	1 (0.9%)		0 (0%)	0 (0%)	
Missing	1 (0.9%)	0 (0%)				
Ausbildungsabschluss						
Auszubildende(r)	0 (0%)	1 (0.9%)	0.882	0 (0%)	0 (0%)	0.7
(Fach)schüler/in	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Keinen beruflichen Abschluss	4 (3.6%)	3 (2.6%)		1 (3.4%)	0 (0%)	
Lehre abgeschl.	24 (21.6%)	25 (21.9%)		7 (24.1%)	6 (19.4%)	
Berufl.-schul. Ausbildung abgeschl.	12 (10.8%)	19 (16.7%)		2 (6.9%)	7 (22.6%)	
Fach-, Technikerschule abgeschl.	9 (8.1%)	6 (5.3%)		2 (6.9%)	1 (3.2%)	

Brustkrebspatientinnen	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=111)	Usual Care (N=114)	P-Wert	INTEGRATION (N=29)	Usual Care (N=31)	P-Wert
Bachelor	3 (2.7%)	6 (5.3%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
Fachhochschulabschluss	16 (14.4%)	16 (14.0%)		6 (20.7%)	5 (16.1%)	
Universitätsabschluss	35 (31.5%)	31 (27.2%)		7 (24.1%)	8 (25.8%)	
Promotion	5 (4.5%)	5 (4.4%)		3 (10.3%)	3 (9.7%)	
anderen berufl. Abschluss	1 (0.9%)	2 (1.8%)		0 (0%)	0 (0%)	
Missing	2 (1.8%)	0 (0%)		1 (3.4%)	0 (0%)	
Erwerbstätigkeit						
voll erwerbstätig	59 (53.2%)	58 (50.9%)	0.598	16 (55.2%)	15 (48.4%)	0.829
Teilzeit erwerbstätig	35 (31.5%)	33 (28.9%)		11 (37.9%)	10 (32.3%)	
Altersteilzeit	1 (0.9%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
geringfügig erwerbstätig	0 (0%)	3 (2.6%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
Ein-Euro-Job + Arbeitslosengeld II	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
unregelmäßig beschäftigt	0 (0%)	1 (0.9%)		0 (0%)	0 (0%)	
in beruflicher Ausbildung/Lehre	0 (0%)	1 (0.9%)		0 (0%)	0 (0%)	
freiwilliges soziales/ökologisches Jahr	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
nicht erwerbstätig	15 (13.5%)	17 (14.9%)		2 (6.9%)	4 (12.9%)	
Erziehungsurlaub	1 (0.9%)	1 (0.9%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
Alkoholkonsum						
nie	38 (34.2%)	36 (31.6%)	0.622	11 (37.9%)	11 (35.5%)	0.469
gelegentlich	62 (55.9%)	70 (61.4%)		16 (55.2%)	19 (61.3%)	
regelmäßig	9 (8.1%)	5 (4.4%)		2 (6.9%)	0 (0%)	
täglich	2 (1.8%)	3 (2.6%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
Raucherstatus						
Nichtraucher	58 (52.3%)	60 (52.6%)	0.235	15 (51.7%)	14 (45.2%)	0.944
ehemaliger Raucher	47 (42.3%)	41 (36.0%)		11 (37.9%)	13 (41.9%)	

Brustkrebspatientinnen	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=111)	Usual Care (N=114)	P-Wert	INTEGRATION (N=29)	Usual Care (N=31)	P-Wert
Raucher	6 (5.4%)	13 (11.4%)		3 (10.3%)	4 (12.9%)	
Lymphknotenbefall						
NX	5 (4.5%)	4 (3.5%)	0.782	2 (6.9%)	3 (9.7%)	0.923
N0	56 (50.5%)	58 (50.9%)		11 (37.9%)	14 (45.2%)	
N1	38 (34.2%)	42 (36.8%)		11 (37.9%)	12 (38.7%)	
N2a	6 (5.4%)	4 (3.5%)		2 (6.9%)	1 (3.2%)	
N2b	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
N3	2 (1.8%)	5 (4.4%)		1 (3.4%)	0 (0%)	
Missing	4 (3.6%)	1 (0.9%)		2 (6.9%)	1 (3.2%)	
Metastasen						
MX	14 (12.6%)	17 (14.9%)	0.766	6 (20.7%)	6 (19.4%)	0.896
M0	90 (81.1%)	88 (77.2%)		21 (72.4%)	24 (77.4%)	
M1	6 (5.4%)	8 (7.0%)		2 (6.9%)	1 (3.2%)	
Missing	1 (0.9%)	1 (0.9%)				
Knochenmetastasen						
nein	108 (97.3%)	109 (95.6%)	0.722	28 (96.6%)	31 (100%)	0.483
ja	3 (2.7%)	5 (4.4%)		1 (3.4%)	0 (0%)	
Hirnmetastasen						
nein	110 (99.1%)	114 (100%)	0.493	29 (100%)	31 (100%)	1
ja	1 (0.9%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Verdauungsorganmetastasen						
nein	109 (98.2%)	113 (99.1%)	0.618	28 (96.6%)	31 (100%)	0.483
ja	2 (1.8%)	1 (0.9%)		1 (3.4%)	0 (0%)	
Atemwegsorganmetastasen						
nein	111 (100%)	111 (97.4%)	0.247	29 (100%)	31 (100%)	1

Brustkrebspatientinnen	Gesamtstudie			Teilstichprobe mit Routinedaten		
	INTEGRATION (N=111)	Usual Care (N=114)	P-Wert	INTEGRATION (N=29)	Usual Care (N=31)	P-Wert
ja	0 (0%)	3 (2.6%)		0 (0%)	0 (0%)	
Lymphknotenmetastasen						
nein	107 (96.4%)	112 (98.2%)	0.442	28 (96.6%)	30 (96.8%)	1
ja	4 (3.6%)	2 (1.8%)		1 (3.4%)	1 (3.2%)	
sonstige Metastasen						
nein	108 (97.3%)	111 (97.4%)	1	29 (100%)	31 (100%)	1
ja	3 (2.7%)	3 (2.6%)		0 (0%)	0 (0%)	
Therapieziel						
kurativ	107 (96.4%)	108 (94.7%)	0.748	29 (100%)	31 (100%)	1
palliativ	4 (3.6%)	6 (5.3%)		0 (0%)	0 (0%)	
Therapieschema						
nur Systemtherapie	1 (0.9%)	3 (2.6%)	0.685	1 (3.4%)	2 (6.5%)	1
adjuvant	34 (30.6%)	27 (23.7%)		6 (20.7%)	5 (16.1%)	
neoadjuvant	69 (62.2%)	73 (64.0%)		21 (72.4%)	22 (71.0%)	
perioperativ	2 (1.8%)	2 (1.8%)		1 (3.4%)	1 (3.2%)	
palliativ	4 (3.6%)	6 (5.3%)				
Missing	1 (0.9%)	3 (2.6%)		0 (0%)	1 (3.2%)	
HER2 (Therapiedoku)						
nein	79 (71.2%)	84 (73.7%)	0.653	19 (65.5%)	24 (77.4%)	0.394
ja	32 (28.8%)	29 (25.4%)		10 (34.5%)	7 (22.6%)	
Missing	0 (0%)	1 (0.9%)				

Tabelle A12: Vergleich Soziodemographie und Therapie der beider Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.

Brustkrebspatientinnen	INTEGRATION	Usual Care	P-Wert	INTEGRATION	Usual Care	P-Wert
	(N=111)	(N=114)		(N=29)	(N=31)	
Bewegungszusatzangebote bis Tx						
nein	53 (47.7%)	24 (21.1%)	<0.001	13 (44.8%)	9 (29.0%)	0.285
ja	58 (52.3%)	90 (78.9%)		16 (55.2%)	22 (71.0%)	
Ernährungszusatzangebote bis Tx						
nein	100 (90.1%)	71 (62.3%)	<0.001	25 (86.2%)	19 (61.3%)	0.041
ja	11 (9.9%)	43 (37.7%)		4 (13.8%)	12 (38.7%)	
Bewegungszusatzangebote bis T7						
nein	29 (26.1%)	11 (9.6%)	0.002	6 (20.7%)	4 (12.9%)	0.5
ja	82 (73.9%)	103 (90.4%)		23 (79.3%)	27 (87.1%)	
Ernährungszusatzangebote bis T7						
nein	90 (81.1%)	63 (55.3%)	<0.001	22 (75.9%)	16 (51.6%)	0.065
ja	21 (18.9%)	51 (44.7%)		7 (24.1%)	15 (48.4%)	

Tabelle A13: Vergleich der Nutzung von Bewegungs- und Ernährungszusatzangeboten beider Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen zwischen Gesamtkollektiv und Teilstichprobe mit Routinedaten.

Variable	Beschreibung
VERS_ID	Pseudonym des Versicherten
Arbeitsunfähigkeit	
AU_VON	AU Beginn
AU_BIS	AU Ende
KG_VON	Beginn der Krankengeldzahlung
KG_BIS	Ende der Krankengeldzahlung
KOSTEN_KG	Gesamt-Summe des ausgezahlten Krankengeldes für AU-Fall
Ambulante Daten	
JAHR	Behandlungsjahr
QUARTAL	Behandlungsquartal
GESAMTKOSTEN	Kosten, nicht über Punkte abgerechnet
SACHKOSTEN	Kosten, nicht über Punkte abgerechnet
Krankenhaus (stationär)	
VON_DATUM	Datum Aufnahme ins Krankenhaus
BIS_DATUM	Datum Entlassung aus dem Krankenhaus
KOSTEN	Gesamtkosten des Aufenthalts (brutto)
Medikamente	
DATUM_ABGABE	Abgabedatum
ATCCODE	ATC-Code
DDD_VO	DDD pro Verordnung
BRUTTO_EURO	Abrechnungspreis
Pflegeleistungen	
LEIST_PFL_AB	Beginn der Leistung
LEIST_PFL_BIS	Ende der Leistung
NETTOKOSTEN_PFL	Kosten ohne Eigenanteil

Tabelle A14 Aufschlüsselung der für die Auswertung verwendeten Routinedatenparameter

	Zeitraum t0-tx			Zeitraum t0-t7		
	INTEGRATION (N=26)	Usual Care (N=27)	P-Wert	INTEGRATION (N=26)	Usual Care (N=26)	P-Wert
AU Tage						
Mean (SD)	123 (80.3)	131 (79.1)	0.722	168 (175)	145 (178)	0.647
Median [Min, Max]	156 [0, 212]	178 [0, 210]		62.0 [0, 388]	9.00 [0, 415]	
Krankengeld (€)						
Mean (SD)	15900 (14400)	13400 (10200)	0.478	11100 (14700)	8990 (12700)	0.585
Median [Min, Max]	14000 [0, 46000]	14600 [0, 32700]		0 [0, 46000]	0 [0, 36500]	
ambulante Gesamtkosten (€)						
Mean (SD)	3570 (3090)	4110 (4230)	0.601	3780 (3980)	2930 (3760)	0.437
Median [Min, Max]	3080 [155, 10400]	2550 [123, 17100]		3500 [0, 14600]	957 [0, 11200]	
ambulante Sachkosten (€)						
Mean (SD)	449 (827)	610 (1310)	0.594	464 (1090)	208 (360)	0.265
Median [Min, Max]	106 [0, 3090]	133 [0, 6100]		29.2 [0, 3950]	32.4 [0, 1460]	
stationäre Tage						
Mean (SD)	19.9 (41.9)	32.0 (52.3)	0.357	33.7 (83.6)	31.7 (67.3)	0.926
Median [Min, Max]	0 [0, 137]	5.00 [0, 153]		4.00 [0, 320]	5.50 [0, 304]	
stationäre Gesamtkosten (€)						
Mean (SD)	4870 (11400)	9030 (11800)	0.197	11700 (23600)	12600 (21500)	0.887
Median [Min, Max]	0 [0, 56000]	5280 [0, 45100]		5080 [0, 99000]	6180 [0, 101000]	
Tagesdosis						
Mean (SD)	316 (622)	237 (517)	0.615	306 (706)	300 (671)	0.978
Median [Min, Max]	0 [0, 2870]	0 [0, 2380]		0 [0, 3210]	0 [0, 2970]	
Medikamentenkosten (€)						
Mean (SD)	22400 (19100)	25400 (21600)	0.593	29000 (34600)	32400 (40600)	0.746
Median [Min, Max]	12700 [382, 59900]	16400 [0, 60200]		13400 [0, 95800]	8940 [0, 114000]	
Hilfs- und Heilmittelkosten (€)						

Mean (SD)	54.5 (278)	79.1 (411)	0.799	101 (517)	198 (953)	0.652
Median [Min, Max]	0 [0, 1420]	0 [0, 2140]		0 [0, 2640]	0 [0, 4860]	
Pflegetage						
Mean (SD)	10.5 (53.7)	15.9 (47.3)	0.701	0 (0)	28.6 (101)	0.161
Median [Min, Max]	0 [0, 274]	0 [0, 183]		0 [0, 0]	0 [0, 378]	
Pflegekosten (€)						
Mean (SD)	287 (1460)	262 (893)	0.94	0 (0)	320 (1130)	0.162
Median [Min, Max]	0 [0, 7460]	0 [0, 4280]		0 [0, 0]	0 [0, 4280]	
medizinische Kosten (ambulant, stationär, Medikation) (€)						
Mean (SD)	30900 (18700)	38500 (20400)	0.158	44400 (40000)	47900 (48800)	0.781
Median [Min, Max]	23400 [8410, 72600]	31000 [6920, 80400]		40300 [0, 109000]	40300 [0, 152000]	

Tabelle A15: Vergleich der Kostenparameter und Aufenthaltstage zwischen beiden Behandlungsgruppen bei Brustkrebspatientinnen.

Anlage Abbildungen

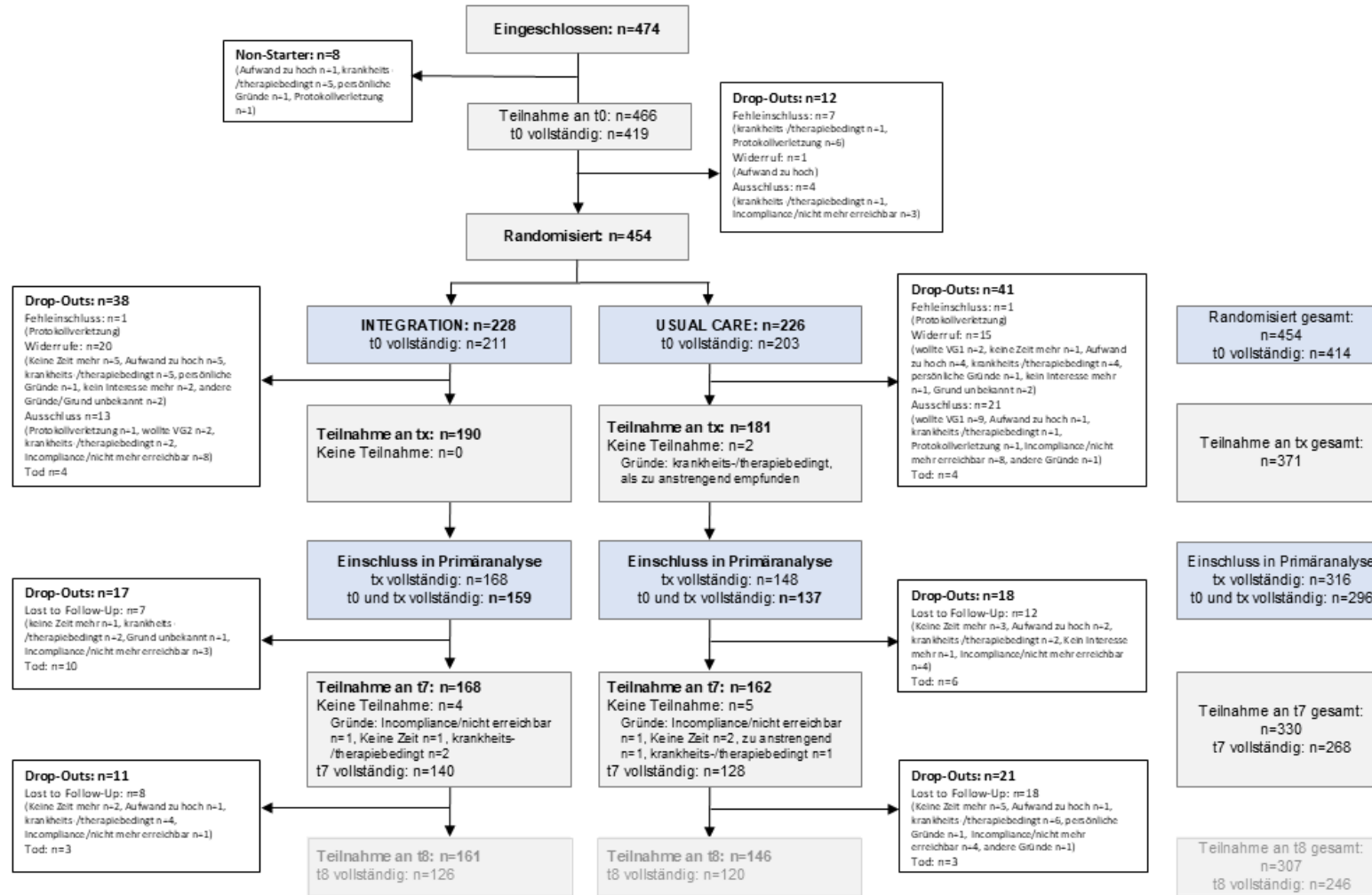


Abbildung A1: Flow-Chart.

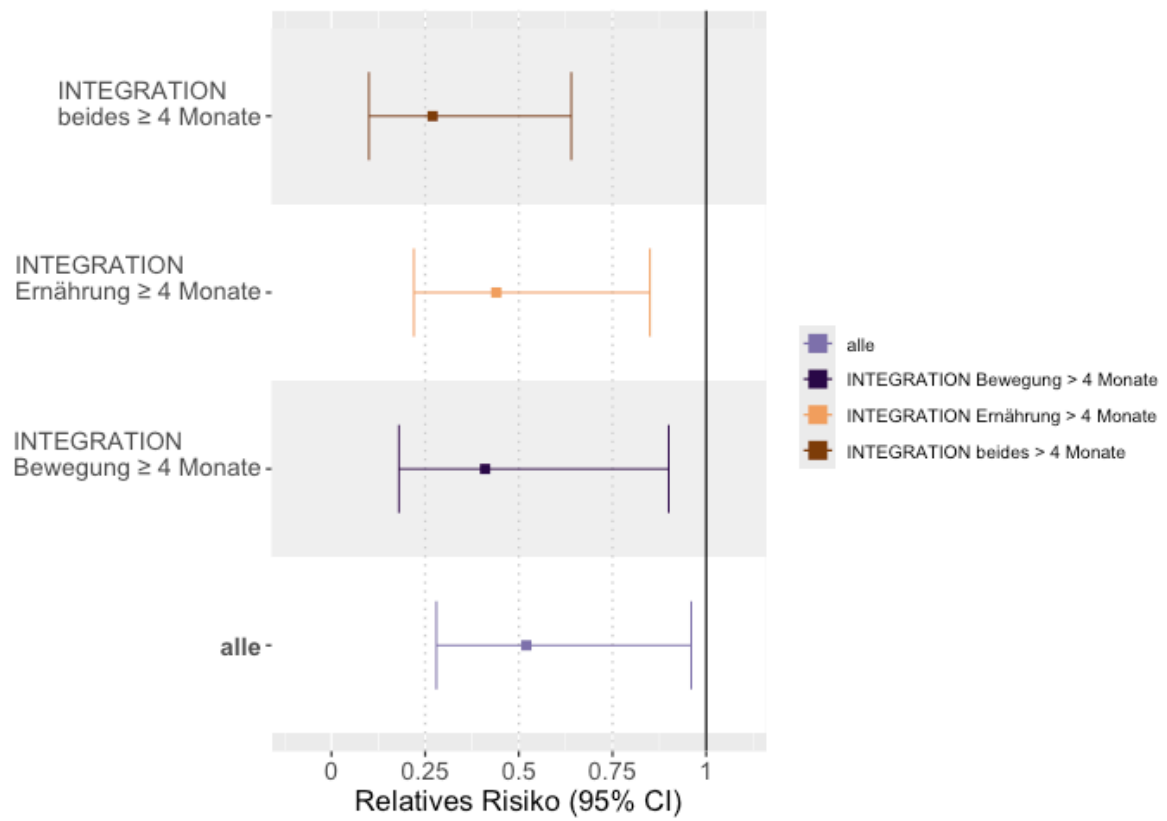


Abbildung A2: Relatives Risiko für einen erhöhten Bedarf (RoBa-Score ≥ 9) INTEGRATION vs. Usual Care. Alle Patient*innen mit vollständigem RoBa-Assessment zu t0 und tx.