

# Leitlinienreport der Aktualisierung der S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen

Version 2.0 -Mai 2024

AWMF-Registernummer: 032-055OL

## Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Informationen zum Leitlinienreport.....</b>	<b>6</b>
1.1	Autoren des Leitlinienreports.....	6
1.2	Herausgeber .....	6
1.3	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie .....	6
1.4	Finanzierung der Leitlinie .....	6
1.5	Kontakt.....	6
1.6	Zitierweise des Leitlinienreports .....	6
1.7	Hinweise zur Sprache und Bezeichnung .....	7
1.8	Weitere Dokumente zur Leitlinie .....	7
1.9	Abkürzungsverzeichnis .....	8
<b>2</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....</b>	<b>12</b>
2.1	Adressaten.....	12
2.1.1	Patientenzielgruppe .....	12
2.1.2	Versorgungsbereich.....	12
2.1.3	Anwenderzielgruppe.....	12
2.2	Zielsetzung .....	13
2.3	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	13
2.4	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	14
2.4.1	Neu hinzugekommene Experten.....	14
2.4.2	Zusammensetzung der Arbeitsgruppen.....	15
<b>3</b>	<b>Fragestellungen und Gliederung .....</b>	<b>17</b>
3.1	Themenbereiche.....	17
3.2	Schlüsselfragen .....	17
3.2.1	Gruppe A: Medizinische Systeme (whole medical systems).....	17
3.2.2	Gruppe D: Biologische Therapien I (biological based).....	18
3.2.3	Gruppe E: Biologische Therapien II (biological based).....	19
3.3	Evidenzaufarbeitung.....	19

<b>4</b>	<b>Methodisches Vorgehen</b>	<b>20</b>
4.1	Überblick zur Aktualisierung	20
4.2	Systematische De-Novo- Recherchen	20
4.2.1	Recherchestrategie	20
4.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie	24
4.2.3	Auswahl der Studien	26
4.3	Schema der Evidenzklassifikation	26
4.4	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	31
4.4.1	Schema der Empfehlungsgraduierung	31
4.4.2	Festlegung des Empfehlungsgrades	31
4.4.3	Formulierung der Empfehlungen	32
4.4.4	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	32
4.4.5	Ablauf der Konsensuskonferenzen	33
<b>5</b>	<b>Ableitung der Qualitätsindikatoren</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>Reviewverfahren und Verabschiedung</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten</b>	<b>37</b>
7.1	Interessenerklärungen	37
7.2	Umgang mit Interessenkonflikten	38
<b>8</b>	<b>Verbreitung und Implementierung</b>	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>41</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>11</b>	<b>Anlagen</b>	<b>44</b>
11.1	Suchstrategien für einzelne Interventionen	44
11.1.1	Artemisia Annua	44
11.1.2	Cannabinoide	44
11.1.3	Carnitin	46
11.1.4	Homöopathie	46
11.1.5	Ingwer	46

11.1.6	Katzenkralle .....	47
11.1.7	Methadon .....	47
11.1.8	Selen .....	47
11.1.9	Vitamin D .....	48
11.1.10	Zeolithe .....	48
11.2	Flowcharts .....	50
11.2.1	Artemisia Annua .....	50
11.2.2	Cannabinoide .....	51
11.2.3	Carnitin .....	52
11.2.4	Homöopathie.....	53
11.2.5	Ingwer .....	54
11.2.6	Katzenkralle .....	55
11.2.7	Methadon .....	56
11.2.8	Selen .....	57
11.2.9	Vitamin D .....	58
11.2.10	Zeolithe .....	59
11.3	Literaturlisten.....	60
11.3.1	Artemisia annua.....	60
11.3.2	Cannabinoide .....	61
11.3.3	Carnitin .....	65
11.3.4	Homöopathie.....	66
11.3.5	Ingwer .....	68
11.3.6	Katzenkralle .....	69
11.3.7	Methadon .....	69
11.3.8	Selen .....	72
11.3.9	Vitamin D .....	72
11.3.10	Zeolithe .....	75
11.4	Evidenztabelle (neu aus der Aktualisierung) .....	76
11.4.1	Cannabinoide .....	76
11.4.2	Carnitin .....	126
11.4.3	Homöopathie.....	137
11.4.4	Ingwer .....	158
11.4.5	Selen .....	169
11.4.6	Vitamin D .....	173
11.4.7	Zeolithe .....	228
11.5	Ergebnisse der Interessenerklärungen (Stand Juni–November 2022, Bewertung Januar 2023).....	233
11.6	Kommentare der Konsultationsphase.....	263

---

11.6.1	Inhaltliches .....	263
11.6.2	Redaktionelles .....	270
<b>12</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>282</b>

# 1 Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1 Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. med. Jutta Hübner; Jennifer Dörfler, M.Sc.

## 1.2 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

## 1.3 Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie



Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)  
vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft  
Prävention und integrative Medizin in  
der Onkologie (PRiO)



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie  
und Geburtshilfe (DGGO)



Deutsche Gesellschaft für  
Radioonkologie (DEGRO)



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie (DGHO)

## 1.4 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinienwurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.5 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.6 Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Leitlinienreport 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-0550L,  
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>

## 1.7 Hinweise zur Sprache und Bezeichnung

In diesem Dokument wird aufgrund der besseren Lesbarkeit –mit Ausnahme des Titels der Leitlinie– auf die gleichzeitige Nennung von weiblichen und männlichen Sprachformen verzichtet. Alle Aussagen beziehen sich jedoch selbstverständlich auf beiderlei Geschlecht.

## 1.8 Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor sowie als Foliensatz. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))
- Beteiligte Fachgesellschaften

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



## 1.9 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ADT	Androgen-Deprivations-Therapie
ANOVA	Analysis of Variance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Körpermasseindex
BPI	Brief-Pain-Inventory
CINP	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CINV	Chemotherapy induced nausea and vomiting
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTX	Chemotherapie
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	Fragebogen der EORTC, der die Lebensqualität onkologischer Patienten beurteilt
ES	Effektstärke
ESAS	Edmonton Symptom Assessment System
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration
FLIE	Functional Living Index for Emesis
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard ratio
ITT	Intent To Treat
IU	internationale Einheiten
KAM	Komplementäre und alternative Medizin
KI	Konfidenzintervall



Abkürzung	Erläuterung
KOKON	Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie
LA	Leitlinienadaption
LL	Leitlinie
LSQ	Life Satisfaction Questionnaire
MA	Metaanalyse
MD	Mittelwertsdifferenz
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory-20, Fragebogen
MRS	Mood Rating Scale
MW	Mittelwert
n	Anzahl (number)
NRS	Numerical Rating Scale
NSCLC	nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (engl.: non-small cell lung cancer)
NW	Nebenwirkungen
OL	Office des Leitlinienprogramms Onkologie (c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
OP	Operation
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
POMS	Profile of Mood States
PP	Per Protocol
PR	Partial remission, partielle Remission
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte klinische Studien
RFS	Rezidiv-free Survival, rezidivfreies Überleben
RR	Risk ratio (relatives Risiko)
RTX	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF	Schlüsselfrage
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz

## 1.9 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematischer Review
TOI	Trial Outcome Index, Skala des FACT-B
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)



## 2 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

### 2.1 Adressaten

#### 2.1.1 Patientenzielgruppe

Die S3-Leitlinie Komplementäre Medizin ist eine Querschnittsleitlinie, die für alle Patienten mit onkologischen Erkrankungen gelten soll. So weit wie möglich wurden die Empfehlungen für einzelne Tumorarten spezifiziert. Spezifische Fragestellungen sollen möglichst in den jeweiligen organbezogenen Leitlinien eingearbeitet werden.

#### 2.1.2 Versorgungsbereich

Die S3-Leitlinie Komplementäre Medizin betrifft die Patienten während und nach der akuten Therapie im ambulanten wie stationären Bereich.

#### 2.1.3 Anwenderzielgruppe

Die Empfehlungen dieser Querschnittsleitlinie richten sich an Ärzte, medizinisches Assistenzpersonal und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Bürgern und Patienten mit einer Krebserkrankung befasst sind (siehe unter beteiligte FG und Organisationen) und alle an Krebs erkrankten Personen sowie deren Angehörige.

Die Leitlinie dient zur Information für weitere, nicht direkt beteiligte Adressaten:

- Weitere medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften (z.B. Radiologen) und Berufsverbände
- Weitere Interessenvertretungen der Patienten (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Robert-Koch-Institut (RKI) Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Arbeitsgemeinschaft Deutsche Tumorzentren (ADT), Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) etc.
- Kostenträger
- Pharmazeutische Industrie
- sowie der Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise im Zusammenhang mit komplementären Verfahren.

## 2.2 Zielsetzung

Gründe für eine Aktualisierung der S3-Leitlinie „Komplementäre Medizin in der onkologischen Behandlung“ ist die weiterhin hohe Prävalenz der Nutzung von komplementären und alternativen Methoden sowie die große Variationsbreite sowohl der angewendeten Verfahren als auch die nicht festgelegte Versorgungsqualität verlangen nach einer Optimierung der Versorgung von Patienten mit Tumorerkrankungen.

Der Bedarf an einer Aktualisierung begründet sich zusätzlich in der Veröffentlichung neuer wissenschaftlicher Daten auf dem Gebiet der Komplementärmedizin seit der ersten Version. Entsprechend ist eine Prüfung der Aktualität hinsichtlich Inhalt und konsentierten Empfehlungen notwendig. Dies beinhaltet auch die Aufnahme neuer Verfahren und Substanzen, welche in der modernen Behandlung an Relevanz gewinnen. Des Weiteren soll eine regelmäßige Aktualisierung gewährleisten, dass die Leitlinie den aktuellsten methodischen Richtlinien entspricht.

In der S3-Leitlinie Komplementäre Medizin sollen die wichtigsten zur komplementären und alternativen Medizin zählenden Methoden, Verfahren und Substanzen, die aktuell in Deutschland von Patienten genutzt werden bzw. ihnen angeboten werden, nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet werden.

Ziel der S3-Leitlinie Komplementäre Medizin wird es sein, Ärzten und weiteren in der Behandlung von Tumorpatienten einbezogenem Fachpersonal sowie den Patienten selbst evidenzbasierte und formal konsentierte Empfehlungen (und Negativ-Empfehlungen) für anstehende Entscheidungen zu geben.

Damit soll für alle in der Onkologie Tätigen (Ärzte, Pflegekräfte, Psychologen und andere Berufsgruppen) ein präzises Nachschlagewerk geschaffen werden, dass es ermöglicht, Patientenfragen evidenzbasiert zu beantworten, ggf. aktiv Empfehlungen auszusprechen bzw. von konkreten Maßnahmen und Verfahren abzuraten.

Darüber hinaus sollen die Aus-, Fort- und Weiterbildung auf diesem Gebiet gefördert und Versorgungsstrukturen verbessert werden. Hier können sich Synergien zu dem von der Deutschen Krebshilfe ausgeschriebenen Kompetenznetzwerk ergeben.

Patienten sollen in Zukunft an jedem Tumorzentrum und Behandlungsort zu Fragen zur komplementären und alternativen Medizin durch die sie betreuenden Ärzte und andere Berufsgruppen fundierte Antworten erhalten und nicht mehr mit der Suche nach seriöser Information allein gelassen werden.

Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Situation der Patienten gestärkt werden. Berücksichtigung der Empfehlungen kann zu einer besseren supportiven Therapie, Stärkung der Patientenautonomie und damit Patientenadhärenz (dadurch ggf. auch indirekt zu verbesserten Therapieergebnissen) sowie zu einem Schutz von Patienten vor Nebenwirkungen und Interaktionen führen. Sowohl für den einzelnen sowie für die Solidargemeinschaft sollen unnötige Ausgaben vermieden werden.

## 2.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die aktualisierte Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer beträgt maximal fünf Jahre (05/2029). Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese in einer neuen Version der Leitlinie unter publiziert.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

[komplementaermedizin@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:komplementaermedizin@leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 2.4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion 2.01 aufgeführt.

### 2.4.1 Neu hinzugekommene Experten

Teilnehmer_in	Organisation
Frau Karin Dick	Bundesverband der Kehlkopferierten e.V. (Stellv. MT)
Frau Heidemarie Haase	Frauenselbsthilfe Krebs e.V. FSH (Stellv. MT)
Frau Dr. med. Susanne Markmann	Berufsverband der Frauenärzte BVF (Stellv. MT)
Frau PD Dr. med. Antje Fahrig	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V. BVDST (Stellv. MT)
Frau Prof. Dr. Claudia Kemper	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin DNEbM (MT)
Frau Pauline Dürr	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. AdkA, Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Pharmazie OPH (Stellv. MT)
Herr Dr. med. Kersten Borchert	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. DGEM (Stellv. MT)
Frau Dr. med. Christine Greil	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. DGEM (MT)
Frau Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot	Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin APM (MT)
Herr Dr. med. Christian Keinki	Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie PRIO (Stellv. MT)
Frau Marie Rösler	Soziale Arbeit in der Onkologie ASO (MT)
Frau Dr. med. Jessica Salmen	Deutsche Gesellschaft für Senologie DGS (Stellv. MT)

Teilnehmer_in	Organisation
Frau Bärbel Wellmann	Hilfe bei fam. Brustkrebs und Eierstockkrebs BRCA-Netzwerk (MT)
Frau Cindy Stoklossa	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e. V. DVSG (MT)
Frau Elisabeth Harmuth	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e. V. DVSG (Stellv. MT)
Frau Bianca Meyerhoff	Bundesverband pharmazeutisch-technischer AssistentInnen BVpta (Stellv. MT)
Frau Sabrina Groß (ehemals Voesch)	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGVS (Stellv. MT)
Herr PD Dr. med. Markus Schuler	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie AG AIO (MT)
Herr Prof. Dr. med. Roman Huber	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (MT)
Frau Dr. Reinhild Georgieff	Berufsverband der Frauenärzte BVF (MT)

## 2.4.2 Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

Die Themenbereiche der Arbeitsgruppen sowie die Zuordnung von Mitgliedern aus der ersten Version wurden beibehalten. Mitglieder aus Themenbereichen, die in der Aktualisierung keine Bearbeitung fanden, wurden darüber informiert, dass sie die Gruppen wechseln können, um an Themen der Aktualisierung mitzuarbeiten. Mitglieder, die neu zur Aktualisierung hinzukamen, konnten ihre Gruppenzuordnung frei wählen.

Tabelle 1: Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

<b>Arbeitsgruppe A: Medizinische Systeme (whole medical systems)</b>	
Leitung	Herr Prof. Dr. Matthias Beckmann
Teilnehmer	Herr Dr. Stefan Fuxius, Herr Prof. Dr. Sven Gottschling, Frau Dr. Katharina Glassen, Frau Prof. Dr. Stefanie Joos, Herr Prof. Dr. Alfred Längler, Frau Dr. Dr. Diana Steinmann, Herr Dr. Jan Valentini, Frau Stefanie Walter, Frau Dr. Hack
<b>Arbeitsgruppe B: Mind-body based Therapy</b>	
<i>Nicht ins Update aufgenommen</i>	
<b>Arbeitsgruppe C: Manipulative und Körpertherapien (body based)</b>	
<i>Nicht ins Update aufgenommen</i>	
<b>Arbeitsgruppe D: Biologische Therapien I (biological based)</b>	
Leitung	Herr Prof. Dr. Jens Büntzel, Frau Prof. Dr. Jutta Hübner
Teilnehmer	Frau Prof. Dr. Stephanie E. Combs, Frau Pauline Dürr, Herr Dr. Lothar Eberhardt, Herr Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigel, Prof. Dr. Dr. Dr. Shahram Ghanaati, Herr Michael Höckel, Frau Sabine Kirton, Herr Prof. Dr. Oliver Micke, Herr Prof. Dr. Norbert Senninger, Herr Prof. Dr. Andreas Sesterhenn, Herr Prof. Dr. Arved Weimann, Herr Dr. Kersten Borchert, Frau Dr. Christine Greil, Frau Prof. van Oorschot, Herr Dr. Christian Keinki, Frau Marie Rösler, Frau Dr. Jessica Salmen, Frau Bärbel Wellmann
<b>Arbeitsgruppe E: Biologische Therapien II (biological based)</b>	
Leitung	Herr Prof. Dr. Matthias Rostock, Herr Prof. Dr. Jost Langhorst, Herr Prof. Dr. Holger Cramer
Teilnehmer	Frau Prof. Dr. Annette Hasenburg, Herr Prof. Dr. Christoph Kahl, Frau Sabine Kirton, Frau Dr. Petra Klose, Herr Prof. Dr. Harald Matthes, Herr Dr. Andre-Robert Rotman, Herr Dr. Claas Ulrich, Herr Dr. Steffen Wagner, Frau Cindy Stoklossa, Frau Elisabeth Harmuth, Frau Bianca Meyerhoff, Frau Sabrina Groß, Herr PD Dr. Markus Schuler, Herr Prof. Dr. Roman Huber, Frau Prof. Dr. Daniela Göppner



## 3 Fragestellungen und Gliederung

### 3.1 Themenbereiche

Die S3-Leitlinie behandelt insgesamt fünf große Themenbereiche im Bereich der Komplementären und Alternativen Medizin für onkologische Patienten:

- A: Medizinische Systeme (whole medical systems)
- B: Mind-body based Therapy
- C: Manipulative und Körpertherapien (body based)
- D: Biologische Therapien I (biological based)
- E: Biologische Therapien II (biological based)

Aktualisierte oder neu aufgearbeitete Kapitel sind in den Themenbereichen der Medizinischen Systeme, sowie Biologische Therapien I und II (A, D und E) verortet.

Die Themenplanung der Leitlinie erfolgte vor der Antragstellung durch die federführenden Fachgesellschaften, um die notwendigen zeitlichen Abläufe planen zu können.

Die Schlüsselfragen, sowie deren geplante Aufarbeitung zu den einzelnen Themenbereichen wurden von der Steuergruppe und den Methodikern der Leitlinie erarbeitet. Und im Kick-Off Meeting am 23.06.2022 durch die Mandatsträger konsentiert. Alle Themen wurden den entsprechenden Arbeitsgruppen zugeordnet.

### 3.2 Schlüsselfragen

In den aufgeführten Tabellen sind die einzelnen Schlüsselfragen für die einzelnen Themenbereiche und deren Art der Beantwortung (Expertenkonsens, Leitlinienadaptation und systematische Recherche) zusammengefasst.

#### 3.2.1 Gruppe A: Medizinische Systeme (whole medical systems)

Tabelle 2: Schlüsselfragen zur Gruppe A: Medizinische Systeme (whole medical systems)

Nr.	Fragestellung	SR	LA	EK
1	Hat der Einsatz von Homöopathie einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen der Homöopathie?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

### 3.2.2 Gruppe D: Biologische Therapien I (biological based)

Tabelle 3: Schlüsselfragen zur Gruppe D: Biologische Therapien I (biological based)

Nr.	Fragestellung	SR	LA	EK
2	Hat der Einsatz von Vitamin D einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen des Vitamin D?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		
3	Hat der Einsatz vom Spurenelement Selen einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen des Spurenelements Selen?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		
4	Hat der Einsatz von Carnitin einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen von Carnitin?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		
5	Hat der Einsatz von Methadon einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen von Methadon?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		
6	Hat der Einsatz von Zeolite einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen von Zeolite?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

### 3.2.3 Gruppe E: Biologische Therapien II (biological based)

Tabelle 4: Schlüsselfragen zur Gruppe E: Biologische Therapien II (biological based)

Nr.	Fragestellung	SR	LA	EK
7	Hat der Einsatz von Ingwer einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen von Ingwer?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		
8	Hat der Einsatz von Katzenkralle einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen der Katzenkralle?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		
9	Hat der Einsatz von Artemisia Annua einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen der Artemisia Annua?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		
10	Hat der Einsatz von Cannabinoiden einen Einfluss auf erwachsene onkologische Patient_innen im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität gemessen durch validierte Instrumente, Symptome gemessen durch validierte Instrumente)?	X		
	Gibt es Nebenwirkungen von Cannabinoiden?	X		
	Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden?	X		

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

## 3.3 Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung umfasste Recherche, Studienauswahl und Aufarbeitung der Evidenz, sowie die Erstellung der Entwürfe für die Hintergrundtexte und Evidenztabelle. Die Evidenzaufarbeitung erfolgte durch Wissenschaftler am Universitätsklinikum Jena/Leitliniensekretariat unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hübner (DKG).

## 4 Methodisches Vorgehen

Das methodische Vorgehen der Leitlinie orientiert sich an den Vorgaben des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) basierend auf dem Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), sowie dem Oxford Center for Evidence based Medicine.

### 4.1 Überblick zur Aktualisierung

Es erfolgte ein Aktualisierungsantrag an das onkologische Leitlinienprogramm. Im Kick-Off Treffen vom 23.06.2022 wurden die zu aktualisierenden Themen abgestimmt und bestätigt, sowie der Zeitplan vorgestellt.

Themen zur Aktualisierung:

- Homöopathie
- Selen
- Vitamin D
- Ingwer
- Katzenkralle
- Carnitin

Neue Themen:

- Cannabinoide
- Artemisia Annua
- Methadon
- Zeolithe

Weitere Beschlüsse:

- Neuabstimmung einer Empfehlung von Akupunktur
- Neuabstimmung eines Statements von *Boswellia serrata* (von AG E im Prozess beschlossen)

Zur Erstellung der Schlüsselfragen wurde sich am Vorgehen der ersten Version der Leitlinie orientiert. Diese wurden mit der Steuergruppe und den Arbeitsgruppen abgestimmt.

Für eine detaillierte Beschreibung der Änderungen siehe Dokument Langversion, Abschnitt „Wesentliche Neuerungen“.

### 4.2 Systematische De-Novo- Recherchen

Im folgenden Abschnitt werden Recherchestrategie, Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinien und die Studienauswahl näher beschrieben.

#### 4.2.1 Recherchestrategie

Für alle PICO-Fragen der Leitlinie wurde eine systematische Suche durchgeführt. Die PICO-Fragen wurden möglichst offen formuliert, da im Bereich der komplementären und alternativen Medizin die entsprechenden Interventionen sehr vielfältig und teilweise in Eigenregie der Betroffenen eingesetzt werden. Eine Eingrenzung auf bestimmte Outcomes hätte einen zu großen Verlust an Information über mögliche Wirksamkeiten, aber auch mögliche Schäden bedeutet. Eine Eingrenzung auf bestimmte Arten von Kontrollgruppen hätte ebenso einen großen Verlust an Informationen bedeutet, da von sehr heterogenen Studienansätzen auszugehen war.

Die Recherchen wurden iterativ durchgeführt. D.h., dass zunächst nach (quasi-)randomisiert kontrollierten Studien und systematischen Übersichtsarbeiten (systematische Reviews und Metaanalysen) dieser Studientypen gesucht wurde und die Suche nur auf weitere Evidenzebenen (nicht-randomisiert kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, einarmige prospektive Studien und eventuell auch Fallserien und entsprechende Übersichtsarbeiten) erweitert wurde, wenn die gefundene Evidenz auf der ersten Ebene nicht verfügbar oder nach den festgelegten Kriterien nicht aussagekräftig genug war.

Für jedes Thema wurde vom Leitliniensekretariat eine komplexe und sehr sensitive Suchstrategie entwickelt. Für ein vollständiges Suchvokabular wurden die Suchstrategien von bisher veröffentlichten Systematische Reviews auf den Datenbanken der Cochrane Collaboration und Medline zusammengestellt, einschlägige Internetseiten (Wikipedia auf Deutsch und Englisch, Eingabe der jeweiligen Intervention bei Google) durchsucht, englische Synonyme nachgeschlagen und die Experten der jeweiligen Arbeitsgruppen angeschrieben. Alle Datenbanken wurden nach entsprechenden Mesh-Kategorien durchsucht. Die Suchstrategie umfasst immer die jeweiligen verfügbaren Mesh-Kategorien und zusätzlich die einzelnen Suchbefehle in möglichst umfassender Form (z.B. auf OVID Medline „mp“ oder „ti,ab,tw“). In den Suchstrategien wurden die Population, die Intervention und die Evidenzstufe spezifiziert.

Die Suche erfolgte jeweils in folgenden Datenbanken:

- Medline
- Embase
- CINAHL
- PsychoINFO
- Datenbanken der Cochrane Collaboration (CDSR, CENTRAL, DARE, HTA)

In Tabelle 5 befinden sich die Suchstrings für die Population der onkologischen Patienten, je Datenbank, und in Tabelle 6 die Suchfilter für die Studientypen, je Datenbank. Alle interventionsspezifischen Suchen (siehe Anlage 11.1) wurden mit diesen beiden Suchstrings kombiniert. Die Suchstrings für die Studientypen wurden nur für die Recherchen auf der ersten Evidenzebene angewendet. Für die Recherche auf weiteren Evidenzebenen wurde dieser Teil weggelassen und die komplett verfügbare Literatur herangezogen.

Tabelle 5: Suchstrategie für onkologische Studien

Datenbank	Suchstrategie für Population onkologischer Patienten
OVID Medline	1 exp neoplasms/ or neoplasm\$.mp. or cancer\$.mp. or tumo?r\$.mp. or malignan\$.mp. or oncolog\$.mp. or carcinom\$.mp. or leuk?emia.mp. or lymphoma\$.mp. or sarcoma\$.mp. 2 (1 and humans/) or (1 not animals/)
Cochrane	[mh neoplasms] or neoplasm* or cancer? or tum*r? or malignan* or oncolog* or carcinom* or leuk*mia or lymphoma? or sarcoma?
EBSCO PsycINFO	((DE "Neoplasms" OR DE "Benign Neoplasms" OR DE "Breast Neoplasms" OR DE "Endocrine Neoplasms" OR DE "Leukemias" OR DE "Melanoma" OR DE "Metastasis" OR DE "Nervous System Neoplasms" OR DE "Terminal Cancer") OR (TX neoplasm* OR TX cancer OR TX tumo#r OR TX malignan* OR DE „oncology“ OR TX oncolog* OR TX carcinom* OR TX leuk#emia OR TX lymphoma OR TX sarcoma

Datenbank	Suchstrategie für Population onkologischer Patienten
EBSCO CINAHL	(MH "Neoplasms+" OR TX neoplasm* OR TX cancer OR TX tumo#r OR TX malignan* OR TX oncolog* OR TX carcinom* OR TX leuk#emia OR TX lymphoma OR TX sarcoma)
Ovid Embase	1 exp neoplasms/ or neoplasm\$.mp. or cancer\$.mp. or tumo?r\$.mp. or malignan\$.mp. or oncolog\$.mp. or carcinom\$.mp. or leuk?emia.mp. or lymphoma\$.mp. or sarcoma\$.mp. 2 (1 and humans/) or (1 not animals/)

Tabelle 6: Suchfilter für Studientypen

Datenbank	Suchstrategie für Studientypen	Anmerkungen
OVID Medline	1: (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science" or central).ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or (network adj1 analy*).ti,ab.) or (((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.) 2: ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. 3: Randomi?ed controlled trial?.pt. or controlled clinical trial?.pt. or randomi?ed.ti,ab. or placebo.ti,ab. or drug therapy.sh. or randomly.ti,ab. or trial?.ti,ab. or group?.ti,ab. 4: 1 or 2 or 3 5: limit 4 to english or limit 4 to german	Komplett übernommen von University of Texas School of Public Health. Search filters for systematic reviews and meta-analyses. <a href="http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters">http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters</a> Filter für Medline (revised 9/15/2014) Übernommen von Cochrane: <a href="http://work.cochrane.org/pubmed">http://work.cochrane.org/pubmed</a> und angepasst auf die Ovidschreibweise
Cochrane	/	
EBSCO PsycINFO	1: (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))) .ti,ab,id. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab,id. and "Literature Review".md.) or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science" or central).ab. or	Komplett übernommen von University of Texas School of Public Health. Search filters for systematic reviews and meta-analyses. <a href="http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_psycinfo_filters">http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_psycinfo_filters</a> Filter für PsycINFO (8/8/2014)

Datenbank	Suchstrategie für Studientypen	Anmerkungen
	<p>("systematic review" or "meta analysis").md. or network adj1 analy*.ti,ab.</p> <p>2: DE "Treatment Effectiveness Evaluation" OR DE "Treatment Outcomes" OR DE "Psychotherapeutic Outcomes" OR DE "Placebo" or DE "Followup Studies" OR placebo* OR random* OR "comparative stud*" OR (clinical N3 trial*) OR (research N3 design) OR (evaluat* N3 stud*) OR (prospectiv* N3 stud*) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) N3 (blind* OR mask*))</p> <p>3: 1 or 2</p> <p>4: 3 AND LA (English OR German)</p>	<p>Übernommen von Cochrane: <a href="http://work.cochrane.org/p/sycinfo">http://work.cochrane.org/p/sycinfo</a></p>
EBSCO CINAHL	<p>S1: (TI (systematic* n3 review*)) OR (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review)) or (AB (integrative n3 review)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase or central)) or (MH "Systematic Review") or (MH "Meta Analysis") or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*)) or network n1 analy*</p> <p>S2: (MH "Clinical Trials+") or PT Clinical trial or TX clinic* n1 trial* or TX ( (singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*) ) or TX ( (doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*) ) or TX ( (tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*)) or TX ( (trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*) ) or TX randomi* control* trial* or (MH "Random Assignment") or TX random* allocat* or TX placebo* or (MH "Placebos") or (MH "Quantitative Studies") or TX allocat* random*</p> <p>S3: S1 OR S2</p> <p>S4: S3 AND (LA German OR LA English)</p>	<p>Komplett übernommen von University of Texas School of Public Health. Search filters for systematic reviews and meta-analyses. <a href="http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/cinahl_filters">http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/cinahl_filters</a> Filter für CINAHL (8/8/2014)</p> <p>Übernommen von SIGN: <a href="http://www.sign.ac.uk/search_filters.html">http://www.sign.ac.uk/search_filters.html</a> (hier gibt es keinen eigenen Filter auf der Cochrane-Seite)</p>
Ovid Embase	1: (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-	Übernommen von University of Texas School of Public

Datenbank	Suchstrategie für Studientypen	Anmerkungen
	<p>analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science" or central).ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or (network adj1 analy*).ti,ab.) or (exp Meta Analysis/ or ((data extraction.ab. or selection criteria.ab.) and review.pt.))</p> <p>2: exp Meta Analysis/ or ((data extraction.ab. or selection criteria.ab.) and review.pt.)</p> <p>3: crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or (cross adj1 over\$) or placebo\$ or (doubl\$ adj1 blind\$) or (singl\$ adj1 blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$.ti,ab,de.</p> <p>4: 1 or 2 or 3</p> <p>5: limit 4 to english or limit 4 to german</p>	<p>Health. Search filters for systematic reviews and meta-analyses.  <a href="http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters">http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters</a>  <a href="http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters">http://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters</a></p> <p>Statt ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. aus dem Texasfilter, übernommen aus dem Embase spezifischen SIGN Filter (<a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>), um Datenbank spezifische Kategorien anzupassen, es gibt keinen spezifischen Filter für Embase von Texas</p> <p>Übernommen von Cochrane:  <a href="http://work.cochrane.org/embase">http://work.cochrane.org/embase</a> und angepasst auf die Ovid-Schreibweise</p>

### 4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor den Recherchen von der Steuergruppe der Leitlinie gemeinsam festgelegt und im Kick-Off-Meeting mit allen Teilnehmern diskutiert und konsentiert.

Im Kick-Off Meeting der ersten Fassung der Leitlinie am 15.01.2018 wurde das PICO-Schema konsentiert, welches zuvor von der Steuergruppe und den Methodikern ausgearbeitet wurde. Alle Aspekte des PICO-Schemas wurden in den Schlüsselfragen aufgegriffen.

In Tabelle 7 befinden sich alle Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie anhand des PICO-Schemas.

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie

PICO	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patient	Krebspatienten (alle Entitäten): mind. 80% Tumorpatienten oder definierte Subgruppe mit Zahlenangaben	Patienten mit Krebsvorstufen oder Carcinoma in situ Primäre Prävention Präklinische Studien



PICO	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	<p>Mind. 80% Erwachsene (Alter &gt;18) oder definierte Subgruppen mit Zahlenangaben</p> <p>Alle Geschlechter</p> <p>Alle Ethnizitäten</p>	
Intervention	<p>Alle in die Aktualisierung eingeschlossenen Interventionen (siehe Kapitel 3.1)</p>	<p>Nicht etablierte multimodale Interventionen ohne getrennte Auswertung der einzelnen Interventionen</p> <p>Multipräparate (außer bei Expertenvorschlag)</p> <p>Studien, bei denen keine Substanzgabe erfolgt ist, sondern nur der Spiegel gemessen wurde</p>
Comparison	<p>Je nach Stufe der Evidenz mit Kontrollgruppe (Aktive Kontrolle, Sham/Placebo, Standard/Leitlinien/ Usual Care, Wait List) oder ohne Kontrollgruppe</p>	
Outcome	<p>Mortalität (Gesamtüberleben)</p> <p>Morbidität (progressionsfreies/ krankheitsfreies Überleben; Ansprechrare)</p> <p>Patient Reported Outcomes (gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst mit validierten Instrumenten)</p> <p>Symptome, die mit validierten Instrumenten erfasst wurden</p> <p>Substanzspezifische/ verfahrensspezifische Ziele</p> <p>Nebenwirkungen (nach ctcae) und Wechselwirkungen</p>	<p>Laborparameter (Ausnahme: etablierte Surrogate für patientenrelevante Outcomes)</p>
Sonstiges	<p>Nur Deutsch- und Englischsprachige Literatur</p> <p>Studien ab einschließlich 1995 (Ältere Arbeiten nur bei entsprechendem Expertenvorschlag)</p> <p>Veröffentlichung in einem Journal</p> <p>Gruppengrößen <math>n \geq 25</math></p>	<p>Graue Literatur (Konferenzartikel, Abstracts, Letters, laufenden Studien)</p> <p>Metaanalysen oder Reviews ohne systematische Recherche, ohne Beurteilung des Risk of Bias der eingeschlossenen Studien oder ohne Evidenztabelle, in denen zumindest die Populationen, die Interventionen und Kontrollgruppen und die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien aufgeführt sind</p>

### 4.2.3 Auswahl der Studien

Die Auswahl der Studien erfolgte durch die beiden Mitarbeiterinnen des Leitliniensekretariats unabhängig voneinander, in jeweils vier Schritten. Zuerst wurden die Titel und Abstracts der Studien bezüglich der Relevanz für die Leitlinie bewertet. Bei den ausgeschlossenen Studien wurde zusätzlich der Ausschlussgrund angegeben (Publikation vor 1995, anderes Thema, anderer Studientyp, präklinische Studie, andere Stichprobe, andere Sprache). Im nächsten Schritt wurden die Volltexte aller bis dahin eingeschlossenen Studien betrachtet und erneut nach o.g. Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert. Bei Bedarf wurden zur Klärung die Leitlinienkoordination oder auch betreffende Experten hinzugezogen.

Danach wurden die Literaturverzeichnisse aller eingeschlossenen Übersichtsarbeiten nach zusätzlichen Studien durchsucht. Diese per Handsuche eingeschlossenen Studien wurden ebenfalls von beiden Reviewern unabhängig voneinander nach den Kriterien geprüft. Zudem wurde untersucht, ob die gefundenen Übersichtsarbeiten folgenden methodischen Mindestkriterien entsprachen:

- Es gibt mindestens zwei Autoren
- Es hat eine systematische Recherche auf mindestens zwei Datenbanken stattgefunden
- Es hat eine Beurteilung des Risk of Bias der eingeschlossenen Studien stattgefunden
- Es sind Evidenztabelle vorhanden, in denen zumindest Informationen zu den Populationen, den Interventionen und den Ergebnissen der eingeschlossenen Einzelstudien aufgeführt sind
- Es sind mehr als zwei Einzelstudien (zur interessierten Intervention) eingeschlossen worden.

Wenn mehrere Übersichtsarbeiten gefunden wurden, wurde abgewogen, wie groß der Erkenntnisgewinn jüngerer Übersichtsarbeiten gegenüber älteren Übersichtsarbeiten war (wie viele Einzelstudien wurden eingeschlossen, wie genau wurden die Studien ausgewertet) und wie groß die Überschneidungen der Übersichtsarbeiten untereinander waren. Bei großen Überschneidungen (mehr als 50 %) wurde in Absprache mit den Experten eine Entscheidung für eine der Übersichtsarbeiten getroffen, um die doppelte Darstellung und damit eine mögliche Überbewertung der Evidenz zu verhindern.

Im vierten Schritt wurde die Evidenz der Studien nach den Oxford-Kriterien klassifiziert und der jeweiligen Arbeitsgruppe mit ihren Experten zur Verfügung gestellt. Diese prüften die Zusammenstellung auf ihre Vollständigkeit und konnten weitere Studien per Hand hinzufügen, wenn diese den Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie entsprachen. Erst danach wurden die Studien in die Evidenztabelle extrahiert. Auf Wunsch der Experten wurden auch Einzelstudien, die in den Übersichtsarbeiten enthalten waren, einzeln extrahiert.

## 4.3 Schema der Evidenzklassifikation

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien wurde in der Aktualisierung das in der

Tabelle 8 aufgeführte Instrument des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Auch in den Empfehlungskästen wurde, bei Einschluss von Studien der Recherche der Aktualisierung, die Version von 2011 für das LoE verwendet.

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien erfolgte unter Berücksichtigung aller im Cochrane RoB Tool 2.0 abgedeckten Punkte, mit Zusatz der Bewertung von u.a. Berichtsqualität (u.a. Angabe aller statistischen Werte), Adäquatheit statistischer Verfahren (z.B. Kontrolle auf multiples Testen), Stichprobengröße (und Einbezug einer Poweranalyse), Vollständigkeit der Angaben (zB. Drop-Out und Gründe, Rahmenbedingungen und Baselinecharakteristika) und Einfluss von Interessenskonflikten.

Tabelle 8: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Questions	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

#### 4.3 Schema der Evidenzklassifikation

Questions	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien der vorangegangenen Version der Leitlinie wurde das in der Tabelle 9 aufgeführte Instrument des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet.

Tabelle 9: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decisionanalyses
1a	SR (with homogeneity of RCTs)	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic Studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation,	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and

### 4.3 Schema der Evidenzklassifikation

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decisionanalyses
		an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	or validated only on splitsample or databases		including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of casecontrol studies		SR (with homogeneity ) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

## 4.4 Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 4.4.1 Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 10), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 10: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/soll nicht
B	Empfehlung	Sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann/kann verzichtet werden

### 4.4.2 Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse  
  
Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken  
  
Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.
- Nutzen-Risiko-Verhältnis  
  
Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.
- Ethische Verpflichtungen  
  
Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading:

Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

- Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Aus den möglichen Nutzen-Risiko-Verhältnis ergab sich die Unterscheidung einer Grad B „Sollte nicht“ oder einer Grad A „soll nicht“ Empfehlung. Hierbei wurde eine Grad B Empfehlung ausgesprochen, wenn die Intervention keinen Nutzen aber auch keinen Schaden hat. Während eine Grad A Empfehlung ausgesprochen wurde, wenn die Intervention keinen Nutzen, dafür aber einen Schaden hervorbringt.

Unter Berücksichtigung von methodischen Qualitäten der eingeschlossenen Studien, wie unter anderem Datenanzahl und Schadenspotenzial wurde im Konsensverfahren die Unterscheidung zwischen Statements und Kann-Empfehlungen getroffen. So wurde im Einzelfall bei Vorlage von sehr wenigen und schwachen positiven Daten ein Statement formuliert, wenn die methodische Bewertung der Studie schlecht ausfiel. Bei Vorlage von weniger und schwacher positiver Evidenz, die jedoch durch gute qualitative Bewertung der Studien einen Hinweis für eine Wirksamkeit gibt und kein Schadenspotential bekannt ist, wurde für eine „Kann-Empfehlung“ votiert.

### 4.4.3 Formulierung der Empfehlungen

In der Konsensuskonferenz vom 20./21.02.2020 wurde im großen Plenum pro Fragestellung und auf PICO-Ebene ausführlich über die Übertragbarkeit von in Studien eingeschlossenen Tumorarten auf die Allgemeinheit der onkologischen Patienten in den Empfehlungen und Statements diskutiert. Es wurde entschieden, dass im Falle des Einschlusses von Studien mit der gleichen Tumorart die Empfehlung/ das Statement spezifisch für diese Tumorart formuliert wird. Bei Einschluss unterschiedlicher Tumorarten in den Studien wird die Empfehlung/ das Statement für die Allgemeinheit der onkologischen Patienten formuliert. Aufbauend auf diesem Beschluss und den daraus resultierten Empfehlungen Statements/ Empfehlungen wurde diese Spezifizierung auch in das Kapitel „3.2 Übersicht evidenzbasierter komplementärer Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumorthherapie“ der [Langfassung](#) übernommen.

Dieses Vorgehen wurde auch in der Aktualisierung der Leitlinie berücksichtigt.

### 4.4.4 Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Das formale Konsensusverfahren beruht auf dem Regelwerk der AWMF, welches als Leitfaden für die Erstellung von S3-Leitlinien dient. Die Entwicklung der Empfehlung beruht auf Schlüsselfragen, die durch die Steuergruppe und die Experten im Kick-Off - Meeting entwickelt wurden.

Die Aufarbeitung der Evidenz für die 4 neu ausgewählten Themenbereiche erfolgte über systematische Recherchen. Nach systematischer Suche und Extraktion der Studien wurde



die neue Evidenz mithilfe des Oxford-Schemas Version 2011 bewertet. Die Evidenzdarstellung und kritische Bewertung durch die Methodiker und Arbeitsgruppen war Ausgangslage für die Formulierung von Handlungsempfehlungen. Ihre Entwicklung fand in Arbeitsgruppentreffen und Zoomkonferenzen statt. Die Empfehlungen wurden differenziert als Evidenz- oder konsensusbasierte Empfehlungen bzw. Statements angegeben und im Vorfeld der Konferenzen in einer Onlineabstimmung dargestellt. Somit wurde vor der finalen Konferenz die Möglichkeit gegeben, eine Voreinschätzung und Kommentierung vorzunehmen, welche bei der Konferenz aufgegriffen werden konnte. Im Anschluss und unter Einbezug der Ergebnisse der Vorabstimmungen wurden die Empfehlungen bzw. Statements in 2 formalen Online-Konsensuskonferenzen von der Gesamtheit der Mandatsträger und Experten diskutiert sowie von den stimmberechtigten Mitgliedern abgestimmt. Unter Moderation der AWMF-zertifizierten Leitlinienberater Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Dr. Markus Follmann (OI Office) konnte die Konsensusfindung zielgerichtet und konstruktiv durchgeführt werden.

#### 4.4.5 Ablauf der Konsensuskonferenzen

Im Rahmen einer strukturierten Konsensusfindung (nach dem NIH-Typ) wurden in insgesamt zwei Konsensuskonferenzen die vorbereiteten Statements und Empfehlungen abgestimmt. Beide Konferenzen fanden online-basiert statt (01.02.2023 und 01.03.2023). Im Vorfeld wurde von dem Leitliniensekretariat eine Agenda der kommenden Konferenz vorbereitet. Entsprechend dieser Agenda wurden die einzelnen Themen, sowie die damit einhergehenden Statement- und Empfehlungsvorschläge von den zuständigen neutralen Moderatoren (Dr. Monika Nothacker oder Dr. Markus Follmann), sowie den Leitern der jeweiligen Arbeitsgruppen vorgestellt. Hierbei gab es Raum zu Erläuterungen, sowie für Rückfragen, Alternativ- oder Umformulierungsvorschläge seitens der Mitglieder der Leitlinie. Es wurden zudem redaktionelle Änderungen aufgenommen, sowie Hinweise und Änderungswünsche für den entsprechenden Hintergrundtext. Im Anschluss wurden die Statement- und Empfehlungsvorschläge unter neutraler Moderation von den stimmberechtigten Mandatsträgern abgestimmt. Bei Nichterreichen eines Konsenses (Konsens bei >75% Zustimmung) wurde mit allen Mitgliedern der Leitlinie diskutiert und ein neuer Vorschlag erstellt oder das Thema auf die nächste Konferenz verschoben. Auf Grundlage der Anzahl der Zustimmungen wurde im Folgenden die Höhe des Konsens errechnet (siehe Tabelle 11). Die Abstimmung wurde unterstützt von Herrn Wenzel (OL-Office). Alle in die Leitlinie aufgenommenen Statements und Empfehlungen wurden mit einem Konsens/starken Konsens verabschiedet.

Im Anschluss an die Konferenz wurden die redaktionellen Änderungen für Statements/ Empfehlungen vom Leitliniensekretariat in Jena vorgenommen und Änderungen an den Hintergrundtexten eingearbeitet.

Tabelle 11: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Den Mandatsträgern und Experten sei an dieser Stelle ausdrücklich für ihre ausschließlich ehrenamtliche Tätigkeit gedankt.

## 5 Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Onkologischen Leitlinienprogramms (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Programm.3.0.html>).

Im Rahmen der Erstellung der 1. Version der S3-Leitlinie wurde während des vorgegebenen Prozesses deutlich, dass keine Qualitätsindikatoren im klassischen Sinne erstellt werden können. Gründe hierfür waren neben der geringen Zahl der starken Empfehlungen unter anderem, dass Daten zum Thema KAM weder in Krebsregistern noch Zentren vorhanden sind, die klare Zuordnung zu einer tumorspezifischen Grundgesamtheit nicht oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand möglich wäre und aggregierte Daten eines ratenbasierten Qualitätsindikators über verschiedene Entitäten hinweg der Qualitätsentwicklung bezüglich komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden nicht viel nutzen würden. Daraufhin wurde vorgeschlagen, statt ratenbasierter quantitativer Qualitätsindikatoren einen standardisierten Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung von oder des Interesses an komplementärmedizinischen Verfahren und Methoden bei Patienten zu entwerfen. Zusätzlich sollte ein Handout entworfen werden, indem die Empfehlungen übersichtlich zur Verwendung in der Sprechstunde aufbereitet sind.

Nutzer der Fragebögen sollen Kliniken und Zentren sowie niedergelassene Ärzte und Hausärzte sein, welche onkologische Patienten behandeln.

Der Fragebogen erfasst die Nutzung von komplementärmedizinischen Substanzen, Verfahren und Methoden und den Wunsch nach einer weiterführenden Beratung. In dem Fragebogen ist jede anzukreuzende Substanz, Methode und jedes Verfahren mit einem farbigen Symbol hinterlegt. Dem Fragebogen ist eine Legende beigefügt mit der Empfehlung einen Arzt zur Beratung aufzusuchen, wenn Substanzen, Verfahren oder Methoden mit einem Interaktionsrisiko angekreuzt werden.

Zusätzlich zu dem Fragebogen wurde eine Übersicht aller Empfehlungen zu komplementären Verfahren erstellt, durch die ein schneller Überblick über die Anwendungsmöglichkeiten der verschiedenen Verfahren und Methoden gewonnen werden kann. Diese Übersicht ist einmal nach Methoden und einmal nach Indikationen sortiert. Eine Erweiterung dieser Übersicht mit den Methoden und Verfahren der anderen Querschnittsleitlinien wird angeregt.

Durch den Mehrnutzen der Kombination aus Fragebogen und tabellarischen Übersichten zu den Empfehlungen der Leitlinie für die Mitarbeiter in den Kliniken und Praxen soll ein möglichst breiter Einsatz des Fragebogens erfolgen. Die daraus resultierenden Daten könnten im Folgenden auch zu Forschungszwecken genutzt werden.

Im Anschluss an die formalen Konsensuskonferenzen der Aktualisierung im Februar und März 2023 wurde erneut über die Erstellung von Qualitätsindikatoren diskutiert. Hier wurde entschieden, dass auch in dieser Version der Leitlinie aus den oben genannten Gründen keine ratenbasierten quantitativen Qualitätsindikatoren erstellt werden können.

Der Fragebogen, sowie die Übersichten befinden sich im Anhang der Langfassung und können über den folgenden Link als PDFs heruntergeladen werden: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>

## 6 Reviewverfahren und Verabschiedung

Die vom evidenzaufarbeitenden Team in Jena erstellten Entwürfe der Hintergrundtexte sowie Evidenztabelle wurden nach der Fertigstellung an die zuständigen AGs versendet und um Rückmeldung sowie Kommentare gebeten. Die überarbeiteten Hintergrundtexte und Evidenztabelle wurden dann per Cloud allen Mitgliedern der Leitlinie zugänglich gemacht, so dass diese in Vorbereitung auf Konferenzen bzw. Abstimmungen von Statements und Empfehlungen auf diese zugreifen konnten. Auch in dieser Phase war die Möglichkeit zur Äußerung von Änderungswünschen seitens der Mitglieder der Leitlinie gegeben. Änderungswünsche und Anmerkungen während der Konsensuskonferenzen wurden im Anschluss vom Leitliniensekretariat eingearbeitet.

Nach Fertigstellung der Langfassung, Leitlinienreport sowie der Zusammenstellung der Evidenztabelle erfolgte ein Review durch das OL-Office und das AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement in dem diese kritisch in Hinblick auf die formalen, methodischen Vorgaben des AWMF-Regelwerks Leitlinien und des Leitlinienprogramms Onkologie durchgesehen wurden. In dem Zuge eingereichte Anmerkungen und Ergänzungen wurden durch die Leitlinienkoordination und das Leitliniensekretariat, wenn erforderlich nach Rücksprache mit den AG-Leitungen, umgesetzt.

Anschließend fand über 6 Wochen (09.11.2023 bis 21.12.2023) eine öffentliche Konsultationsphase statt. Die vorläufige Langfassung (Konsultationsfassung) der Leitlinie, Leitlinienreport und Evidenztabelle wurden dazu auf die Webseite des OL-Programmes und der AWMF gestellt und die Fachöffentlichkeit informiert. Dazu erfolgte der Aufruf zur Kommentierung in einem auf der OL-Homepage zur Verfügung gestellten Kommentierungsbogen auf den Homepages der federführenden Fachgesellschaften/ Arbeitsgemeinschaften.

Im Vorfeld der Konsultationsphase wurden die formalen Zustimmungen der beteiligten Fachgesellschaften/ Organisationen eingeholt. Alle Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/ Organisationen haben der Leitlinie formal zugestimmt.

Insgesamt gingen 15 Kommentare über die offizielle OL-Homepage, sowie 10 intern von Patientenvertretern bzw. von Fachgesellschaften/ Organisationen im Rahmen der formalen Zustimmungen ein. Sie beinhalteten redaktionelle Hinweise, neue Literaturvorschläge, Formulierungsänderungen von Empfehlungen, sowie Vorschläge für neue Empfehlungen oder Empfehlungsänderungen. Die Kommentare wurden zunächst von der Leitlinienkoordination gesichtet und inhaltlich sortiert. Anschließend wurden von der Leitlinienkoordination Vorschläge zum Umgang entwickelt und die Kommentare, sowie die entsprechenden Änderungsvorschläge in pseudonymisierter Form der Steuergruppe vorgestellt. Alle eingegangenen Kommentare mit inhaltlichen Anmerkungen zu Empfehlungen oder Hintergrundtexten sowie der Umgang der Leitliniengruppe mit Ihnen sind in Anhang 11.6 aufgeführt.

Bei den Empfehlungen wurden im Rahmen der Konsultation keine inhaltlichen Änderungen vorgenommen. Einige Änderungsvorschläge wurden allerdings für die zukünftige Überarbeitung vorgemerkt.

## 7 Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Darlegung Ihrer Interessen gemäß AWMF-Formblatt vor. Experten, Moderatoren, Mitarbeiterinnen des LL-Büro und Doktoranden sind nicht stimmberechtigt.

### 7.1 Interessenerklärungen

Eine tabellarische Übersicht über alle relevanten Interessen und zum Umgang mit Interessenkonflikten aller an der S3- Leitlinie beteiligten Personen befinden sich in Kapitel 11.5. Eine tabellarische Übersicht über die Aspekte der Abfrage zu den Interessenkonflikten befindet sich in Tabelle 12. Die Interessenerklärungen wurden bei Antritt des Mandats und damit vor der 1. Konsensuskonferenz abgefragt. Die Leitliniengruppe umfasste inklusive Methodiker, sowie stellvertretende Mandatsträger 72 Personen.

Interessenerklärungen bzw. die Änderungen im Vergleich zur Vorversion wurden von allen Mitgliedern mittels des AWMF-Formblatts erhoben und durch folgende Mitarbeiter der Leitliniengruppe gesichtet und bewertet<sup>1</sup>:

- Dr. med. Markus Follmann, MPH MSc
- Prof. Dr. med. Matthias Rostock
- Prof. Dr. med. Matthias Beckmann
- Prof. Dr. med. Franz-Josef Prott

Die Bewertung der Interessenerklärungen erfolgte pro Bewerter nach der Einteilung: 0 = kein, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = hoch in Bezug auf die eingeschätzte Ausprägung von Interessenkonflikten. Es wurden zudem Begründungen und mögliche weitere Anmerkungen vermerkt. Bei Uneinigkeit oder stark abweichenden Bewertungen wurde zu einer Diskussion aufgerufen, diese konnte per E-Mail oder per Telefon stattfinden.

Die Kategorien 0 bis 3 wurden nach den Angaben der AMWF wie folgt definiert:

- Kein Interessenkonflikt (0): bei keinerlei Interessenkonflikten oder keiner Relevanz dieser zu Themen der Leitlinie
- Geringer Interessenkonflikt (1): bei Angabe von Industriedrittmitteln für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie
- Moderater Interessenkonflikt (2): bei Mitgliedschaft in einem Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie

<sup>1</sup> Die Bewertung der Interessenkonflikte der 4 Bewerter erfolgte jeweils unter Ausschluss des Betroffenen (Verlassen der Besprechung).

- Hoher Interessenkonflikt (3): bei Eigentümerinteressen, Besitz von Geschäftsanteilen, persönliche Beziehungen zu einer Firma im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie

Tabelle 12: Aspekte zu bestehenden Interessenkonflikten

Frage
Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder CoAutorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

## 7.2 Umgang mit Interessenkonflikten

Folgende Maßnahmen wurden im Umgang mit Interessenkonflikten in den Konsensuskonferenzen vorgestellt, diskutiert, konsentiert und schließlich umgesetzt:

- 0 (kein Interessenskonflikt): keine besonderen Maßnahmen
- 1 (geringer Interessenkonflikt): Limitierung von Leitungsfunktionen. Sollte eine Mitwirkung unvermeidbar sein, werden Mitglieder ohne thematisch relevante Interessenkonflikte in Lenkungsgremien die Mehrheit darstellen und für Einzelfunktionen wird sichergestellt, dass jeweils ein Mitglied ohne thematisch relevante Interessenkonflikte als Peer bestellt wird.

- 2 (moderater Interessenkonflikt): Doppelabstimmung zu den betroffenen Themen (zusätzliche Berechnung des Abstimmungsergebnisses bei Ausschluss der Personen mit einem moderaten Interessenkonflikt) oder Ausschluss aus der Abstimmung zu betroffenem Thema.
- 3 (hoher Interessenkonflikt): keine Abstimmung zu betroffenen Themen, Review des Kapitels durch Dritte obligat, wahlweise Ausschluss aus der Diskussion (Review möglichst Methodiker oder nicht inhaltlich befangene Mitglieder der Leitliniengruppe). Ihr Wissen kann in Form von schriftlichen Stellungnahmen eingeholt werden.

Die Themengruppen wurden anhand der angegebenen Substanzen ermittelt.

Die Leitlinienkoordinatorin hat an allen Abstimmung, um ihre Unabhängigkeit zu wahren, nicht teilgenommen.

## 8 Verbreitung und Implementierung

Zur Verbesserung von Disseminierung und Implementierung werden von dieser Leitlinie verschiedene Versionen erstellt, wie sie vom Leitlinienprogramm Onkologie (OL) obligat gefordert werden:

Für die Anwender steht neben der Langversion mit Leitlinienreport eine Kurzversion zur Verfügung. Zusätzlich wird eine Patientenleitlinie nach der vorgegebenen Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie ([www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)) erstellt werden.

Alle Adressaten für die genannten Leitliniendokumente finden sich im Kapitel 2.1.



## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Artemisia Annua.....	50
Abbildung 2: Flowchart Cannabinoide.....	51
Abbildung 3: Flowchart Carnitin (Aktualisierung).....	52
Abbildung 4: Flowchart Homöopathie (Aktualisierung) .....	53
Abbildung 5: Flowchart Ingwer (Aktualisierung) .....	54
Abbildung 6: Flowchart Katzenkralle (Aktualisierung).....	55
Abbildung 7: Flowchart Methadon.....	56
Abbildung 8: Flowchart Selen (Aktualisierung).....	57
Abbildung 9: Flowchart Vitamin D (Aktualisierung).....	58
Abbildung 10: Flowchart Zeolithe .....	59

# 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Arbeitsgruppen.....	16
Tabelle 2: Schlüsselfragen zur Gruppe A: Medizinische Systeme (whole medical systems) .....	17
Tabelle 3: Schlüsselfragen zur Gruppe D: Biologische Therapien I (biological based).....	18
Tabelle 4: Schlüsselfragen zur Gruppe E: Biologische Therapien II (biological based).....	19
Tabelle 5: Suchstrategie für onkologische Studien.....	21
Tabelle 6: Suchfilter für Studientypen.....	22
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie .....	24
Tabelle 8: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) .....	27
Tabelle 9: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009).....	29
Tabelle 10: verwendete Empfehlungsgrade .....	31
Tabelle 11: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke .....	33
Tabelle 12: Aspekte zu bestehenden Interessenkonflikten.....	38
Tabelle 13: Suchstring Artemisia Annua.....	44
Tabelle 14: Suchstring Cannabinoide .....	44
Tabelle 15: Suchstring Carnitin .....	46
Tabelle 16: Suchstring Homöopathie.....	46
Tabelle 17: Suchstring Ingwer .....	46
Tabelle 18: Suchstring Katzenkrallen .....	47
Tabelle 19: Suchstring Methadon .....	47
Tabelle 20: Suchstring Selen .....	47
Tabelle 21: Suchstring Vitamin D .....	48
Tabelle 22: Suchstring Zeolithe.....	48
Tabelle 23: Literaturliste Artemisia annua .....	60
Tabelle 24: Literaturliste Cannabis .....	61
Tabelle 25: Literaturliste Carnitin (Aktualisierung).....	65
Tabelle 26: Literaturliste Homöopathie (Aktualisierung) .....	66
<b>Tabelle 27: Literaturliste Ingwer (Aktualisierung).....</b>	<b>68</b>
<b>Tabelle 28: Literaturliste Katzenkrallen (Aktualisierung) .....</b>	<b>69</b>

Tabelle 29: Literaturliste Methadon.....	69
Tabelle 30: Literaturliste Selen (Aktualisierung).....	72
Tabelle 31: Literaturliste Vitamin D (Aktualisierung).....	72
Tabelle 32: Literaturliste Zeolithe.....	75

# 11 Anlagen

## 11.1 Suchstrategien für einzelne Interventionen

Im folgenden Abschnitt finden sich Suchstrategien mit Suchzeitraum zu den einzelnen Substanzen und Themen in alphabetischer Reihenfolge. Wie in Kapitel 4.2.1 schon erwähnt, wurden alle Suchstrategien für die einzelnen Interventionen jeweils mit der Suchstrategie für onkologische Studien (Tabelle 5) und auf erster Ebene noch mit dem Suchfilter für Studientypen Tabelle 6) verknüpft.

### 11.1.1 Artemisia Annua

Tabelle 13: Suchstring Artemisia Annua

Datenbank	Suchstrategie (Suche Juli 2022)
Ovid Medline	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artemisia/ OR Artemisinins/ OR Ambrosia/ OR Artesunate/</li> <li>2. (artemis\$ OR mugwort OR wormwood OR artesunate OR southernwood OR ambrosia OR sage brush).mp</li> </ol>
Ovid Embase	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artemisia/ OR Artemisinin derivate/ OR Ragweed/ OR Artesunate/</li> <li>2. (artemis\$ OR mugwort OR wormwood OR artesunate OR southernwood OR ambrosia OR sage brush).mp</li> </ol>
Central (Cochrane)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. [mh Artemisia] OR [mh Artemisinins] OR [mh Ambrosia]</li> <li>2. artemis* OR mugwort OR wormwood OR artesunate OR southernwood OR ambrosia OR sage brush</li> </ol>
Ebsco Cinahl	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. MH Mugwort OR MH Artesunate</li> <li>2. TX artemis* OR TX ambrosia OR TX artesunate OR TX mugwort OR TX wormwood OR TX artesunate OR TX southernwood OR TX ambrosia OR TX sage brush</li> </ol>
Ebsco PsycINFO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TX artemis* OR TX ambrosia OR TX artesunate OR TX mugwort OR TX wormwood OR TX artesunate OR TX southernwood OR TX ambrosia OR TX sage brush</li> </ol>

### 11.1.2 Cannabinoide

Tabelle 14: Suchstring Cannabinoide

Datenbank	Suchstrategie (Suche Juli 2022)
Ovid Medline	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. exp Cannabinoids OR exp Medical Marijuana OR cannabis.mp OR cannabinoid\$.mp OR cannabidiol.mp OR cannabiol.mp OR Mariuana.mp OR Marihuana.mp OR Marijuana.mp OR hemp.mp OR</li> </ol>

Datenbank	Suchstrategie (Suche Juli 2022)
	<p>hanf.mp OR phytocannabinoid.mp OR tetrahydrocannabinol.mp OR THC.mp OR CBD.mp OR tetrahydrocannabivarin.mp.</p> <p>2. nabiximols.mp OR sativex.mp OR dronabinol.mp OR marinol.mp OR namisol.mp OR nabilon.mp</p> <p>3. (synthetic adj1 cannabi\$).mp OR (synthetic adj1 marijuana).mp OR (synthetic adj1 marihuana).mp OR K2.mp OR spice.mp</p>
Ovid Embase	<p>1. exp cannabidiol OR exp cannabidivarin OR exp cannabinol OR exp cannabis OR exp dronabinol OR exp medical cannabis OR exp nabiximols OR exp tetrahydrocannabinol OR cannabis.mp OR cannabinoid\$.mp OR cannabidiol.mp OR cannabinol.mp OR Mariuana.mp OR Marihuana.mp OR Marijuana.mp OR hemp.mp OR hanf.mp OR phytocannabinoid.mp. OR tetrahydrocannabinol.mp OR THC.mp OR CBD.mp OR tetrahydrocannabivarin.mp.</p> <p>2. nabiximols.mp OR sativex.mp OR dronabinol.mp OR marinol.mp OR namisol.mp OR nabilon.mp (sind dann in Kombi mit Krebs nur 3 Treffer, die nicht relevant sind)</p> <p>3. (synthetic adj1 cannabi\$).mp OR (synthetic adj1 marijuana).mp OR (synthetic adj1 marihuana).mp OR K2.mp OR spice.mp</p>
Central (Cochrane)	<p>1. [mh Cannabinoids] OR [mh "Medical Marijuana"] OR cannabis OR cannabinoid* OR cannabidiol OR cannabinol OR Mariuana OR Marihuana OR Marijuana OR hemp OR hanf OR phytocannabinoid.mp. OR tetrahydrocannabinol OR THC OR CBD OR tetrahydrocannabivarin</p> <p>2. nabiximols OR sativex OR dronabinol OR marinol OR namisol OR nabilon</p> <p>3. (synthetic NEXT cannabi*) OR (synthetic NEXT marijuana) OR (synthetic NEXT marihuana) OR K2 OR spice</p>
Ebsco Cinahl	<p>1. MH Cannabis OR MH Medical Marijuana OR TX cannabis OR TX cannabinoid* OR TX cannabidiol OR TX cannabinol OR TX Mariuana OR TX Marihuana OR TX Marijuana OR TX hemp OR TX hanf OR TX phytocannabinoid OR TX tetrahydrocannabinol OR TX THC OR TX CBD OR TX tetrahydrocannabivarin</p> <p>2. TX nabiximols OR TX sativex OR TX dronabinol OR TX marinol OR TX namisol OR TX nabilon</p> <p>3. TX (synthetic N1 cannabi*) OR TX (synthetic N1 marijuana) OR TX (synthetic N1 marihuana) OR TX K2 OR TX spice</p>

Datenbank	Suchstrategie (Suche Juli 2022)
Ebsco PsycINFO	<ol style="list-style-type: none"> <li>DE "Cannabis" OR DE "Cannabinoids" OR DE "Hashish" OR DE "Marijuana" OR DE "Tetrahydrocannabinol" OR TX cannabis OR TX cannabinoid* OR TX cannabidiol OR TX cannabinol OR TX Mariuana OR TX Marihuana OR TX Marijuana OR TX hemp OR TX hanf OR TX phytocannabinoid OR TX tetrahydrocannabinol OR TX THC OR TX CBD OR TX tetrahydrocannabivarin OR DE "Medical Marijuana"</li> <li>TX nabiximols OR TX sativex OR TX dronabinol OR TX marinol OR TX namisol OR TX nabilon</li> <li>TX (synthetic N1 cannabi*) OR TX (synthetic N1 marijuana) OR TX (synthetic N1 marihuana) OR TX K2 OR TX spice</li> </ol>

### 11.1.3 Carnitin

Tabelle 15: Suchstring Carnitin

Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai 2022)
Ovid Medline	exp carnitine/ or exp carnitine Acyltransferases/ or \$carnitin\$.mp.
Ovid Embase	exp carnitine/ or exp carnitine Acyltransferases/ or \$carnitin\$.mp.
Central (Cochrane)	[mh Carnitine] or *carnitin?
Ebsco Cinahl	MH "carnitine" or TX *carnitin*
Ebsco PsycINFO	TX *carnitine

### 11.1.4 Homöopathie

Tabelle 16: Suchstring Homöopathie

Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai 2022)
Ovid Medline	homeopathy/ or homeopath\$.mp. or homoepath\$.mp.
Ovid Embase	homeopathy/ or homeopath\$.mp. or homoepath\$.mp.
Central (Cochrane)	[mh homeopathy] or homeopath* or homoepath*
Ebsco Cinahl	MH homeopath* OR homoepath*
Ebsco PsycINFO	MH "Homeopathy" OR TX homeopath* OR TX homoepath*

### 11.1.5 Ingwer

Tabelle 17: Suchstring Ingwer

Datenbank	Suchstrategie (Suche August 2022)
Ovid Medline	Ginger/ or (Ginger or Zingiber officinale* or gingerol).mp.
Ovid Embase	Ginger/ or gingerol/ or (Ginger or Zingiber officinale* or gingerol).mp.

Datenbank	Suchstrategie (Suche August 2022)
Central (Cochrane)	[mh Ginger] or Ginger or Zingiber officinale or gingerol
Ebsco Cinahl	(MH "Ginger") or TX Ginger or TX Zingiber officinale* or TX gingerol
Ebsco PsycINFO	TX Ginger or TX Zingiber officinale* or TX gingerol

### 11.1.6 Katzenkralle

Tabelle 18: Suchstring Katzenkralle

Datenbank	Suchstrategie (Suche September 2022)
Ovid Medline	Cat's Claw/ OR (Cat's Claw OR Uncaria tomentosa*).ab,ti.
Ovid Embase	Uncaria tomentosa/ OR (Cat's Claw OR Uncaria tomentosa*).ab,ti.
Central (Cochrane)	[mh Cat's Claw] OR Cat's Claw OR Cat claw OR Uncaria tomentosa
Ebsco Cinahl	(MH "Cat's Claw") OR (Cat's Claw OR Uncaria tomentosa*).ab,ti.
Ebsco PsycINFO	(Cat's Claw OR Uncaria tomentosa*).ab,ti.

### 11.1.7 Methadon

Tabelle 19: Suchstring Methadon

Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai/Juni 2022)
Ovid Medline	exp methadone/ or methadone\$.mp. or polamidon\$.mp. or levoemthadon.mp.
Ovid Embase	exp methadone/ or methadone\$.mp. or polamidon\$.mp. or levoemthadon.mp.
Central (Cochrane)	[mh methadone] or methadon* or polamidon* or levoemthadon
Ebsco Cinahl	(MH "Methadone+" OR TX methadon* OR TX polamidon* OR TX levoemthadon
Ebsco PsycINFO	DE "Methadone" OR TX methadon* OR TX polamidon* OR TX levoemthadon

### 11.1.8 Selen

Tabelle 20: Suchstring Selen

Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai/Juni 2022)
Ovid Medline	Selenium/ or Selenocysteine/ or Selenomethionine/ or Selenium.mp. or (Se adj1 (salt or supplementation)).mp or Selenite.mp. or Selenocyst?ine.mp. or Selenomethionine.mp.
Ovid Embase	Selenium/ or Selenocysteine/ or Selenocystine/ or Selenomethionine/ or Selenite/ or Selenium.mp. or (Se adj1 (salt or supplementation)).mp or Selenite.mp. or Selenocyst?ine.mp. or Selenomethionine.mp.
Central (Cochrane)	[mh ^Selenium] or Selenium or (Se NEXT (salt or supplementation)) or Selenite or Selenocyst?ine or Selenomethionine

Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai/Juni 2022)
Ebsco Cinahl	MH Selenium or TX Selenium or TX (Se N1 (salt or supplementation)) or TX Selenite or TX Selenocyst#ine or TX Selenomethionine
Ebsco PsycINFO	TX Selenium or TX (Se N1 (salt or supplementation)) or TX Selenite or TX Selenocyst#ine or TX Selenomethionine

### 11.1.9 Vitamin D

Tabelle 21: Suchstring Vitamin D

Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai 2022)
Ovid Medline	exp Vitamin D/ or Vitamin\$ d.mp. or Calciferol\$.mp. or (Vitamin\$ adj5 d3).mp. or C?olecalciferol\$.mp. or Calciol\$.mp. or (Vitamin\$ adj5 d2).mp. or Ergocalciferol\$.mp. or Dihydroxyvitamin\$ D.mp. or Dihydroxyvitamin\$ D2.mp. or Dihydroxyvitamin\$ D3.mp. or Dihydroxyc?olecalciferol\$.mp. or Calcitriol\$.mp.
Ovid Embase	exp vitamin D/ or Vitamin\$ d.mp. or Calciferol\$.mp. or (Vitamin\$ adj5 d3).mp. or C?olecalciferol\$.mp. or Calciol\$.mp. or (Vitamin\$ adj5 d2).mp. or Ergocalciferol\$.mp. or Dihydroxyvitamin\$ D.mp. or Dihydroxyvitamin\$ D2.mp. or Dihydroxyvitamin\$ D3.mp. or Dihydroxyc?olecalciferol\$.mp. or Calcitriol\$.mp.
Central (Cochrane)	[mh "Vitamin D"] or "Vitamin d" or "vitamine d" or "vitamins d" or "vitamines d" or Calciferol* or (Vitamin* next/5 d3) or C*olecalciferol* or Calciol* or (Vitamin* next/5 d2) or Ergocalciferol* or Dihydroxyvitamin* or (Dihydroxyvitamin* next D2) or (Dihydroxyvitamin* next D3) or Dihydroxyc*olecalciferol* or Calcitriol*
Ebsco Cinahl	(MH "Vitamin D+") OR TX "Vitamin d" OR TX "vitamine d" OR TX "vitamins d" OR TX "vitamines d" OR TX Calciferol* OR TX (Vitamin* N5 d3) OR TX Cholecalciferol* ) OR TX Colecalciferol*OR TX Calciol* OR TX (Vitamin* N5 d2) OR TX Ergocalciferol* OR TX Dihydroxyvitamin* OR TX (Dihydroxyvitamin* N1 D2) OR TX (Dihydroxyvitamin* N1 D3) OR TX Dihydroxycholecalciferol* OR TX Dihydroxycoleciferol* OR TX Calcitriol*
Ebsco PsycINFO	TX "Vitamin d" OR TX "vitamine d" OR TX "vitamins d" OR TX "vitamines d" OR TX Calciferol* OR TX (Vitamin* N5 d3) OR TX C#olecalciferol* ) OR TX Colecalciferol*OR TX Calciol* OR TX (Vitamin* N5 d2) OR TX Ergocalciferol* OR TX Dihydroxyvitamin* OR TX (Dihydroxyvitamin* N1 D2) OR TX (Dihydroxyvitamin* N1 D3) OR TX Dihydroxycholecalciferol* OR TX Dihydroxycoleciferol* OR TX Calcitriol*

### 11.1.10 Zeolithe

Tabelle 22: Suchstring Zeolithe

Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai 2022)
Ovid Medline	exp Zeolites/ or Zeolit\$.mp
Ovid Embase	exp Zeolite/ or Zeolit\$.mp



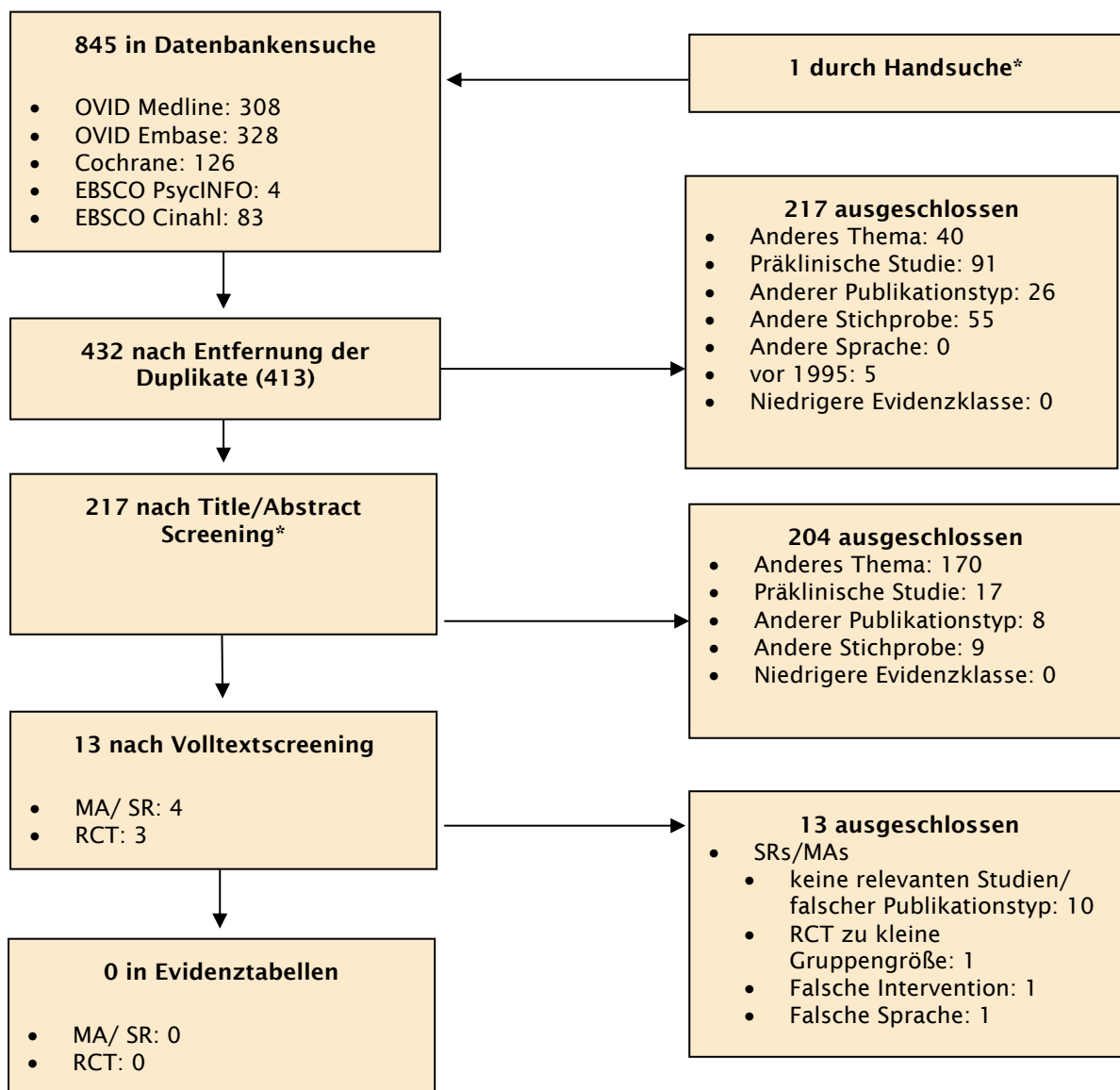
Datenbank	Suchstrategie (Suche Mai 2022)
Central (Cochrane)	[mh Zeolites] or Zeolit*
Ebsco Cinahl	Zeolit*
Ebsco PsycINFO	Zeolit*

## 11.2 Flowcharts

Im folgenden Abschnitt finden sich die Flowcharts zu den einzelnen Substanzen und Themen in alphabetischer Reihenfolge. Für aktualisierte Themen werden die **Zahlen der Aktualisierungssuche** dargestellt.

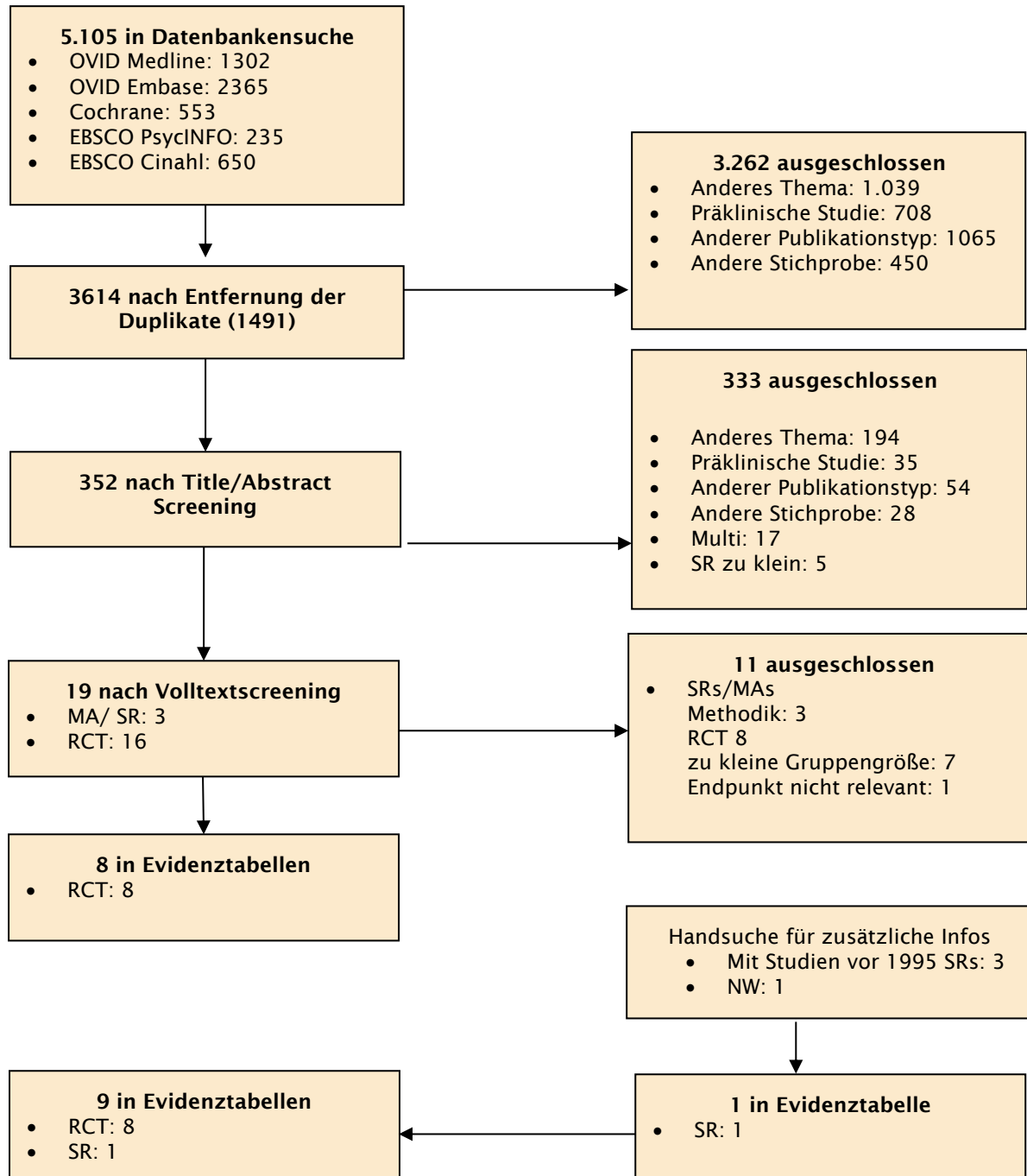
### 11.2.1 Artemisia Annua

Abbildung 1: Flowchart Artemisia Annua



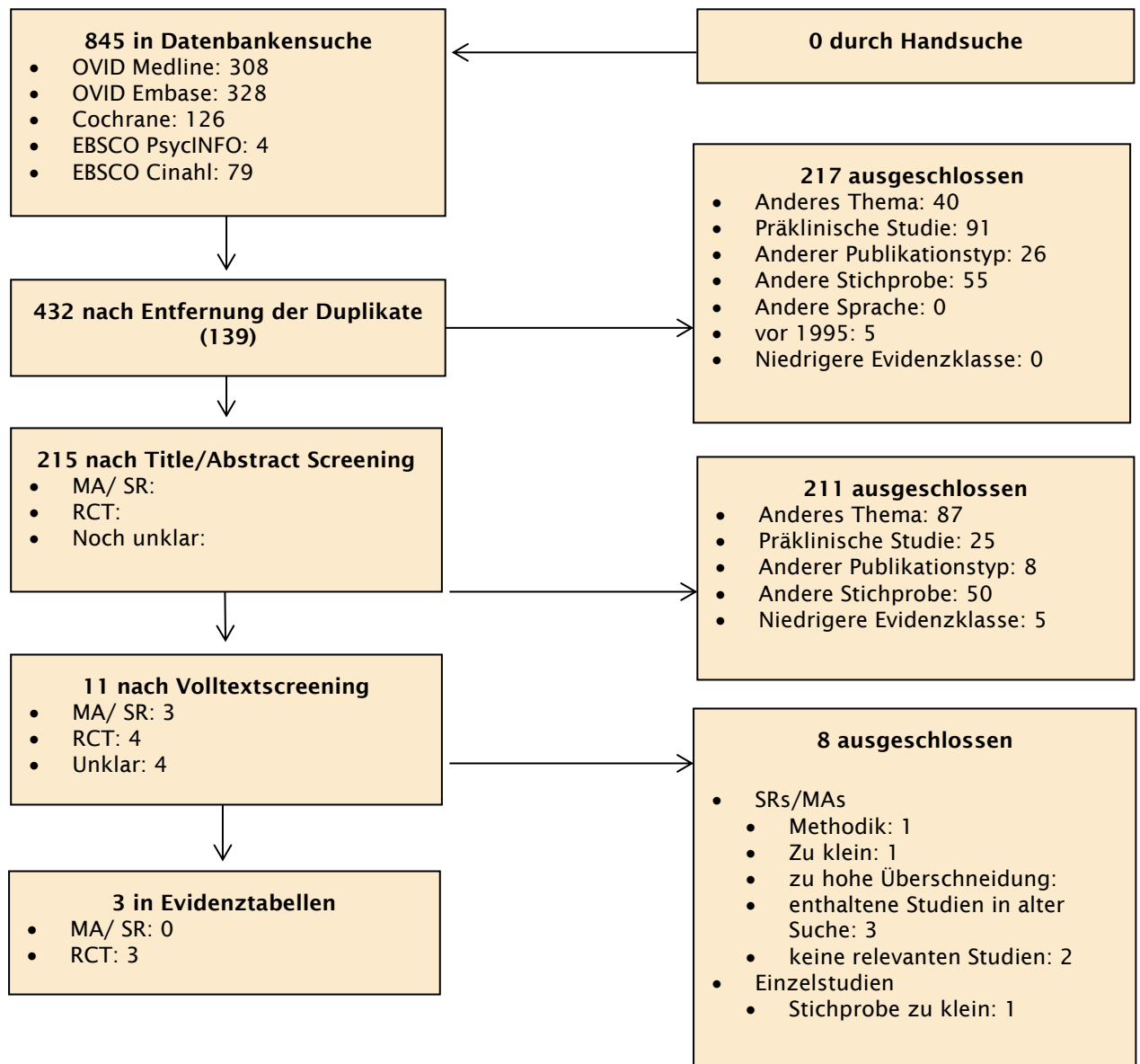
## 11.2.2 Cannabinoide

Abbildung 2: Flowchart Cannabinoide



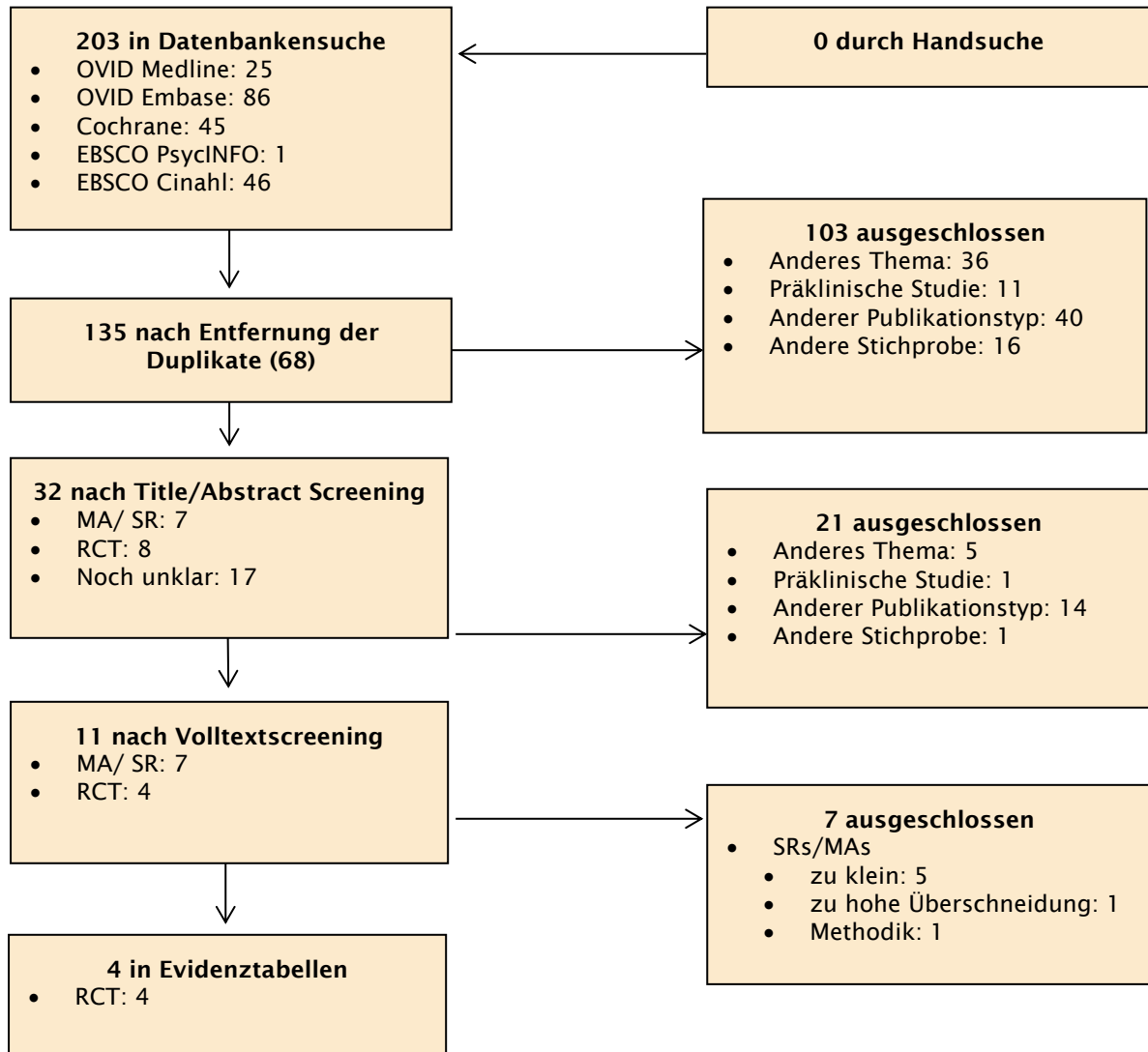
### 11.2.3 Carnitin

Abbildung 3: Flowchart Carnitin (Aktualisierung)



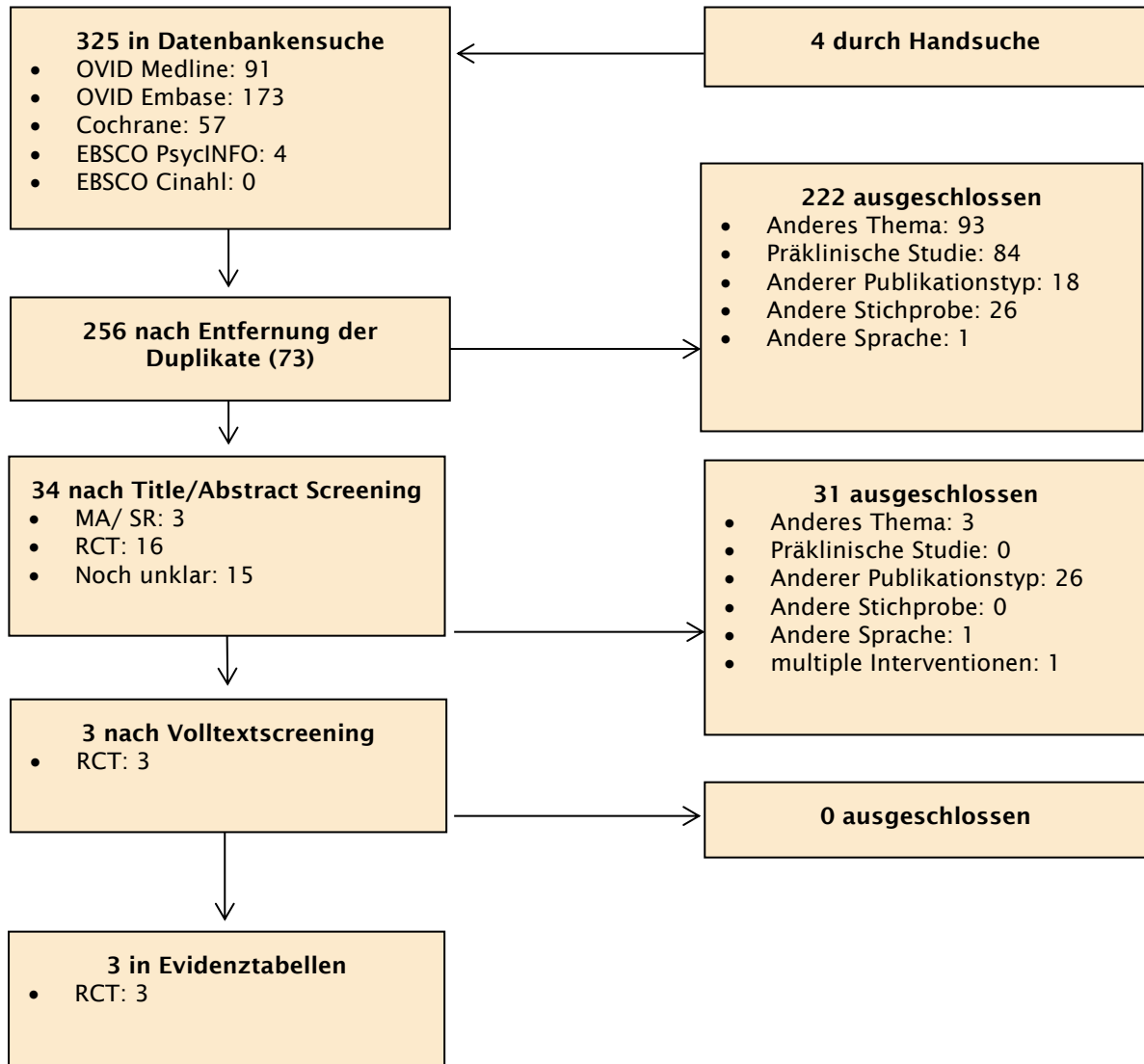
## 11.2.4 Homöopathie

Abbildung 4: Flowchart Homöopathie (Aktualisierung)



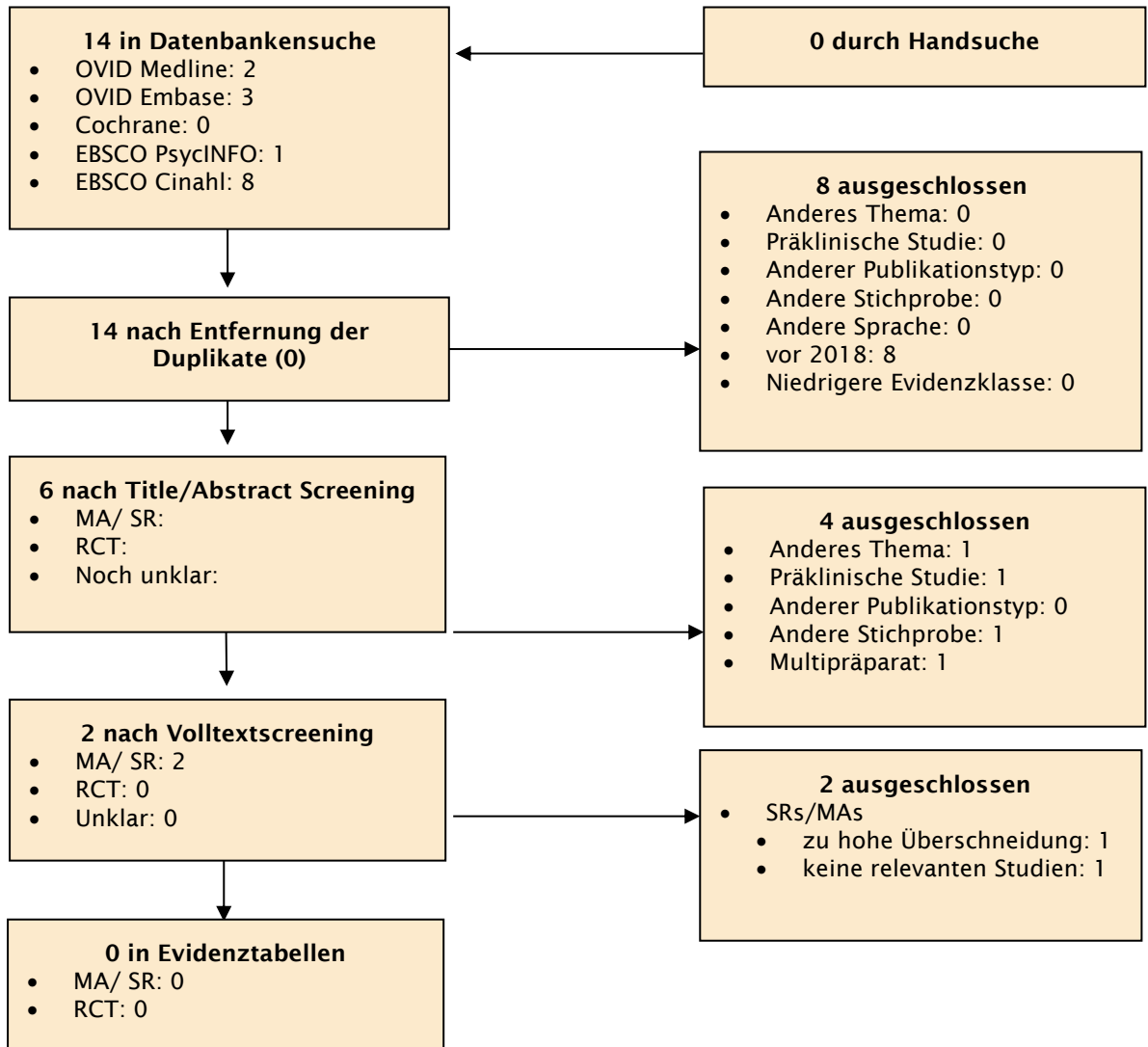
## 11.2.5 Ingwer

Abbildung 5: Flowchart Ingwer (Aktualisierung)



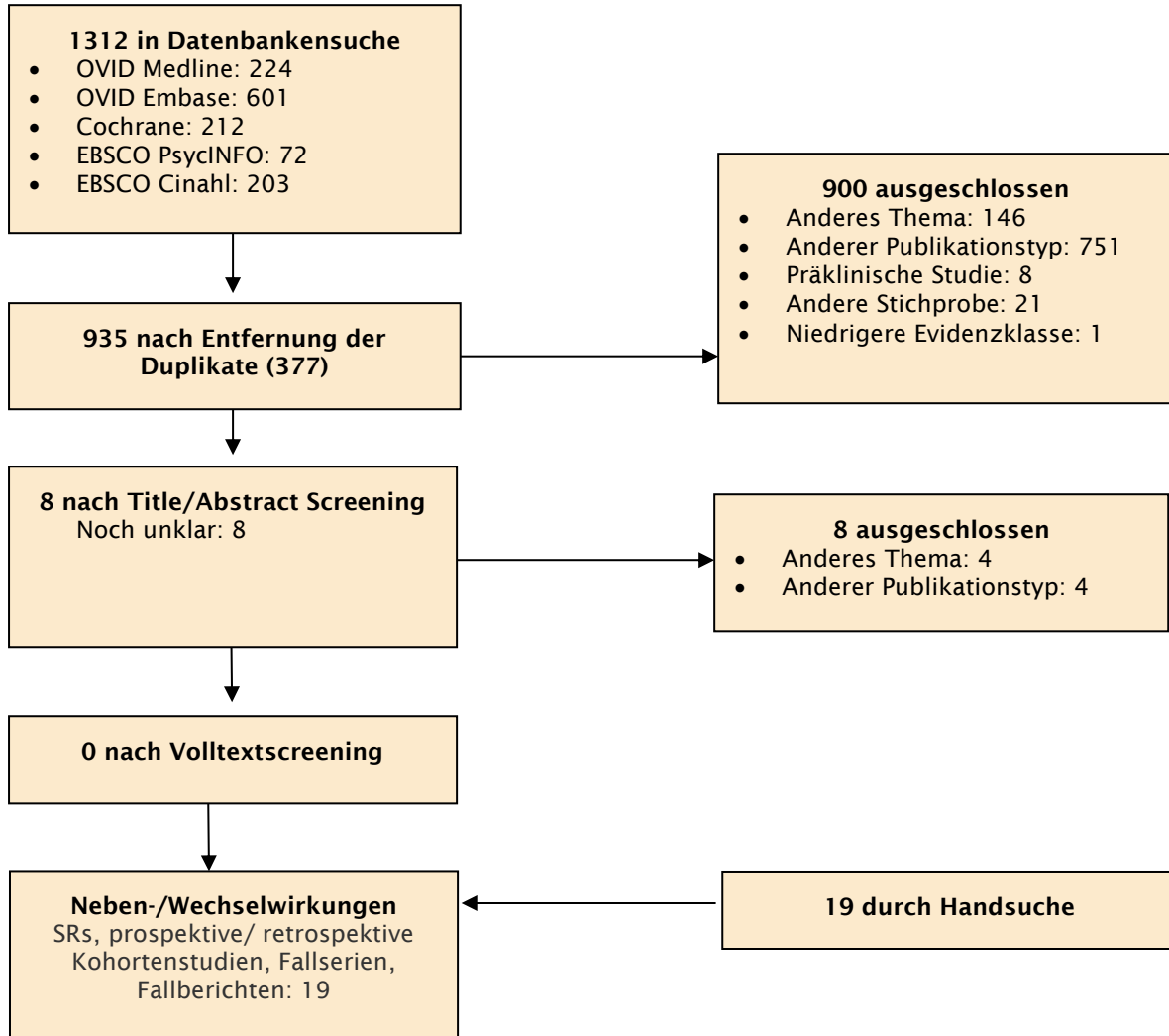
## 11.2.6 Katzenkralle

Abbildung 6: Flowchart Katzenkralle (Aktualisierung)



## 11.2.7 Methadon

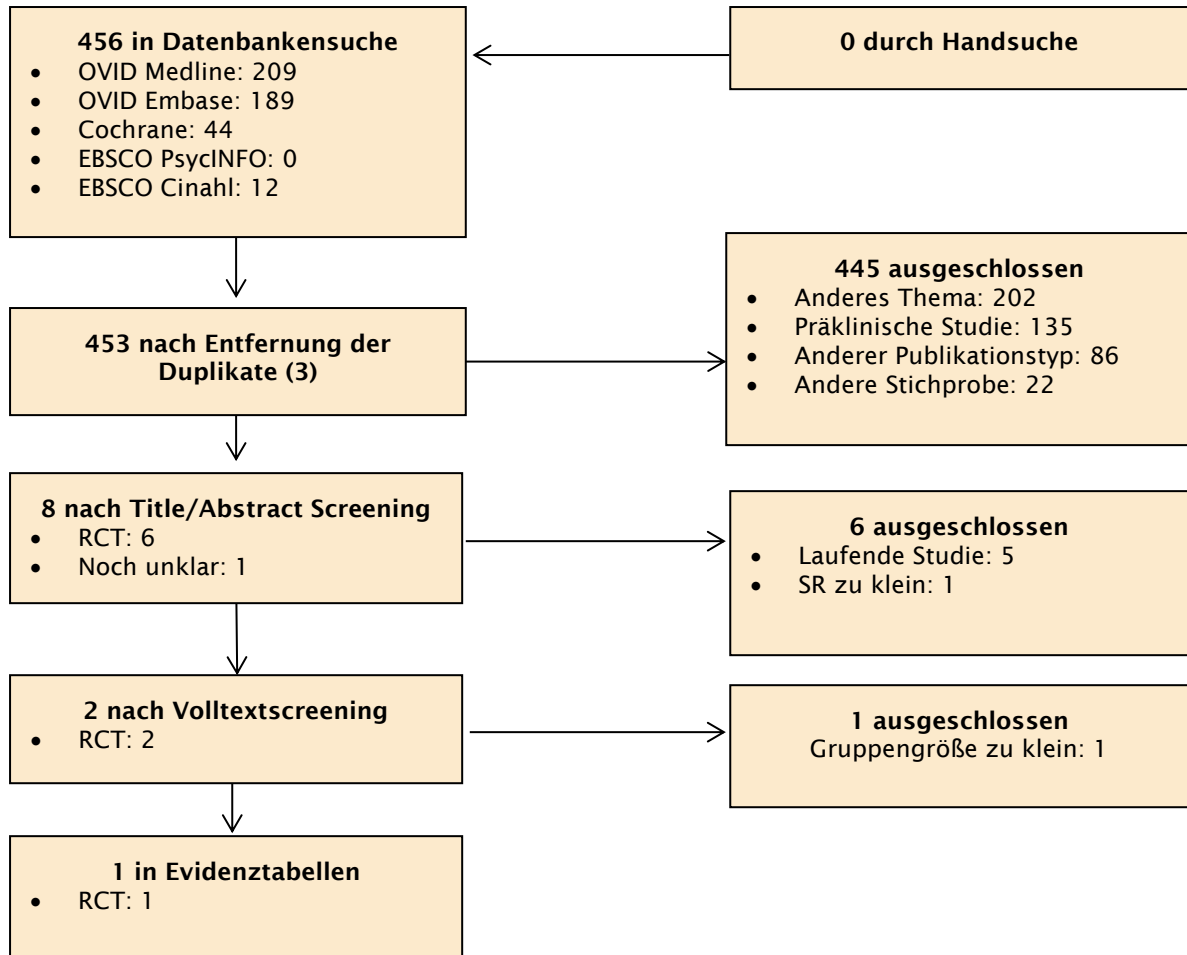
Abbildung 7: Flowchart Methadon





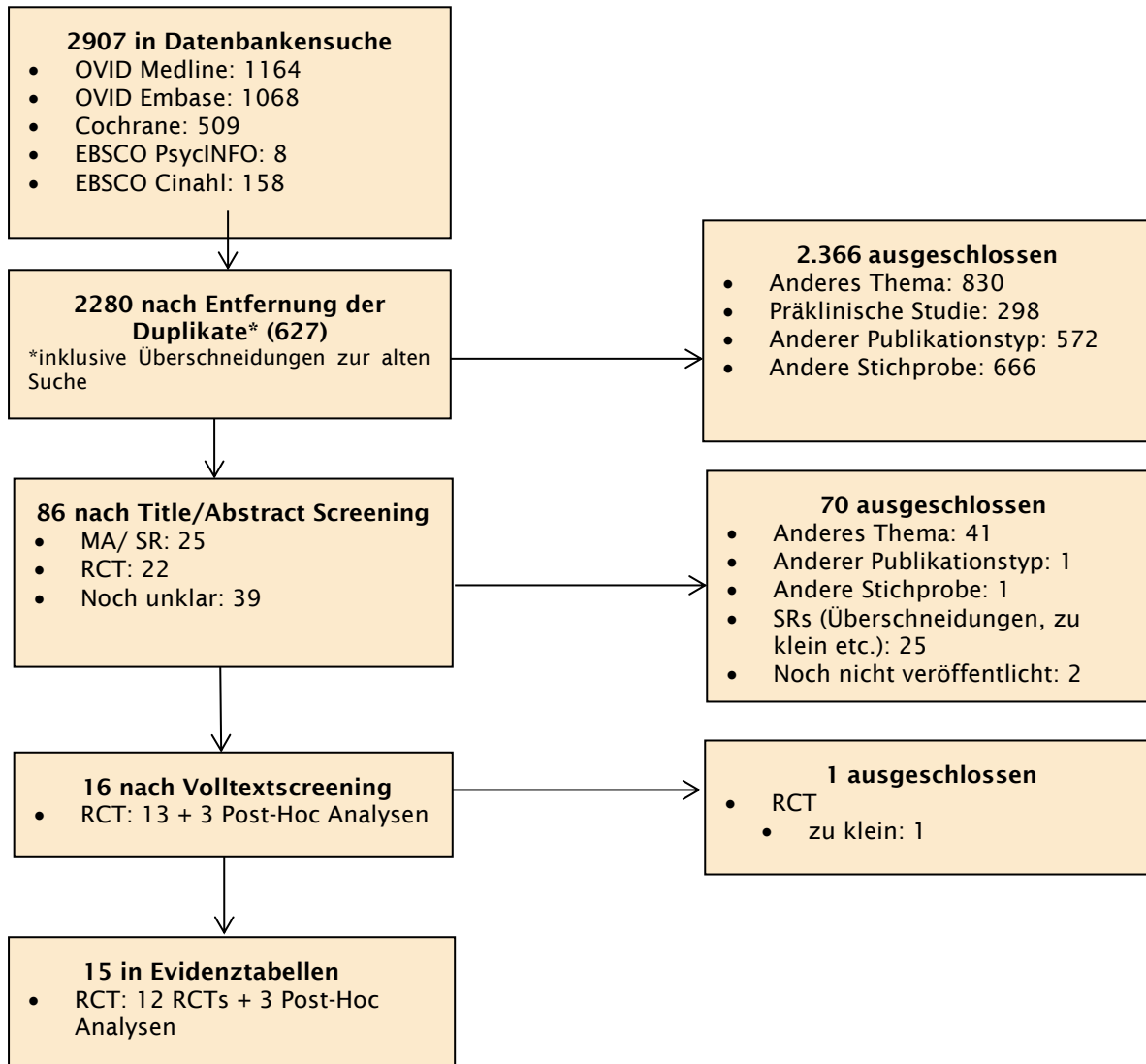
## 11.2.8 Selen

Abbildung 8: Flowchart Selen (Aktualisierung)



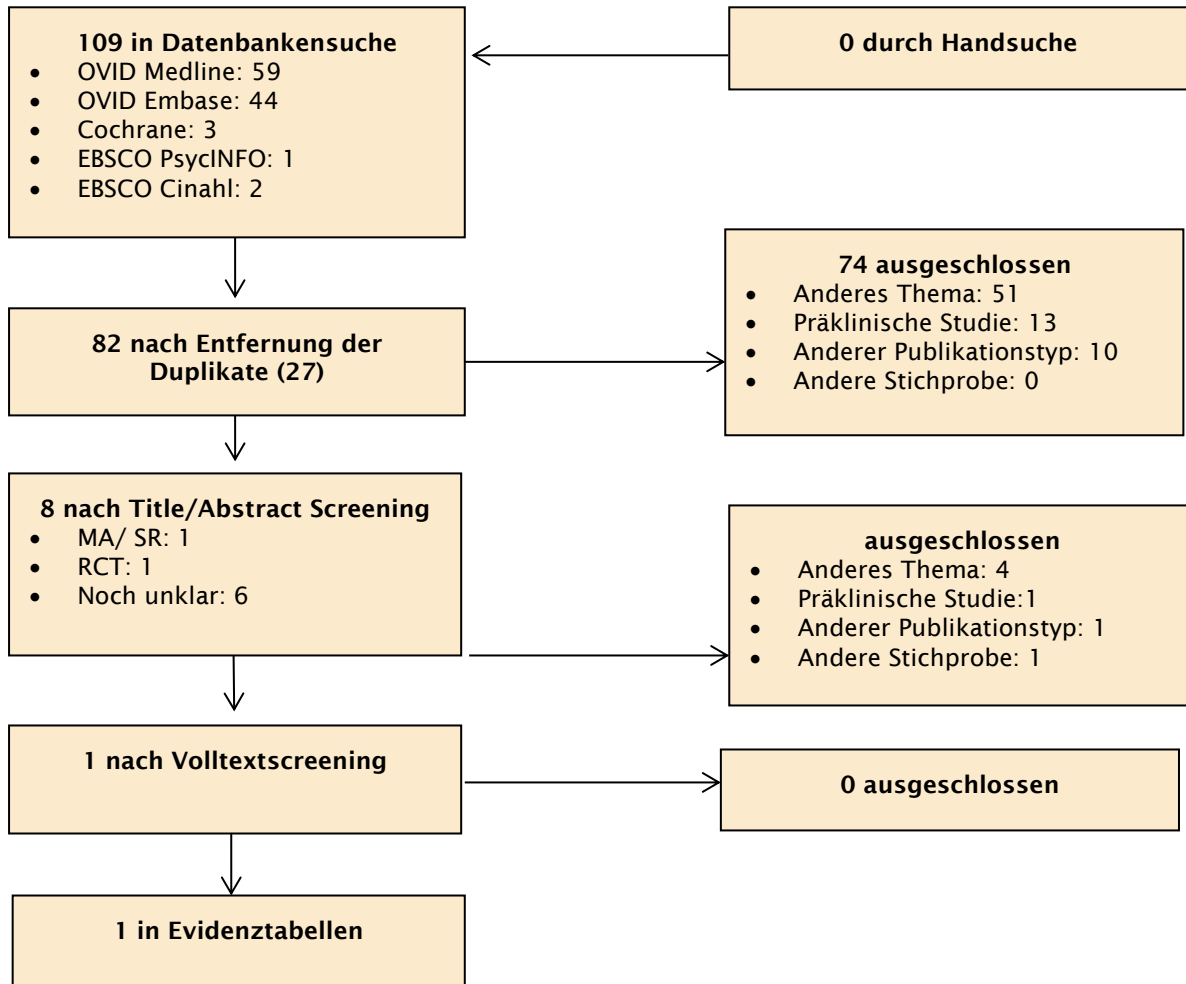
## 11.2.9 Vitamin D

Abbildung 9: Flowchart Vitamin D (Aktualisierung)



## 11.2.10 Zeolithe

Abbildung 10: Flowchart Zeolithe



## 11.3 Literaturlisten

### 11.3.1 Artemisia annua

Tabelle 23: Literaturliste Artemisia annua

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Artemisia annua
Eingeschlossen	RCT	Keine
Ausgeschlossen	RCT	<p><b>Keine Entsprechung der Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Krishna, S., Ganapathi, S., Ster, I. C., Saeed, M. E., Cowan, M., Finlayson, C., Kovacsevics, H., Jansen, H., Kremsner, P. G., Efferth, T., &amp; et al. (2015). A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer [Journal Article; Randomized Controlled Trial]. <i>EBioMedicine</i>, 2(1), 82-90. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.11.010">https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.11.010</a></li> <li>2. Zhang, Z. Y., Yu, S. Q., Miao, L. Y., Huang, X. Y., Zhang, X. P., Zhu, Y. P., Xia, X. H., &amp; Li, D. Q. (2008). Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial [Comparative Study; Journal Article; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. <i>Zhong xi yi jie he xue bao [Journal of Chinese integrative medicine]</i>, 6(2), 134-138. <a href="https://doi.org/10.3736/jcim20080206">https://doi.org/10.3736/jcim20080206</a></li> </ol>
	Andere Studientypen	<p><b>Keine Entsprechung der Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Zhumakayeva, A., Rakhimov, K., Sirota, V., Arystan, L., Madiyarov, A., &amp; Adekenov, S. (2018). LONG-TERM RESULTS OF COMBINATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER. <i>Georgian medical news</i>, (282), 30-35.</li> <li>4. Konstat-Korzenny, E., Ascencio-Aragón, J. A., Niezen-Lugo, S., &amp; Vázquez-López, R. (2018). Artemisinin and its synthetic derivatives as a possible therapy for cancer. <i>Medical Sciences</i>, 6(1), 19.</li> <li>5. Wong, Y. K., Xu, C., Kalesh, K. A., He, Y., Lin, Q., Wong, W. F., ... &amp; Wang, J. (2017). Artemisinin as an anticancer drug: Recent advances in target profiling and mechanisms of action. <i>Medicinal research reviews</i>, 37(6), 1492-1517.</li> <li>6. Xu, C., Zhang, H., Mu, L., &amp; Yang, X. (2020). Artemisinins as anticancer drugs: Novel therapeutic approaches, molecular mechanisms, and clinical trials. <i>Frontiers in Pharmacology</i>, 11, 529881.</li> <li>7. Ahuja, A., Yi, Y. S., Kim, M. Y., &amp; Cho, J. Y. (2018). Ethnopharmacological properties of Artemisia asiatica: A</li> </ol>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu <i>Artemisia annua</i>
		<p>comprehensive review. <i>Journal of ethnopharmacology</i>, 220, 117-128.</p> <p>8. Gu, S., Yang, A. W., Xue, C. C., Li, C. G., Pang, C., Zhang, W., &amp; Williams, H. C. (2013). Chinese herbal medicine for atopic eczema. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, (9).</p> <p>9. Chen, X., Deng, L., Jiang, X., &amp; Wu, T. (2016). Chinese herbal medicine for oesophageal cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, (1).</p> <p>10. Efferth, T. (2017, October). From ancient herb to modern drug: <i>Artemisia annua</i> and artemisinin for cancer therapy. In <i>Seminars in cancer biology</i> (Vol. 46, pp. 65-83). Academic Press.</p> <p>11. Efferth, T., Li, P. C., Konkimalla, V. S. B., &amp; Kaina, B. (2007). From traditional Chinese medicine to rational cancer therapy. <i>Trends in molecular medicine</i>, 13(8), 353-361.</p> <p>12. Luo, H., Vong, C. T., Chen, H., Gao, Y., Lyu, P., Qiu, L., ... &amp; Wang, Y. (2019). Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine. <i>Chinese medicine</i>, 14(1), 1-58.</p> <p>13. Ziad, A., Tilaoui, M., Jaafari, A., Oukerrou, M. A., &amp; Mouse, H. A. (2018). More insights into the pharmacological effects of artemisinin. <i>Phytotherapy Research</i>, 32(2), 216-229.</p>

### 11.3.2 Cannabinoide

Tabelle 24: Literaturliste Cannabis

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Cannabinoide
Eingeschlossen	RCT	<p>1. Cote, M., Trudel, M., Wang, C., &amp; Fortin, A. (2016). Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. <i>The Annals of otology, rhinology, and laryngology</i>, 125(4), 317-324. <a href="https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/0003489415612801">https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/0003489415612801</a></p> <p>2. Fallon, M. T., Albert Lux, E., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., Lichtman, A. H., &amp; Kornyeveva, E. (2017). Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. <i>British journal of pain</i>, 11(3), 119-133.</p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Cannabinoide
		<p><a href="https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/2049463717710042">https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/2049463717710042</a></p> <p>3. Grimison, P., Mersiades, A., Kirby, A., Lintzeris, N., Morton, R., Haber, P., Olver, I., Walsh, A., McGregor, I., Cheung, Y., &amp; et al. (2020). Oral THC: CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial [Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i>, 31(11), 1553-1560. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020</a></p> <p>4. Jatoi, A., Windschitl, H. E., Loprinzi, C. L., Sloan, J. A., Dakhil, S. R., Mailliard, J. A., Pundaleeka, S., Kardinal, C. G., Fitch, T. R., Krook, J. E., Novotny, P. J., &amp; Christensen, B. (2002). Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i>, 20(2), 567-573. <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=11786587">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=11786587</a> (Comment in: <i>J Clin Oncol</i>. 2002 Jun 15;20(12):2912-3; author reply 2913 PMID: 12065574 [<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065574">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065574</a>])</p> <p>5. Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., &amp; Fallon, M. T. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. <i>Journal of pain and symptom management</i>, 39(2), 167-179. <a href="https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008">https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008</a></p> <p>6. Lichtman, A. H., Lux, E. A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., Korniyeva, E., &amp; Fallon, M. T. (2018). Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. <i>Journal of pain and symptom management</i>, 55(2), 179-188.e171. <a href="https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001">https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001</a></p> <p>7. Portenoy, R. K., Ganae-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., McQuade, R., Wright, S., &amp; Fallon, M. T. (2012). Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose</p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Cannabinoide
		<p>trial. The journal of pain, 13(5), 438-449.  <a href="https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003">https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003</a></p> <p>8. Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Ko, Y.-D., Schnelle, M., Reif, M., &amp; Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 24(21), 3394-3400.</p>
Eingeschlossen	SR	<p>1. Chow, R., Valdez, C., Chow, N., Zhang, D., Im, J., Sodhi, E., &amp; Lock, M. (2020). Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive Care in Cancer</i>, 28(5), 2095-2103.</p>
Ausgeschlossen	SR und MA	<p><b>Keine Entsprechung der Einschlusskriterien oder zu große Überschneidung</b></p> <p>1. Boland, E. G., Bennett, M. I., Allgar, V., &amp; Boland, J. W. (2020). Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i>, 10(1), 14-24.  <a href="https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032">doi:https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032</a></p> <p>2. Simon, L., Baldwin, C., Kalea, A. Z., &amp; Slee, A. (2022). Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of cachexia, sarcopenia and muscle</i>, 13(1), 23-41.  <a href="https://doi.org/10.1002/jcsm.12861">doi:https://doi.org/10.1002/jcsm.12861</a></p> <p>3. Wang, J., Wang, Y., Tong, M., Pan, H., &amp; Li, D. (2019). Medical Cannabinoids for Cancer Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>BioMed research international</i>, 2019, 2864384.  <a href="https://doi.org/10.1155/2019/2864384">doi:https://doi.org/10.1155/2019/2864384</a></p>
Ausgeschlossen	RCT	<p><b>Keine Entsprechung der Einschlusskriterien</b></p> <p>1. Brisbois, T. D., de Kock, I. H., Watanabe, S. M., Mirhosseini, M., Lamoureux, D. C., Chasen, M., . . . Wismer, W. V. (2011). Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i>, 22(9), 2086-2093.  <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdq727">doi:https://doi.org/10.1093/annonc/mdq727</a></p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Cannabinoide
		<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="667 282 1378 510">2. Duran, M., Perez, E., Abanades, S., Vidal, X., Saura, C., Majem, M., . . . Capella, D. (2010). Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. <i>British journal of clinical pharmacology</i>, 70(5), 656-663. doi:<a href="http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x">http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x</a></li> <li data-bbox="667 533 1347 761">3. Jatoi, A., Yamashita, J., Sloan, J. A., Novotny, P. J., Windschitl, H. E., &amp; Loprinzi, C. L. (2002). Does megestrol acetate down-regulate interleukin-6 in patients with cancer-associated anorexia and weight loss? A North Central Cancer Treatment Group investigation. <i>Supportive care in cancer</i>, 10(1), 71-75. doi:10.1007/s00520-001-0310-7</li> <li data-bbox="667 784 1378 1048">4. Lynch, M. E., Cesar-Rittenberg, P., &amp; Hohmann, A. G. (2014). A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. <i>Journal of pain and symptom management</i>, 47(1), 166-173. doi:<a href="https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018">https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018</a></li> <li data-bbox="667 1070 1378 1299">5. Meiri, E., Jhangiani, H., Vredenburgh, J. J., Barbato, L. M., Carter, F. J., Yang, H., . . . Baranowski, V. (2007). Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i>, 23(3), 533-543. doi:10.1185/030079907x167525</li> <li data-bbox="667 1321 1378 1550">6. Turcott, J., Guillen-Nunez, M. D. R., Flores, D., Onate, L., Zatarain-Barron, Z., Barron, F., &amp; Arrieta, O. (2018). The Effect of Nabilone on Appetite, Nutritional Status, and Quality of Life in Lung Cancer Patients: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. <i>Journal of Thoracic Oncology</i>, 13(10 Supplement), S360-S361. doi:<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.328">http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.328</a></li> <li data-bbox="667 1572 1378 1774">7. Twelves, C., Sabel, M., Checketts, D., Miller, S., Tayo, B., Jove, M., . . . Short, S. C. (2021). A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. <i>British journal of cancer</i>, 124(8), 1379-1387. doi:10.1038/s41416-021-01259-3</li> <li data-bbox="667 1796 1378 1993">8. Zylla, D. M., Eklund, J., Gilmore, G., Gavenda, A., Guggisberg, J., VazquezBenitez, G., . . . Dudek, A. (2021). A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. <i>Supportive care in</i></li> </ol>



Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Cannabinoide
		cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 29(12), 7471-7478. doi: <a href="https://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06301-x">https://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06301-x</a>

### 11.3.3 Carnitin

Tabelle 25: Literaturliste Carnitin (Aktualisierung)

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Carnitin
Eingeschlossen	RCT	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hershman, D. L., Unger, J. M., Crew, K. D., Till, C., Greenlee, H., Minasian, L. M., . . . Wade III, J. L. (2018). Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl-L-carnitine (SWOG S0715). <i>JNCI: Journal of the National Cancer Institute</i>, 110(6), 669-676.</li> <li>2. Okabayashi, T., Sui, K., Mastumoto, T., Iwata, J., Morita, S., Iiyama, T., &amp; Shimada, Y. (2020). I-Carnitine Improves Postoperative Liver Function in Hepatectomized Patients. <i>Journal of Parenteral and Enteral Nutrition</i>, 44(5), 823-830.</li> <li>3. Zalat, Z. A. K., Elewa, H. A., Abdel-Latif, M., Alm El-Din, M. A., &amp; Kohaf, N. A. (2020). Evaluation of the cardioprotective effect of I-carnitine and silymarin in cancer patients receiving anthracycline-containing chemotherapy. <i>Journal of Bioscience and Applied Research</i>, 6(4), 190-206.</li> </ol>
Ausgeschlossen	SR und MA	<p><b>Keine Entsprechung Einschlusskriterien oder zu große Überschneidung</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Advani, S. M., Advani, P. G., Vonville, H. M., &amp; Jafri, S. H. (2018). Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials. <i>BMC cancer</i>, 18(1), 1174. doi:<a href="http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-5080-4">http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-5080-4</a></li> <li>10. Arring, N. M., Barton, D. L., Brooks, T., &amp; Zick, S. M. (2019). Integrative Therapies for Cancer-Related Fatigue. <i>Cancer journal (Sudbury, Mass.)</i>, 25(5), 349-356. doi:<a href="https://dx.doi.org/10.1097/PPO.0000000000000396">https://dx.doi.org/10.1097/PPO.0000000000000396</a></li> <li>11. Esfahani, M., Sahafi, S., Derakhshandeh, A., &amp; Moghaddas, A. (2018). The anti-wasting effects of L-carnitine supplementation on cancer: experimental data and clinical studies. <i>Asia Pacific journal of clinical nutrition</i>, 27(3), 503-511. doi:<a href="https://dx.doi.org/10.6133/apjcn.042017.10">https://dx.doi.org/10.6133/apjcn.042017.10</a></li> </ol>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Carnitin
		<p>12. Kassem, A., Tsuda, Y., Asai, A., Yokohama, K., Ohama, H., Nakamura, K., . . . et al. (2018). Effects of oral L-carnitine on liver functions after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Liver cancer, Conference: 9th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting, APPLE 2018. South Korea. 7(Supplement 1), 205-206. doi:10.1159/000490877</p> <p>13. Pereira, P. T. V. T., Reis, A. D., Diniz, R. R., Lima, F. A., Leite, R. D., da Silva, M. C. P., . . . Garcia, J. B. S. (2018). Dietary supplements and fatigue in patients with breast cancer: a systematic review. Breast cancer research and treatment, 171(3), 515-526. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4857-0</p> <p>14. Perry, R., Herbert, G., Atkinson, C., England, C., Northstone, K., Baos, S., . . . Pufulete, M. (2021). Pre-admission interventions (prehabilitation) to improve outcome after major elective surgery: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 11(9), e050806. doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050806</p> <p>15. Tomlinson, D., Robinson, P. D., Oberoi, S., Cataudella, D., Culos-Reed, N., Davis, H., . . . Sung, L. (2018). Pharmacologic interventions for fatigue in cancer and transplantation: a meta-analysis. Current oncology (Toronto, Ont.), 25(2), e152-e167. doi:https://dx.doi.org/10.3747/co.25.3883</p>
Ausgeschlossen	RCT	<p><b>Keine Entsprechung methodischer Mindestkriterien</b></p> <p>1. Endo, K., Ueno, T., Ishikawa, K., Nakanishi, Y., Kondo, S., Wakisaka, N., &amp; Yoshizaki, T. (2019). Effects of l-carnitine administration on health-related quality of life during cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Auris, nasus, larynx, 46(3), 431-436. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2018.10.007</p>

### 11.3.4 Homöopathie

Tabelle 26: Literaturliste Homöopathie (Aktualisierung)

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Ingwer
Eingeschlossen	RCT	<p>1. Dolev, T., Ben-David, M., Shahadi, I., Freed, Y., Zubedat, S., Aga-Mizrachi, S., ... &amp; Avital, A. (2021). Attention Dysregulation in Breast Cancer Patients Following a Complementary Alternative Treatment Routine: A</p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Ingwer
		<p>Double-Blind Randomized Trial. <i>Integrative Cancer Therapies</i>, 20, 15347354211019470.</p> <p>2. Frass, M., Lechleitner, P., Gründling, C., Pirker, C., Grasmuk-Siegl, E., Domayer, J., ... &amp; Burghuber, O. (2020). Homeopathic treatment as an add-on therapy may improve quality of life and prolong survival in patients with non-small cell lung cancer: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, three-arm, multicenter study. <i>The oncologist</i>, 25(12), e1930-e1955.</p> <p>3. Heudel, P. E., Van Praagh-Doreau, I., Duvert, B., Cauvin, I., Hardy-Bessard, A. C., Jacquin, J. P., ... &amp; Pérol, D. (2019). Does a homeopathic medicine reduce hot flushes induced by adjuvant endocrine therapy in localized breast cancer patients? A multicenter randomized placebo-controlled phase III trial. <i>Supportive Care in Cancer</i>, 27, 1879-1889.</p> <p>4. Lotan, A. M., Gronovich, Y., Lysy, I., Binenboym, R., Eizenman, N., Stuchiner, B., ... &amp; Oberbaum, M. (2020). Arnica montana and Bellis perennis for seroma reduction following mastectomy and immediate breast reconstruction: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>European Journal of Plastic Surgery</i>, 43(3), 285-294.</p>
Ausgeschlossen	SRs	<p><b>Zu klein</b></p> <p>1. Wanchai, A., &amp; Armer, J. M. (2021). Non-pharmacologic Interventions to Alleviate Hot Flash Symptoms Among Breast Cancer Survivors-A Systematic Review. <i>Pacific Rim International Journal of Nursing Research</i>, 25(4), 567-586.</p> <p>2. Boyd, A., Bleakley, C., Hurley, D. A., Gill, C., Hannon-Fletcher, M., Bell, P., &amp; McDonough, S. (2019). Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, (4).</p> <p>3. Chan, C. W., Tai, D., Kwong, S., Chow, K. M., Chan, D. N., &amp; Law, B. M. (2020). The effects of pharmacological and non-pharmacological interventions on symptom management and quality of life among breast cancer survivors undergoing adjuvant endocrine therapy: a systematic review. <i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i>, 17(8), 2950.</p> <p>4. Shukla, P., Nayak, C., Baig, M. Q., &amp; Misra, P. (2019). A systematic review of controlled trials of homeopathy in adverse effects of radiotherapy and chemotherapy in cancer. <i>Homoeopathic Links</i>, 32(03), 131-140.</p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Ingwer
		<p>5. Travers, S., &amp; Litofsky, N. S. (2021). Daily lifestyle modifications to improve quality of life and survival in glioblastoma: a review. <i>Brain Sciences</i>, 11(5), 533.</p> <p><b>Zu hohe Überschneidungen mit bereits eingeschlossenen Studien</b></p> <p>6. Wagenknecht, A., Dörfler, J., Freuding, M., Josfeld, L., &amp; Huebner, J. (2022). Homeopathy effects in patients during oncological treatment: a systematic review. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i>, 1-26.</p> <p><b>Methodik unzureichend</b></p> <p>7. Satheeshkumar, P. S., &amp; Mohan, M. P. (2018). Prevention and treatment of oral mucositis pain following cancer therapy. <i>Drugs &amp; Therapy Perspectives</i>, 34, 186-191.</p>

### 11.3.5 Ingwer

Tabelle 27: Literaturliste Ingwer (Aktualisierung)

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Ingwer
Eingeschlossen	RCT	<p>1. Kadhim, R. A., Ali, B. M., Kadhim, M. A., &amp; Mohammed, S. J. (2021). Effect of ginger tea on chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients attending the oncology teaching hospital, Baghdad 2020 [Journal: Article]. <i>Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology</i>, 15(3), 1463-1470. <a href="https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i3.15511">https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i3.15511</a></p> <p>2. Li, X., Qin, Y., Liu, W., Zhou, X.-Y., Li, Y.-N., &amp; Wang, L.-Y. (2018). Efficacy of Ginger in Ameliorating Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Patients With Lung Cancer Receiving Cisplatin-Based Regimens: A Randomized Controlled Trial. <i>Integrative cancer therapies</i>, 17(3), 747-754. <a href="https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/1534735417753541">https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/1534735417753541</a></p> <p>3. Uthapaisanwong, A., Oranratanaphan, S., &amp; Musigavong, N. (2020). Effects of ginger adjunct to the standard prophylaxis on reducing carboplatin and paclitaxel-induced nausea vomiting: a randomized controlled study. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>,</p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Ingwer
		28(8), 3831-3838. <a href="https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05201-5">https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05201-5</a>

### 11.3.6 Katzenkralle

Tabelle 28: Literaturliste Katzenkralle (Aktualisierung)

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Katzenkralle
Eingeschlossen	RCT	Keine
Ausgeschlossen	SR	<ol style="list-style-type: none"> <li>Marmitt, D. J., Bitencourt, S., Silva, G. R. D., Rempel, C., &amp; Goettert, M. I. (2021). RENISUS Plants and Their Potential Antitumor Effects in Clinical Trials and Registered Patents. <i>Nutrition and Cancer</i>, 73(10), 1821-1848. doi:<a href="https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1810290">https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1810290</a></li> <li>Roberts, K. E., Adsett, I. T., Rickett, K., Conroy, S. M., Chatfield, M. D., &amp; Woodward, N. E. (2022). Systemic therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i>, 1, CD013167. doi:<a href="https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013167.pub2">https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013167.pub2</a></li> </ol>

### 11.3.7 Methadon

Tabelle 29: Literaturliste Methadon

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Methadon
Eingeschlossen	RCT	Keine
Eingeschlossen (NW/WW)	Prospektiv einarmige Studie	1. Hagen, N. A., Fisher, K., & Stiles, C. (2007). Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. <i>Journal of palliative medicine</i> , 10(2), 331-337
	SR	2. Nicholson, Alexander B., Watson, Graeme R., Derry, Sheena, Wiffen, Philip J., Methadone for cancer pain. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> , 2017. 2: p. CD003971.,

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Methadon
		<p><a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med14&amp;NEWS=N&amp;AN=28177515">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med14&amp;NEWS=N&amp;AN=28177515</a>,  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464101/pdf/CD003971.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464101/pdf/CD003971.pdf</a></p>
	Literatur-review	<p>3. Cherny, Nathan, Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain?. Palliative medicine, 2011. 25(5): p. 488-93.,  <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med8&amp;NEWS=N&amp;AN=21708855">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med8&amp;NEWS=N&amp;AN=21708855</a></p> <p>4. Stringer, J., Welsh, C., Tommasello, A., Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. American Journal of Health-System Pharmacy, 2009. 66(9): p. 825-833.</p>
	RCT	<p>5. Mercadante, S., Casuccio, A., Agnello, A., Serretta, R., Calderone, L., Barresi, L., Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1998. 16(11): p. 3656-61.,  <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=9817288">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=9817288</a></p>
	Kohortenstudie	<p>6. Brett, J., Wylie, C. E., Raubenheimer, J., Isbister, G. K., Buckley, N. A., The relative lethal toxicity of pharmaceutical and illicit substances: A 16-year study of the Greater Newcastle Hunter Area, Australia. Br J Clin Pharmacol, 2019. 85(9): p. 2098-2107.</p> <p>7. Ray, Wayne A., Chung, Cecilia P., Murray, Katherine T., Cooper, William O., Hall, Kathi, Stein, C. Michael, Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. JAMA internal medicine, 2015. 175(3): p. 420-7.,  <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med12&amp;NEWS=N&amp;AN=25599329">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med12&amp;NEWS=N&amp;AN=25599329</a>,  <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2091400/ioi140119.pdf">https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2091400/ioi140119.pdf</a></p> <p>8. Reddy, Suresh, Hui, David, El Osta, Badi, de la Cruz, Maxine, Walker, Paul, Palmer, J. Lynn, et.al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. Journal of palliative medicine, 2010. 13(1): p. 33-8.,  <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med8&amp;NEWS=N&amp;AN=19824814">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med8&amp;NEWS=N&amp;AN=19824814</a>,  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939847/pdf/jpm.2009.0184.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939847/pdf/jpm.2009.0184.pdf</a></p> <p>9. Mercadante, Sebastiano, Prestia, Giovanna, Adile, Claudio, Casuccio, Alessandra, Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of</p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Methadon
		<p>Supportive Care in Cancer, 2013. 21(12): p. 3421-4., <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med10&amp;NEWS=N&amp;AN=23949740">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med10&amp;NEWS=N&amp;AN=23949740</a></p> <p>10. Reddy, Akhila, Schuler, Ulrich S., de la Cruz, Maxine, Yennurajalingam, Sriram, Wu, Jimin, Liu, Diane, et.al. Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids. Journal of palliative medicine, 2017. 20(6): p. 656-661., <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med14&amp;NEWS=N&amp;AN=27997283">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med14&amp;NEWS=N&amp;AN=27997283</a>, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915217/pdf/jpm.2016.0316.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915217/pdf/jpm.2016.0316.pdf</a></p> <p>11. Ojanperä, I., Kriikku, P., Vuori, E., Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. Int J Legal Med, 2016. 130(5): p. 1209-16.</p> <p>12. Inturrisi, C. E., Portenoy, R. K., Max, M. B., Colburn, W. A., Foley, K. M., Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of methadone infusions in patients with cancer pain. Clinical pharmacology and therapeutics, 1990. 47(5): p. 565-77., <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med3&amp;NEWS=N&amp;AN=2188771">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med3&amp;NEWS=N&amp;AN=2188771</a></p> <p>13. Fountain, J. S., Tomlin, A. M., Reith, D. M., Tilyard, M. W., Fatal Toxicity Indices for Medicine-Related Deaths in New Zealand, 2008-2013. Drug Saf, 2020. 43(3): p. 223-232</p>
	Fallbericht	<p>14. Amos, Louella B., D'Andrea, Lynn A., Severe central sleep apnea in a child with leukemia on chronic methadone therapy. Pediatric pulmonology, 2013. 48(1): p. 85-7., <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med10&amp;NEWS=N&amp;AN=22431505">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med10&amp;NEWS=N&amp;AN=22431505</a></p> <p>15. Ito, Shiho, Liao, Solomon, Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone. Journal of palliative medicine, 2008. 11(6): p. 838-41., <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med7&amp;NEWS=N&amp;AN=18715174">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med7&amp;NEWS=N&amp;AN=18715174</a>, <a href="https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2008.0040?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%3dpubmed">https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2008.0040?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%3dpubmed</a></p> <p>16. Mercadante, S., Villari, P., Ferrera, P., Mercadante, Sebastiano, Villari, Patrizia, Ferrera, Patrizia, Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain, 2003. 25: p. 302-305., <a href="https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&amp;db=cin20&amp;AN=106870038&amp;site=ehost-live">https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&amp;db=cin20&amp;AN=106870038&amp;site=ehost-live</a></p>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Methadon
		<p>17. Oneschuk, D., Bruera, E., Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. Journal of palliative care, 2000. 16(2): p. 50-4., <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=10887733">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=10887733</a></p> <p>18. Sarhill, N., Davis, M. P., Walsh, D., Nouneh, C., Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. The American journal of hospice &amp; palliative care, 2001. 18(1): p. 51-3., <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=11406880">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=med4&amp;NEWS=N&amp;AN=11406880</a></p>
	Statement	<p>19. Tisdale, James E., Chung, Mina K., Campbell, Kristen B., Hammadah, Muhammad, Joglar, Jose A., Leclerc, Jacinthe, et.al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 2020. 142(15): p. e214-e233., <a href="https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&amp;db=cin20&amp;AN=146408471&amp;site=ehost-live">https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&amp;db=cin20&amp;AN=146408471&amp;site=ehost-live</a>, <a href="https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000905?download=true">https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000905?download=true</a></p>
Ausgeschlossen	Kohortenstudie	<p><b>Keine Entsprechung methodischer Mindestkriterien</b></p> <p>Onken, J., Friesen, C., Vajkoczy, P. &amp; M. Misch, M. (2017). Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma. Anticancer research, 37(3), 1227-1235.</p>

### 11.3.8 Selen

Tabelle 30: Literaturliste Selen (Aktualisierung)

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Selen
Eingeschlossen	RCT	<p>Laali, E., Manifar, S., Kazemian, A., Jahangard-Rafsanjani, Z., &amp; Gholami, K. (2020). Effect of Selenium on Incidence and Severity of Mucositis during Radiotherapy in Patients with Head and Neck Cancer. Oral Health &amp; Preventive Dentistry, 18(1), 765-771. doi:<a href="https://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a45080">https://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a45080</a></p>
Ausgeschlossen	RCT und MA	<p><b>Keine Entsprechung methodischer Mindestkriterien</b></p> <p>Han, H. W., Yang, E. J., &amp; Lee, S.-M. (2019). Sodium Selenite Alleviates Breast Cancer-Related Lymphedema Independent of Antioxidant Defense System. Nutrients, 11(5), 1021-1021. doi:10.3390/nu1105102</p>

### 11.3.9 Vitamin D

Tabelle 31: Literaturliste Vitamin D (Aktualisierung)



Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Vitamin D
Eingeschlossen (Evidenzgrundlage)	RCT	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Johansson, H., Spadola, G., Tosti, G., Mandalà, M., Minisini, A. M., Queirolo, P., ... &amp; Italian Melanoma Intergroup (IMI). (2021). Vitamin D supplementation and disease-free survival in stage II melanoma: a randomized placebo controlled trial. <i>Nutrients</i>, 13(6), 1931.</li> <li>2. Hajimohammadebrahim-Ketabforoush, M., Shahmohammadi, M., Khoundabi, B., &amp; Shariatpanahi, Z. V. (2019). Effect of vitamin D supplementation on postcraniotomy pain after brain tumor surgery: a randomized clinical trial. <i>World Neurosurgery</i>, 130, e105-e111.</li> <li>3. Brown, J. C., Rosenthal, M. H., Ma, C., Zhang, S., Nimeiri, H. S., McCleary, N. J., ... &amp; Meyerhardt, J. A. (2020). Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on body composition among patients with advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized trial. <i>Cancers</i>, 12(11), 3451.</li> <li>4. Frankling, M. H., Klasson, C., Sandberg, C., Nordström, M., Warnqvist, A., Bergqvist, J., ... &amp; Björkhem-Bergman, L. (2021). 'Palliative-D'—vitamin D supplementation to palliative cancer patients: a double blind, randomized placebo-controlled multicenter trial. <i>Cancers</i>, 13(15).</li> <li>5. Ng, K., Nimeiri, H. S., McCleary, N. J., Abrams, T. A., Yurgelun, M. B., Cleary, J. M., ... &amp; Fuchs, C. S. (2019). Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the SUNSHINE randomized clinical trial. <i>Jama</i>, 321(14), 1370-1379.</li> <li>6. Keshavarzi, Z., Janghorban, R., Alipour, S., Tahmasebi, S., &amp; Jokar, A. (2019). The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. <i>Supportive Care in Cancer</i>, 27, 1325-1334.</li> </ol>
Eingeschlossen (nicht als Evidenzgrundlage)	RCT	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. Akiba, T., Morikawa, T., Odaka, M., Nakada, T., Kamiya, N., Yamashita, M., ... &amp; Urashima, M. (2018). Vitamin D Supplementation and Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Clinical Cancer Research</i>, 24(17), 4089-4097.</li> <li>8. Antunac Golubić, Z., Baršić, I., Librenjak, N., &amp; Pleština, S. (2018). Vitamin D supplementation and survival in metastatic colorectal cancer. <i>Nutrition and cancer</i>, 70(3), 413-417.</li> <li>9. Inglis, J. E., Fernandez, I. D., van Wijngaarden, E., Culakova, E., Reschke, J. E., Kleckner, A. S., ... &amp; Peppone, L. J. (2021). Effects of high-dose vitamin D</li> </ol>

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Vitamin D
		<p>supplementation on phase angle and physical function in patients with prostate cancer on ADT. <i>Nutrition and cancer</i>, 73(10), 1882-1889.</p> <p>10. Niravath, P., Hilsenbeck, S. G., Wang, T., Jiralerspong, S., Nangia, J., Pavlick, A., ... &amp; Rimawi, M. F. (2019). Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. <i>Breast cancer research and treatment</i>, 177, 427-435.</p> <p>11. Raoufinejad, K., Shamshiri, A. R., Pezeshki, S., Chahardouli, B., Hadjibabaie, M., Jahangard-Rafsanjani, Z., ... &amp; Vaezi, M. (2019). Oral calcitriol in hematopoietic recovery and survival after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. <i>DARU Journal of Pharmaceutical Sciences</i>, 27, 709-720.</p> <p>12. Urashima, M., Ohdaira, H., Akutsu, T., Okada, S., Yoshida, M., Kitajima, M., &amp; Suzuki, Y. (2019). Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: the AMATERASU randomized clinical trial. <i>Jama</i>, 321(14), 1361-1369.</p> <p><u>Post-Hoc Analysen</u></p> <p>1. Akutsu, T., Okada, S., Hirooka, S., Ikegami, M., Ohdaira, H., Suzuki, Y., &amp; Urashima, M. (2020). Effect of Vitamin D on Relapse-Free Survival in a Subgroup of Patients with p53 Protein-Positive Digestive Tract Cancer: A Post Hoc Analysis of the AMATERASU Trial. <i>Cancer Epidemiology, Biomarkers &amp; Prevention</i>, 29(2), 406-413.</p> <p>2. Morita, M., Okuyama, M., Akutsu, T., Ohdaira, H., Suzuki, Y., &amp; Urashima, M. (2021). Vitamin D supplementation regulates postoperative serum levels of PD-L1 in patients with digestive tract cancer and improves survivals in the highest quintile of PD-L1: a post hoc analysis of the AMATERASU randomized controlled trial. <i>Nutrients</i>, 13(6), 1987.</p> <p>3. Urashima, M., Okuyama, M., Akutsu, T., Ohdaira, H., Kaji, M., &amp; Suzuki, Y. (2020). Effect of Vitamin D supplementation on survival of digestive tract cancer patients with low bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels: A post hoc analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial. <i>Cancers</i>, 12(2), 347.</p>
Ausgeschlossen	RCT	<p>Gruppengröße zu klein (&lt;25)</p> <p>Bakr, I. S., Zaki, A. M., El-Moslemany, R. M., &amp; Elsaka, R. O. (2021). Vitamin D oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. <i>Oral Diseases</i>, 27(5), 1197-1204.</p>

### 11.3.10 Zeolithe

Tabelle 32: Literaturliste Zeolithe

Ein- / Ausgeschlossen	Evidenz klasse	Literatur zu Zeolithe
Eingeschlossen	RCT	Vitale, M. G., Barbato, C., Crispo, A., Habetswallner, F., Martino, B. M., Riccardi, F., . . . Carteni, G. (2020). ZeOxaNMulti Trial: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Oral PMA-zeolite to prevent Chemotherapy-Induced Side Effects, in particular, Peripheral Neuropathy. <i>Molecules</i> (Basel, Switzerland), 25(10). doi:10.3390/molecules25102297

## 11.4 Evidenztabelle(n) (neu aus der Aktualisierung)

### 11.4.1 Cannabinoide

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Johnson et al. (2010): Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlle d, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of	Prospektiv  Multizentrisch  Doppelt verblindet  randomisiert  3 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=177  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer n=177	Verschiedene Krebsarten (fortgeschritten, Brust-, Prostata- und Lungenkrebs)  Keine Therapie in den letzten 2 Wochen, Krebserkrankung seit (MW, SD) 3.5 (4.4) Jahren  Nutzen von starken Opioiden für mind. 1 Woche für	<b>Arm A:</b> N= 60 THC:CBD über Mundspray (selbstappliziert durch Patient, eine Dosis 2.7 mg THC und 2.5mg CBD) Woche 1-2: Dosisfindung; Woche 2-5: stabile Dosis, Maximum von 8 Spraystößen alle 3 Stunden und 48	T0: Baseline (2 Tage) T1: nach 7- 10 Tagen T2: 14-20 Tage  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Anzahl Responder (≥ 30%) Schmerzreduktion NRS-Skala T0-T2)  2. Durchbruch schmerz und entsprechen	Zu 1. Zu T2: Sign. Vorteil für A im Vergleich zu C (mittlere Verbesserung - 1.37 vs. -0.69; p=0.014), kein sign. Unterschied zwischen B und C (-1.01 vs. -0.69; p=0.245); Gleiche Ergebnisse für mediane Unterschiede (A vs. C 0.55, p=0.024; B vs. C 0.24, p=0.204)  Responder: Mehr Patienten in A im Vergleich zu C	Folgende NW/WW wurden berichtet: Intervention sassozierte Ereignisse bei n=106 (60%): Schläfrigkeit , Schwindel, Übelkeit, Verwirrung, Erbrechen, Hypotension, Hyperkalzämie, gesteigertes Gamma GT; meisten NW	Keine Angaben zu den Col  „This study was sponsored by GW Pharma Ltd. All study medication was supplied by GW Pharma Ltd., and it also funded all sites involved in the study by means of per-patient payments	PRO: Ethikvotum  Intent-To-Treat Analyse  Poweranalyse  Gruppen vergleichbar zur Baseline  CONTRA: Keine Informationen ob Zentren vergleichbar waren in Behandlung von Patienten; vor allem „optimale“ Opioidbehandlung kann von Land zu	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer- related pain. Journal of pain and symptom management RefID	Attrition, Drop- out: A n=12 (NW n=10, Einwilligung zurückgezogen n=1, andere Gründe n=1), B n=13 (NW n=7, Einwilligung zurückgezogen n=2, Sponsor Entscheidung n=1, Protokoll nicht eingehalten n=1, andere Gründe n=2); C n=8 (NW n=3, Einwilligung zurückgezogen n=2, andere Gründe n=3)  Europa (28 europäische Zentren),	Schmerz (NRS ≥4)  Häufigster Schmerz: gemischte Pathophysiologie, gefolgt von Knochen- und neuropathischem Schmerz  Geschlecht: 46% weiblich  Alter (MW, SD): 60.2 (12.3) Jahre	Spraystöße in 24 Stunden: Dosis wurde von Patienten selbst bestimmt  <b>Arm B:</b> N=58 THC über Mundspray (2.7 mg), Dosis variabel  <b>Arm C:</b> N=59 Placebo  Anzahl an Spraystößen am Ende der 1. Woche (MW, SD): A 8.75 (5.14); B 8.34 (5.17); und C 9.61 (4.67),	de Opioid- Einnahme und tägliche Opioid Nutzung mit Tagebuch NRS über letzten 24h  <b>Sekund. Endpunkte</b> 3. Schlafqualit ät mit NRS  4. Übelkeit mit NRS  5. Gedächtnis mit NRS  6. Konzentration mit NRS	zeigten Verbesserung von mehr als 30% von T0 zu T2 (23 [43%] vs. 12 [21%]; OR 2.81; 95% KI=1.22, 6.50; p=0.006), kein Unterschied zwischen B und C (12 [23%] vs. 12 [21%], OR 1.10 (95% KI=0.44, 2.73; p=0.28), keine Angaben für Vergleich zwischen A und B  Zu 2. Hintergrund Medikation Opioid T0-T2 (Median zur Baseline 271 mg täglich Morphin Äquivalente): keine sign.	waren mild/moderat; keine statistische Vergleiche gegeben  1 Fall von Synkope wahrscheinlich im Zusammenhang mit THC; Weitere Ereignisse nicht Intervention assoziiert	based on recruitment. GW Pharma Ltd. has funded J. R. Johnson (primary author) to attend two conferences to present the results of this study.”	Land verschieden sein  Baseline Angaben: für 104 Patienten keine Angabe der Krebsart  Keine Kontrolle für multiples Testen  Bericht der Ergebnisse im Text unübersichtlich  Keine Angabe zum Krebsstadium  Keine Angabe wie Randomisierung durchgeführt wurde oder Verblindung gewährleistet wurde  kaum Vergleiche zwischen A und B	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	Zeitraum: keine Angabe		gemittelt über Studienzeitraum mehr Spraystöße in C als in A und B (10.88 [5.81] vs. 9.26 [5.53] vs. B 8.47 [5.46]), keine statistischen Vergleiche	7. Appetit mit NRS 8. QoL mit EORTC QLQ-C30 zu T0 und T2 und Schmerz mit BPI-SF	Veränderungen in Dosierung  Durchbruchschmerz und entsprechende Opioid-Einnahme zu T2: Kein Unterschied zwischen Armen für Anzahl Tage an denen genutzt wurde (A vs. C; p=0.697, B vs. C p=0.555); nicht sign. Verringerung in jedem Arm (A - 0.19; B -0.14; C - 0.15) ohne Unterschied zwischen den Armen (A vs. C; p=0.688, B vs. C p=0.899), mehr Patienten in C (n=7) erhöhten die Dosierung im			Keine Erläuterung der Intent-To-Treat Analyse in der Methodik	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>Vergleich zu A (<math>p=0.004</math>)</p> <p>Zu 3 und 4. Keine sign. Unterschiede zwischen A/B und C</p> <p>Zu 5. C zeigt keine Veränderung (0.01), A und B zeigen Verschlechterung im Vergleich zu C (A 0.63 vs. C, <math>p=0.045</math>; B 0.66 vs. C, <math>p=0.053</math>)</p> <p>Zu 6. C zeigt Verbesserung und A und B Verschlechterung (C -0.35 vs. A 0.33, C vs. B 0.29,</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>p=0.021, p=0.028)</p> <p>Zu 7. Verbesserung in C, Verschlechterung in A und B (C - 0.59 vs. A 0.24, p=0.016; und -C 0.59 vs. B 0.06, p= 0.056)</p> <p>Zu 8. T2: von 16 Items, nur Effekte für Verringerung von „kognitive Funktionen“ in A und B im Vergleich zu C (A -5.33 vs. C 3.68, p=0.02; B - 6.77 vs. C 3.68, p= 0.01) und Verschlechterung von „Übelkeit und Erbrechen“ in A im Vergleich zu C (A</p>				



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>5.13 vs. C -3.43, p=0.02; B -3.41 vs. C -3.43; p=1.0); für Schmerz kein Unterschied zwischen A/B und C; „soziale Funktion“ sign. Vorteil für B über C (9.66 vs. 1.58; p=0.038)</p> <p>BPI-SF: Schmerz in den letzten 24h: sign. Vorteil für B über C (-3.20 vs. 0.87; p=0.048), kein Unterschied für Interferenz Schmerz</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „In conclusion, THC:CBD extract, a nonopioid</p>				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					analgesic, endocannabinoid system modulator, has been shown to be a useful adjunctive treatment for relief of pain in patients with advanced cancer who experience inadequate analgesia despite chronic opioid therapy.“				

Johnson et al. (2010): In dieser Studie wurden 177 Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zufällig in 3 Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt über 2 Wochen THC und CBD, die andere Gruppe nur THC und die letzte Gruppe ein Placebo. Die tägliche Dosis variierte von Person zu Person, je nach Bedürfnissen. Alle Patienten erhielten zusätzlich noch Opioide zur Schmerzbehandlung. Nach 2 Wochen zeigte sich ein Vorteil für das allgemeine Schmerzempfinden für die THC plus CBD Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Gemessen mit einem anderen Instrument zeigte sich ein Vorteil der THC Gruppe über die Placebogruppe für Schmerz in den letzten 24 Stunden. Keine Unterschiede wurden gefunden zwischen nur THC und Placebo. Es gab keine Unterschiede für Anzahl der Tage oder Dosis von Opioidnutzung, sowie Schlafqualität oder Übelkeit. Bezüglich Appetit, Gedächtnis und Konzentration zeigte sich eine Verschlechterung in der THC plus CBD und THC Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Für die Messung der Lebensqualität zeigte sich in den Kategorien „kognitive Funktionen“ ebenfalls ein Vorteil für die Placebogruppe über die anderen beiden und für „Übelkeit und Erbrechen“ ein Vorteil für die Placebogruppe über die THC plus CBD Gruppe. In dieser Studie wurden sehr viele Symptome erhoben, jedoch keine Korrektur dessen in der Analyse vorgenommen. Dies erhöht die Gefahr einen Effekt zu finden, obwohl dieser nicht da ist. Dies allein führt dazu, dass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Gestützt wird dieses auch dadurch, dass sich die Ergebnisse für gleiche Symptome wie Übelkeit und Schmerz je nach Messinstrument unterscheiden. Zudem werden wenig Informationen zu den Patienten gegeben.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Portenoy et al. (2012): Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controllable Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial RefID	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet randomisiert 4 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=360 Anzahl ausgewerteter Teilnehmer N=359 Anzahl Teilnehmer, die Studie beendet haben: N=263	Verschiedene Krebsarten (gastrointestinal, Lunge, Brust, Prostata u.a., Dauer: M (SD) = 3.6 (4.8) Jahre) + chronische, therapieresist ente Tumorschmer zen (behandelt mit Opioiden)  Vor Randomisierung Beobachtung der Pat. 5-14 Tage. Täglich Schmerz mit NRS-Skala erfragt, Einschlusskrit erium:	<b>Arm A:</b> n = 91 Nabiximol über Mundspray (selbstapplizi ert durch Patient, ein Spraystoß 2.7 mg THC und 2.5mg CBD) Woche 1: Dosisfindung; Woche 2-5: stabile Dosis Max. Anzahl Sprays: 1-4  <b>Arm B:</b> n = 88 s. oben max. Anzahl Sprays: 6-10  <b>Arm C:</b> n = 90 s.o.	T0: Baseline T1: Tag 21 T2: Tag 35 (Ende der Intervention) T3: 14 Tage nach Behandlung  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Anzahl Responder (≥ 30% Schmerzred uktion NRS- Skala T0-T2)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. Anzahl je Verbesserun gslevel (10%, 20% etc.-100%)	Zu 1. Keine Gruppenuntersch iede; jeweils OR A+B+C vs. D: p=0.59; A vs. D: 1.37; p=0.33; B vs. D: 1.19, p=0.61; C vs. D: 0.9, p=0.76  Zu 2.: sign. Unterschied zwischen Interventionsgrup pen kombiniert und Placebo: Volles Spektrum 0-100% Responder (jeweils OR): A+B+C vs. D: p=0.035; sowie für A vs. D: p=0.008; B vs. D: p=0.038; kein sign. Unterschied zwischen C vs. D: p=0.68	<u>Kogn. Funktionen:</u> neg. Wirkung von Nabiximol (keine Werte angegeben)  <u>Übelkeit und Erbrechen</u> MD = 7.57, v.a. Arm C: p = 0.009  Anzahl NW je Patient: A: 4.0, B: 4.3, C: 4.1, D: 3.1  Dropout wegen NW: A: 14.3%, B: 17.2%, C:	Keine Angaben zu den Col  „Supported in part by the Huntsman Cancer Foundation (S.W.). GW Pharmaceutic als produces nabiximols, which is licensed in Canada as an adjunctive analgesic treatment in adult patients with advanced cancer. This study was funded by GW Pharmaceutic	PRO: Ethikvotum  Intent-To-Treat Analyse  Poweranalyse  CONTRA: Unterschiede in Therapietreue: A: 94.5%, B: 85.1%, C: 62.2%, D: kA  Teilweise deskriptive Unterschiede zur Baseline, keine p- werte angegeben (z.B. Schmerzdauer (jeweils M (SD): A: 1.7 (3.1), B: 1.8 (2.8), C: 1.7 (2.1), D: 2.4 (3.2))  In post-hoc-Analysen zeigen sich konfundierende	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	Attrition, Drop-out: A n=20 (NW n=5, Einwilligung zurückgezogen n=1, Krankheitsprogression: n=7, andere Gründe n=3), B: n=21 (NW n=6, Einwilligung zurückgezogen n=5, Krankheitsprogression. n=7, andere Gründe n=3, kein follow-up: n= 1); C n=31 (NW n=20, Einwilligung zurückgezogen n=4, Krankheitsprogression: n=7); D: n=25 (NW n=9, Einwilligung	stabiler, durchschnittlich Schmerz: NRS: $\geq 4 \leq 8$ (keine Änderung in 3 Tagen > 2 Punkte)  Geschlecht: 48.3% weiblich  Alter (MW, SD) = 58 (12.2), Range: 20-93 Jahre  Schmerzbehandlung mit Opioid-Äquivalent oder transdermales Fentanyl (Morphin (oral)	max Anzahl Sprays: 11-16  <b>Arm D:</b> n = 91 Placebo (äquivalent aufgeteilt in verschiedene Anzahl an Sprays)	3. Veränderung NRS-Wert für mittleren Schmerz  4. Veränderung NRS-Wert für den schlimmsten Schmerz  5. Ausmaß Schlafstörung (erhoben mit NRS)  6. Opioid-Verbrauch: Score aus Änderung in selbsteingeschätzten Schmerz in Verhältnis zu Opiod-	Zu 3.: keine sign. Gruppenunterschiede zwischen Interventionsgruppen kombiniert und Placebo: A+B+C vs. D: p=0.072; MW: A: T0: 5.8, T2: 4.3; B: T0: 5.8, T2: 4.7; C: kA; D: T0: 5.7, T2: 4.9  Sign. Unterschied zwischen A und D: MD [95% KI]: A vs. D: -0.75 [-1.28, 0.22]; p=0.006; sonst keine Unterschiede: B vs. D: -0.36 [-0.89, 0.18], p=0.19; C vs. D: -0.09 [-0.62, 0.44], p=0.75	27.8%, D: 17.6%  Anzahl NW durch Treatment: A: 270, B: 311, C: 334, D: 215  Pat. mit schwerwiegender NW durch Treatment: A: 37.4%, B: 20.7%, C: 27.8%, D: 17.6%  Todesfälle während Studie: A+B+ C vs. D: 20.9% vs. 17.6% (A: 27.5%; B:	als and Otsuka.	Variablen, die zu erhöhten Todesfällen in Interventionsarmen führen: Hohes Level an weißen Blutkörperchen, niedriges Level an Kalzium, Hämoglobin und Lymphozyten → Zweifel an Vergleichbarkeit der Gruppen  Keine Kontrolle für multiples Testen  Bei den Analysen der subjektiven Wahrnehmung der Schmerzen, keine Kontrolle der Veränderungen in dem Opiodverbrauch  Größtenteils nur eindimensionale	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	zurückgezogen n=6, Krankheitsprogr ession. n=7, keine Wirkung: n=1, andere Gründe n=1, kein follow-up: n= 1  84 Zentren in Nordamerika, Europa, Lateinamerika und Südafrika;  Zeitraum: keine Angabe	äquivalente tägl. Dosis: Median (Range, in mg): 120 (0- 16,660)		Verbrauch in Morphin- äquivalen ml)  Weiteres: BPI-SF, Patient Assessment of Constipatio n Quality of Life, Montgomery -Asberg Depression Rating Scale, EORTC-QCQ- C30	Zu 4: Sign. Unterschied zwischen A und D: MD [95% KI] A vs. D: - 0.73 [-1.30, - 0.17], p=0.011; sonst keine Unterschiede: B vs. D: -0.24 [-0.8, 0.3], p=0.4; C vs. D: -0.6 [-0.6, 0.5], p=0.83  Zu 5.: Sign. Unterschied zwischen A und D: MD [95% KI] A vs. D: -0.88 [-1.45, - 0.31], p = 0.003; sonst keine Unterschiede: B/C vs. D: ns  Zu 6.: keine sign. Gruppenunterschi ede zwischen Interventionsgrup	16.1%, C: 18.9%) Laut Autoren keine Verbindung zum Treatment, in post hoc Analysen Konfundiere nde Variablen vor allem durch verstärkte Krankheitsp rogression in A  Häufigste NW: Krankheitsf ortschreiten A: 26.4, B: 12.6, C:		Schmerzparameter betrachtet  Bericht der Ergebnisse im Text unübersichtlich, teilweise keine genauen Angaben über die Werte  Keine Angabe zum Krebsstadium  Schlechte Berichtqualität	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>pen kombiniert und Placebo: OR [95% KI]: A+B+C vs. D: 1.54 [0.95, 2.50], p = 0.077; Sign. Unterschied für A vs. D: 1.87, p=0.038; sonst keine Unterschiede B/C vs. D: ns</p> <p>Weiteres: kleine Wirkung von Nabixomal bei EORTC-QCQ-C30 (keine Werte angegeben), sonst keine sign. Unterschiede für Fragebögen</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: "Nabiximols, a novel cannabinoid formulation, may</p>	<p>13.3, D: 14.3 Übelkeit: A: 17.6, B: 20.7, C: 27.8, D: 13.2 Schwindel: A: 11, B: 21, C: 22.2, D: 13.2 Erbrechen: A: 9.9, B: 16.1, C: 21.1, D: 7.7 Weitere häufige NW: Benommenheit, Desorientierung, Anorexie, Obstipation, trockener Mund, Anämie, Durchfall,</p>			

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					be a useful add-on analgesic for patients with opioid-refractory cancer pain. A randomized, double-blind, placebo-controlled, graded-dose study demonstrated efficacy and safety at low and medium doses.”	Dysgeusie Kopfschmerzen, Asthenie Halluzinationen, verminderte r Appetit, Fatigue, Schmerz Schlaflosigkeit, Stomatitis Gewichtsabnahme			

Portenoy et al. (2012): In dieser Studie wurde in Abhängigkeit der Dosis die Wirkung von Nabiximol, einem cannabishaltigen Mundspray, hinsichtlich der persönlichen Wahrnehmung von Schmerzen bei Patienten mit verschiedenen, vorangeschrittenen Krebserkrankungen und mittleren bis schweren Tumorschmerzen untersucht. In der Studie wurden vier verschiedene Gruppen verglichen, nämlich drei verschiedene Nabiximol-Arme (niedrige Dosis, mittlere Dosis, hohe Dosis) und eine Placebogruppe. Hinsichtlich des primären Endpunkts, nämlich der Anzahl an Patienten, bei denen die Behandlung mit Nabiximol zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzwahrnehmung ( $\geq 30\%$ ) geführt hat, zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Es wurde jedoch gefunden, dass vor allem Patienten mit der niedrigen Dosis, teilweise aber auch mit der mittleren Dosis im Vergleich zur Placebogruppe insgesamt besser auf die Behandlung ansprachen und im Mittel eine bedeutsam stärkere Verbesserung der Schmerzen und der Schlafstörungen im Verlauf der Studie berichteten. Zudem benötigen Patienten mit der niedrigen Nabiximoldosis weniger Opioide in Abhängigkeit der Schmerzen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Positiv an dieser Studie war die große internationale Stichprobe, es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Dabei sind vor allem die Unterschiede in der Therapietreue zwischen den Armen, die Unklarheit, ob die Gruppen zum Beginn der Studie vergleichbar waren zu nennen und die hohe Ausfallrate im Verlauf der Studie zu nennen. Deswegen lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nur mit Vorsicht interpretieren.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Lichtman n et al. (2018): Results of a Double- Blind, Randomi- zed, Placebo- Controlled Study of Nabixim- ols Oromuc- osal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with	Prospektiv  Multizentrisch  Doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=397  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer ITT n=397  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer PP n=291	Verschiedene fortgeschritte ne Krebsarten, Schmerz der auch mit optimierter Opioid Therapie nicht gebessert werden konnte (NRS $\geq$ 4 und $\leq$ 8); Zumeist gemischte Schmerzen  etwa 60% der Patienten brauchten Opioide bei Durchbruchsc hmerz; Mittlere tägliche Opioid Nutzung zur	<b>Arm A:</b> N=199 Nabiximol über Mundspray (selbstapplizi- ert durch Patient, 27 mg/ml THC und 25mg/ml CBD) Woche 1: Dosisfindung; Woche 2-5: stabile Dosis, max. 10 Spraystöße  <b>Arm B:</b> N=198 Placebo  Mittlere Anzahl an Spraystößen in der 1. Woche: A 3.7,	T0: Baseline T1: nach 3 Wochen (21 Tage) T2: nach 5 Wochen (35 Tagen) T3: nach 7 Wochen Follow-Up (bis zu Tag 43)  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Mediane Verbesserun- g Schmerz mit NRS in %  <b>Sek. Endpunkte</b> 2. Verändere- ung NRS-Wert für mittleren Schmerz	Zu 1. Zu T2: Kein sign. Unterschied in der medianen Verbesserung für ITT (A 10.7% vs. B 4.5%; Behandlungsdiffer- enz 3.41%; 95% KI: 0.00% - 8.16%; sign. Unterschied für PP (A 15.5% vs. B 6.3%; Behandlungsdiffer- enz 5.49%; 95% KI: 0.00% - 11.11%; p=0.0378)  Zu 2. bis 4. Keine Signifikanzen berechnet, da primärer Endpunkt keine Effekte zeigte (um für	Folgende NW/WW wurden berichtet: A n=70 (35.2%), B n=41 (20.7%), am häufigsten Übelkeit (17 [8.5%] vs. 10 [5.1%]) und Schwindel (15 [7.5%] vs. 5 [2.5%]), 1 Fall von Desorientier- ung und 1 Fall von visuellen Halluzinatio- nen in A und 1 Fall von Erbrechen	Laut Angabe keine Col  „This work was supported by Otsuka Pharmaceutic- al Development & Commerciali- zation, Inc., Rockville, MD, USA. The efforts of A.H. Lichtman were supported by the Virginia Commonweal- th University School of Pharmacy	PRO: Ethikvotum  Intent-To-Treat (primärer Endpunkt)  Multiples Testen kontrolliert für Endpunkte 1 bis 4  Gruppen zur Baseline vergleichbar  CONTRA: Keine Informationen ob Zentren vergleichbar waren in Behandlung von Patienten; vor allem „optimale“ Opioidbehandlung kann von Land zu Land verschieden sein  Keine Poweranalyse	Level 2



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Chronic Uncontrolled Pain. Journal of pain and symptom management RefID	Attrition, Dropout: Aus Studie ausgestiegen A n=58 (29.1%), B n=48 (24.2%), häufigste Gründe NW (A 40 [20.1%] vs. B 35 [17.7%]) und Einwilligung zurückgezogen (A 15 [7.5%] vs. B 11 [5.6%]); Verstorben A n=27, B=27  114 Zentren in Belgien, Bulgarien, die Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, UK	Baseline 86-193ml Morphine-Äquivalent  Geschlecht: A 44.2%, B 48% weiblich  Alter (MW, SD): A 59.2 (12), B 60.7 (11.1) Jahre	B 3.8 und stabilisierte sich dann: B 7.3 vs. A 6.4	3. Veränderung NRS-Wert für den schlimmsten Schmerz  4. Ausmaß Schlafstörung (erhoben mit NRS)  5. allg. Einnahme, Einnahme bei Durchbruchschmerz und totale Opioid Einnahme pro Tag in Morphine-Äquivalente n	Alpha-Fehler zu kontrollieren) Nur unadjustierte Werte: hier nur Vorteil für A über B für Schlafstörungen  Zu 5. T2: Keine Unterschiede (p=0.6410, p=0.4217 und p=0.9328)  Weiteres: T2: höhere Verbesserung in A im Vergleich zu B für SGIC (T1, T2), PGIC (T2), PSQ (T1, T2)  Subgruppenanalyse: zeigt Vorteile bei mittlerem Schmerz mit NRS für US Population,	in B, keine Unterschiede für Suizidale Symptomen; weitere NW nicht Intervention assoziiert	start-up funds.”	Keine Angabe wie Randomisierung durchgeführt wurde oder Verblindung gewährleistet wurde	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	und US, Zeitraum: keine Angabe			Weiteres: SGIC, PSQ, PGIC und constipation NRS	jedoch nicht für den Rest der Population (US zu Beginn geringere Opioid Dosen nutzten und weniger neuropathische und gemischte Typen von Schmerz)  Zusammenfassung der Autoren: „In conclusion, this Phase 3, randomized placebocontrolled study in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain did not find a positive treatment effect for nabiximols compared to				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					placebo on the primary endpoint (percent change in the average pain NRS score)."				

Lichtmann et al. (2018): In der Studie wurden 397 mit verschiedenen fortgeschrittenen Krebsarten eingeschlossen. Zufällig in 2 Gruppen eingeteilt bekam eine Gruppe Nabiximol (THC und CBD) und eine Gruppe ein Placebo für 5 Wochen. Die tägliche Dosis variierte von Person zu Person, je nach Bedürfnissen. Alle Patienten erhielten zusätzlich noch Opiode zur Schmerzbehandlung. Gemessen wurde die Verbesserung des Schmerzempfindens, sowie mittlere Schmerzwerte über die Studie, Ausmaß von Schlafstörung und Menge der benötigten Opiode. Wenn alle Patienten (also auch jene die während der Studie ausstiegen) eingeschlossen wurden, wurde kein Vorteil in der Verbesserung des Schmerzempfindens gefunden. Bei der Analyse mit den Personen, die die Intervention laut Protokoll abgeschlossen hatten zeigte sich ein Vorteil für die Nabiximol Gruppe. Jedoch ist die Analyse mit allen Patienten aussagekräftiger, da Sie weniger verzerrungsanfällig ist. Da im Hauptsymptom keine Effekte gefunden wurden, wurden die weiteren Analysen nur noch grob durchgeführt. Es zeigte sich nur ein Vorteil für Schlafstörungen in der Nabiximol Gruppe, jedoch sollte dieses Ergebnis nur als Information gewertet werden. Es konnte des Weiteren kein Unterschied für eingenommene Opioidmengen gefunden werden. Die Studie zeichnet sich durch eine große Stichprobe aus und durch eine durchdachte statistische Analyse.

<u>Study 1</u> Fallon et al. (2017): Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet randomisiert 2 Arme	Verschiedene fortgeschrittene Krebsarten, Schmerz der auch mit optimierter Opioid Therapie nicht gebessert werden	<b>Arm A:</b> N=200 Sativex® (Nabiximol, THC 27 mg/mL, CBD, 25 mg/mL) über Mundspray (selbstappliziert durch Patient)	T0: Baseline T1: nach 3 Wochen (Tag 22) T2: nach 5 Wochen (Tag 36) T3: nach 7 Wochen Follow-Up (bis zu Tag 43)	Zu 1. T2: Kein sign. Unterschied, A 7.2% vs. B 9.5% (Medianer Unterschied = -1.84%; KI: -6.19%, 1.50%; p=0.274)  Subgruppenanalyse mit US Population zeigt	Folgende NW/WW wurden berichtet: Insgesamt A 68% und B 64% mind. ein Ereignis; beurteilt als wahrscheinlich Intervention	Laut Angabe keine Col  „Funding for the study was obtained from Otsuka Pharmaceutical Development & Commercial	PRO: Ethikvotum  Gruppen zur Baseline vergleichbar  Poweranalyse  Multiples Testen kontrolliert für Endpunkte 1 bis 4	Level 2
--	---	---	---	--	--	--	--	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. British Journal of Pain	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=399  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer n=397 (ITT, 2 keinerlei Intervention erhalten)  Attrition, Drop-out: A 64 (32%) und B 41 (20.6%), häufigste Gründe waren NW (A 38 (19%), B 29 (14.6%)), oder Einwilligung zurückgezogen (A 19 (9.5%), B 8 (4%)), Tod (A 20	konnte (NRS $\geq$ 4 und $\leq$ 8)  Mittlerer NRS 5.6-5.8; 60-70%  brauchten entsprechende Opioid-Einnahme bei Durchbruchschmerz; 199-218ml Morphine Äquivalente zur Baseline  Geschlecht: A 47%, B 51.3 % weiblich  Alter (MW,SD): A 60 (11), B 59.6 (11) Jahre	Woche 1: Dosisfindung; Woche 2-5: stabile Dosis, max. 10 Spraystöße  <b>Arm B:</b> N=199 Placebo  1. Woche mittlere Anzahl Spraystöße 3.7, stabilisierte sich über 4 Wochen (B 7.4 vs. A 6.3 Spraystöße pro Tag).	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Mediane Verbesserung Schmerz mit NRS in %  <b>Sek. Endpunkte:</b> 2. Veränderung NRS-Wert für mittleren Schmerz  3. Veränderung NRS-Wert für den schlimmsten Schmerz  4. Ausmaß Schlafstörung (erhoben mit NRS)	Effekte für A (p=0.03), insbesondere für Patienten unter 65 Jahren  Zu 2., 3. und 4. T2: Keine Gruppenunterschiede  Zu 5. T2: Keine Gruppenunterschiede  Weiteres: höhere Veränderung in SGIC für globaler Eindruck und bessere Veränderung eingeschätzt vom Arzt in ‚allgemeine funktionale Fähigkeiten‘ im Vergleich zu B;	sassoziiert mit Häufigkeit $\geq$ 5%: Gesamt A n=64 (32.2%) und B n=41 (20.7%), davon Somnolenz A n=18 (9%) und B n=6 (3%), Schwindel A n=15 (7.5%) und B n=6 (3%), Übelkeit A n=10 (5%) und B n=8 (4%)  2 Schwere NW Intervention sassoziiert: 1x	zation, Inc., Rockville, MD, USA.”	Intent-To-Treat Analyse  CONTRA: Hoher Drop-Out (Studienabbruch oder Tod)  Keine Informationen ob Zentren vergleichbar waren in Behandlung von Patienten; vor allem „optimale“ Opioidbehandlung kann von Land zu Land verschieden sein	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	(10%), B 25 (68%)  Insgesamt 11.4% mehr Patienten in A stiegen aus Studie aus (A 32% vs. B 20.6%)  101 Zentren in Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, UK und US, Zeitraum: keine Angabe			5. allg. Einnahme, entsprechen de Opioid- Einnahme bei Durchbruch schmerz und totale Opioid Einnahme pro Tag in Morphin Äquivalente n  Weiteres: SGIC, PSQ, PGIC und constipation NRS	Werte im SGIC besser in A zu Woche 3 (p = 0.041), 5 (p = 0.022) und letztem Besuch (p = 0.022); PGIC besser zu Woche 5 (p=0.037) im Vergleich zu B	Konstipatio n (bei 360mg/ Tag Morphin Äquivalente) , 1x moderate Desorientier ung und Somnolenz am 4. Tag (bei täglich 2.5 Spraystößen Sativex)  Keine der Todesfälle im Zusammenh ang mit Intervention			
<u>Study 2</u>	Prospektiv	Verschiedene fortgeschritte	<b>Arm A:</b> N=103	<u>Part B</u> TO: Baseline	Zu 1. T2: Verschlechterung	Folgende NW/WW	Laut Angabe keine Col	PRO: Ethikvotum	Level 2 (Part B)

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Fallon et al. (2017)	Multizentrisch Part A: Einfach verblindet Part B: Doppelt verblindet Randomisiert Part A: 1 Arm Part B: 2 Arme  <u>Ablauf</u> Part A: alle bekamen Sativex® für 10 Tage, dann 4 Tage Therapie auf eingestellter Dosis; Patienten die für Schmerz (NRS) eine Verbesserung von mind. 15% zeigten kamen in Part B:	ne Krebsarten, Schmerz der auch mit optimierter Opioid Therapie nicht gebessert werden konnte (NRS $\geq 4$ und $\leq 8$ )  <u>Part A</u> Geschlecht: 43.6% weiblich  Alter (MW, SD): 61.2 (11.2) Jahre  <u>Part B</u> Geschlecht: A 38.8%, B 46.6% weiblich	Sativex® (Nabiximol) s.o.  <b>Arm B:</b> N=103 Placebo  <u>Part A</u> 1. Woche mittlere Anzahl Spraystöße 3.6, 2. Woche 6.4  <u>Part B</u> Mittlere tägliche Anzahl A 6.5 und B 6.3	T1: nach 3 Wochen (Tag 22) T2: nach 5 Wochen (Tag 36) T3: nach 7 Wochen Follow-Up (bis zu Tag 43)  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Veränderung NRS-Wert für mittleren Schmerz  <b>Sek. Endpunkte:</b> 2. Mediane Verbesserung Schmerz mit NRS in %	in beiden Gruppen: A von 3.2 auf 3.7, B 3.1 auf 3.6. (Behandlungseffekt $-0.02$ ; 95% KI: $-0.42, 0.38$ ; $p = 0.917$ )  Keine Unterschiede für einzelne Subgruppen (keine US Patienten in dieser Studie)  Zu 2., 3. Und 4. T2: Keine Gruppenunterschiede  Zu 5. T2: Keine Gruppenunterschiede  Weiteres: T2: keine	wurden berichtet:  <u>Part A</u> Insgesamt 60% mind. ein Ereignis, beurteilt als wahrscheinlich Intervention assoziiert mit Häufigkeit $\geq 5\%$ : Gesamt $n=128$ (31.7%), Somnolenz $n=42$ (10.4%), Übelkeit $n=21$ (5.2%) und Schwindel $n=21$ (5.2%)  <u>Part B</u>	„Funding for the study was obtained from Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc., Rockville, MD, USA.“	Poweranalyse  Multiples Testen kontrolliert für Endpunkte 1 bis 4  Gruppen zur Baseline vergleichbar  Intent-To-Treat Analyse  CONTRA: Keine Informationen ob Zentren vergleichbar waren in Behandlung von Patienten; vor allem „optimale“ Opioidbehandlung kann von Land zu Land verschieden sein	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	<p>Randomisiert in A oder B mit Intervention für 5 Wochen, weitere 2 Wochen später Follow-Up</p> <p><u>Part A</u> Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=404</p> <p><u>Part B</u> Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=206</p> <p>Anzahl ausgewerteter Teilnehmer n=206 (ITT)</p> <p><u>Part A</u></p>	Alter (MW, SD): A 61.4 (10.9), B 61.6 (11.8) Jahre		<p>3. Veränderung NRS-Wert für den schlimmsten Schmerz</p> <p>4. Ausmaß Schlafstörung (erhoben mit NRS)</p> <p>5. allg. Einnahme, entsprechende Opioid-Einnahme bei Durchbruchschmerz und totale Opioid Einnahme pro Tag in Morphin Äquivalente</p>	<p>Gruppenunterschiede für Fragebögen</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „While Sativex did not demonstrate superiority to placebo in reducing self-reported average pain NRS scores, the findings were robust and bring valuable information to cancer pain research.”</p>	<p>Insgesamt A 72% und B 62% mind. ein Ereignis; beurteilt als wahrscheinlich</p> <p>Intervention assoziiert mit Häufigkeit <math>\geq</math> 5%: Gesamt A n=16 (15.5%) und B n=12 (11.7%), Somnolenz A n=6 (5.8%) und B n=0</p> <p>Mehr als doppelt so viele Patienten in A brachen Studie</p>		<p>Hoher Drop-Out (Studienabbruch oder Tod)</p> <p>Da Population in Part B Responder waren (mind. 15% Verbesserung in Schmerz) ist Stichprobe nicht auf Allgemeinbevölkerung anwendbar</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	<p>Attrition, Drop-out: n=198 (48%), häufigste Gründe NW n=71 (17.5%) oder Einwilligung zurückgezogen n=16 (3.9%); Am Ende entsprachen 108 Patienten nicht den Einschlusskriterien (davon n=78 keine 15% Verbesserung), Tod n=42 (10.3%)</p> <p><u>Part B</u> Attrition, Drop-out: A n=25 (24.3%), B n=15 (14.6%) zumeist aufgrund von NW, Tod n=32 (15.5%),</p>			Weiteres: SGIC, PSQ, PGIC und constipation NRS		<p>aufgrund von NW ab (n=14 (13.6%) vs. N=6 (5.8%); kein statistischer Vergleich gegeben)</p> <p>Keine der Todesfälle im Zusammenhang mit Intervention</p> <p>Information: deskriptiv mehr Todesfälle in A (n=23 (22.3%) vs. n=9 (8.7%): Post-Hoc Analyse zeigt</p>			



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	<p>Studie abgeschlossen A n=78 und B n=88</p> <p>Insgesamt 9.7% mehr Patienten in A stiegen aus Studie aus (A 24.3% vs. 14.6%)</p> <p>65 Zentren in Australien, Bulgarien, Deutschland, Ungarn, Indien, Israel, Italien, Litauen, Polen, Rumänien, Spanien, Taiwan und UK, Zeitraum: keine Angabe</p>					<p>Korrelation zwischen Gruppe und Überlebensstatus (HR=2.682; 95% KI: 1.239, 5.805; p = 0.012), ebenso mit Zeit bis zum Tod mit Log-Rank (p=0.009); jedoch die meisten Todesfälle nach Intervention und wird deshalb als nicht assoziiert eingeschätzt</p>			

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---	----------------------------	--------------------------------

Fallon et al. (2017): In diesem Artikel wurden 2 Studien berichtet. Beide Studien schlossen Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Krebsarten ein, welche trotz optimierter Opioid Therapie unter Schmerz leiden. In beiden Studien bekam (zufällig eingeteilt) eine Gruppe täglich Sativex® (enthält THC und CBD) für 35 Tage und die andere ein Placebo. Die ersten 14 Tage dienten der Einstellung der Dosis und diese war über die Studie unterschiedlich von Patient zu Patient. Gemessen wurde in beiden Studien die prozentuale Verbesserung des Schmerzempfindens, sowie die Veränderung des mittleren Schmerzes, Wert des schlimmsten Schmerzes, Ausmaß von Schlafstörung, Menge der Einnahme von Opioiden sowie einige Fragebögen zur eigenen Zufriedenheit, der eigenen Einschätzung der Veränderung und Verstopfung. Besonderheit der 2. Studie war, dass zunächst alle eingeschlossenen Patienten für 14 Tage Sativex® bekamen. Alle Patienten, die danach eine Verbesserung des Schmerzempfindens von mindestens 15% zeigten, wurden anschließend zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, um entweder weiterhin Sativex® zu bekommen oder ein Placebo.

In der ersten Studie wurden 399 und in der 2. Studie (nach Aufteilung in Gruppen) 206 Patienten eingeschlossen. Nach 5 Wochen zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied in der prozentualen Besserung des Schmerzempfindens, sowie Veränderung des mittleren Schmerzes, Wert des schlimmsten Schmerzes, Ausmaß von Schlafstörung oder Menge der Einnahme von Opioiden. Einzig in der 1. Studie zeigten sich für die Sativex® Gruppe Verbesserung in einigen der Fragebögen (persönliche und vom Arzt eingeschätzte Besserung). In der 2. Studie zeigten sich in den Fragebögen keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Beide Studien zeichnen sich durch eine große Stichprobe und eine durchdachte statistische Analyse aus. Da die Studien in Zentren über die ganze Welt durchgeführt wurden ist jedoch zu beachten, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Patienten die gleiche Grundversorgung (insbesondere in der Opioidversorgung) bekamen. Zudem wurden beide Studien von einer Pharmaindustrie finanziert.

Côté et al. (2016): Improving Quality of Life With Nabilone During	Prospektiv  Monozentrisch  Doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme	Verschiedene Kopf-Hals Karzinome, RT/Post-OP/RCth  Geschlecht: 17,86% weiblich	<b>Arm A:</b> N= 28 0.5 mg Nabilone Tabletten, 1x am Tag vor RT und die erste Woche, 2x pro Tag in der 2.	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Lebensqualität mit EORTC QLQ-C30 + EORTC QLQ-H&N35 (angestrebt)	T0: Baseline T1: 1. Woche T2: 2. Woche bis T7: 7. Woche + Follow-up zwischen bis 9. - 11. Woche)  Zu 1. T7:	Folgende NW/WW wurden berichtet: Keine Unterschiede für Schläfrigkeit (p=0.3166), Angst (p=0.9163)	Laut Angabe keine Col  „The authors received research grants from the Canadian	PRO: Ethikvotum  Poweranalyse  Intent-To-Treat Analyse  Vergleichbarkeit zur Baseline	Level 2
--	--	--	---	--	--	--	--	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. The Annals of otology, rhinology, and laryngology	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n= 56  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 56  Attrition, Dropout: A n=9, B n=15 (5 schwere Übelkeit, n=4 Schwierigkeiten beim Schlucken, n=4 Hospitalisierung, n=1 Pneumonie, n=1 brach RT ab, n=9 ohne Begründung, manche gaben fehlende Wirkung oder	Alter (MW): A 63.5, B 63.8 Jahre	Woche, 3. Woche bis Ende RT adjustiert von Radioonkologe bis max. 4 Tabletten  <b>Arm B:</b> N= 28 Placebo  Zusätzliche Gabe von Antiemetika (Metoclopramid) und Schmerzmitteln (Acetaminophen (Paracetamol), Kodein, Hydromorphon or transdermal	15 Punkte Verbesserung zu Woche 7)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. Schmerz mit VAS + Anzahl der verwendeten anderen Analgetika  3. Gewichtsschwankungen, Gesamttag ohne Ernährungs sonde oder Gastrostomie  4. Appetit mit	Kein Gruppenunterschied (p=0.4270), auch nach Kontrolle für Tumorseite, Behandlungsmethode und Krebsstadium  Zu 2. keine Gruppenunterschiede für Schmerz (p=0.6048), Analgetika Einnahme (p=0.6671), keine Verzögerung der Zeit bis 20% Schmerzsteigerung (p=0.4614)  zu 3. Kein Gruppenunterschied für	und Xerostomie (p=0.8341)	Institutes of Health Research and the Fonds de recherche en santé du Québec. ICN Valeant Pharmaceuticals provided the nabilone and the placebo pills during the trial."	Vergleich des Drop-Outs nicht klar dargestellt; Erwähnen es nur in Diskussion, keine statistischen Werte gegeben  CONTRA: Keine Kontrolle der Verblindung  Keine Korrektur für multiples Testen  Ergebnisdarstellung oberflächlich und unzureichend: Ergebnisse nur grafisch dargestellt, dadurch können keine Mittelwerte/SD etc. eingesehen werden, keine Transparenz gegeben	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
RefID	zu viele Fragebögen an)  Kanada, Studienzeitraum: Mai 2005 - August 2007		es Fentanyl) möglich  Nabilon von Valeant Canada (Montreal, QC, Kanada)	Fragebogen (keine weiteren Angaben)  5. Übelkeit mit Fragebogen (keine weiteren Angaben) + Anzahl verwendete antiemetischen Medikamente  6. Schlaf & Stimmung (keine Angabe zur Erhebung)  7. Toxizität	Gewichtsschwankungen (p=0.1454) oder Notwendigkeit einer Ernährungssonde (kein p-Wert)  Zu 4. Kein Gruppenunterschied (p=0.3295)  Zu 5. Kein Gruppenunterschied (p=0.7105)  Zu 6. Keine Gruppenunterschiede für Stimmung (p=0.3214) und Schlaf (p=0.4438)  Zu 7. Siehe NW/WW			Sehr hoher Drop-Out, wovon 12/15 in B die ausstiegen bekamen RCth  Genau Dosis ab Woche 3 kann für jeden verschieden sein  Außer für primären Endpunkt: Keine genaue Angabe für Zeitpunkt der finalen Vergleiche	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					Zusammenfassung der Autoren: „Even though nabilone was not potent enough to improve patients’ quality of life over placebo, we can undoubtedly conclude that nabilone’s toxicity is limited and that this medication is well tolerated by patients receiving radiotherapy treatments.”				

Côté et al. (2016): In der Studie wurden 56 Patienten mit Kopf-Hals Tumoren zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, wovon eine Gruppe jeden Tag Nabilon (synthetisches THC) bekam und die andere ein Placebo. Alle Patienten bekamen für 7 Wochen Radiotherapie oder eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie. Am Ende der Studie fanden die Autoren keine Unterschiede zwischen den Gruppen für Lebensqualität allgemein, als auch die Symptome Schmerz, Gewichtsschwankungen, Appetit, Übelkeit, Stimmung und Schlaf. Die Stichprobe der Studie war klein und es sind über den Verlauf der Studie noch 24 Patienten ausgestiegen. Die Darstellung der Ergebnisse ist oberflächlich und unzureichend. Ohne Angabe von statistischen Werten (Mittelwerte) ist eine Transparenz der Analyse nicht gegeben. Weitere methodische Mängel in der Analyse lassen keine Aussagen zu den Ergebnissen zu.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Grimison et al. (2020): Oral THC: CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet randomisiert Cross-Over 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=81 Anzahl ausgewerteter Teilnehmer n=72 (haben zwei Zyklen) Für Sicherheitsanalyse n=78;	Verschiedene Tumorarten, Cth mit mittlerem bis hohem emetischen Risiko mit bestehender Emesis und/oder Übelkeit aus vorherigen Zyklen: mind. moderat auf 5-Punkte Skala und/oder Notwendigkeit von Notfallmedikamenten (Rescue Medikamente)	<b>Arm A:</b> N= 40 1-4 Kapseln THC je 2.5mg/CBD je 2.5mg 3x täglich (ein Tag vor Cth bis Tag 5)  <b>Arm B:</b> N= 41 Placebo  Wechsel nach Zyklus in anderen Arm & dritter Wechsel in präferierten Arm  Alle bekamen Leitliniengerechte CIVN	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. CINV CR (kein Erbrechen oder Notfallmedikation 0- 120h von Cth)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. Selbstberichtete „CR“ ("kein Erbrechen", "keine klinisch signifikante Übelkeit", definiert als Übelkeit <2 auf einer 10-	Erhebungszeitpunkte: Baseline, ein Tag vor Cth & Tag 8 jedes Zyklus, zwischen 30-42 Tagen nach Ende der Intervention  Ergebnisse nach 2 Zyklen, somit nach Wechsel in anderen Arm:  Zu 1. Sign. Vorteil für A (25%) im Vergleich zu B (14%; RR 1.77, 90% KI 1.12,2.79, p=0.041)  Zu 2. Sign. Vorteil für A für prozentualen Anteil für CR	Folgende NW/WW wurden berichtet:  mäßige oder schwere Cannabinoidbedingte Nebenwirkungen in A 31% und B 7% (p=0.002); mit sign. Unterschieden für Sedierung (19 vs. 4%, p=0.002), Schwindel (10 vs. 1%, p=0.03), keine Unterschiede für	Col können im Artikel eingesehen werden, viele Kontakte zu Pharmaindustrien (zu auslandend für Tabelle)  „This work was supported by the Department of Health, NSW Government , Australia. Tilray supplied and covered the cost of study treatments and were	PRO: Ethikvotum  Poweranalyse  Täglicher Kontakt mit Personal in Tagen der Einnahme  Strukturierte Erhebung der NW mit Checkliste  Adhärenz mit Tagebuch und Kapseln zählen  McNemar's Test zur Kontrolle der Within-Korrelation der Patienten  Kontrolle auf Reihenfolge-Effekte (p=0.29)	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
crossover trial. Journal RefID	Analyse QoL n=68  Attrition, Drop- out n=9 (3 zogen Einverständnis zurück oder hatten keine Daten, 5 nur 1. Zyklus, 1 Todesfall)  Australien, Randomisierung Dezember 2016 bis Juni 2019	Geschlecht: 78% weiblich  Alter (Median, Range): 55, 29-80 Jahre	Prophylaxe (100 % Steroide und 5-HT <sub>3</sub> antagonist, 79% NK-a antagonist und 4% Olanzapine)  Median Anzahl Kapseln er Dosis 2 (1-3) in A und 3 (2- 4) in B	Punkte- Skala, und "keine Verwendun g von Notfallmed ikamenten" während der akuten (0-24 h), verzögerte n (24-120 h) und allgemeine n Phase (0- 120 h) der Cth mit Tagebuch Tag -1 bis 6 jedes Zyklus)  3. QoL (Übelkeit & Erbrechen Skalen) mit FLIE und	(p=0.04), für Skalen „kein Erbrechen“ (p=0.05), „keine Notfallmedikatio n“ p=0.04), „keine sign. Übelkeit“ (p=0.03), Mittlere und Maximale Anzahl Erbrechen pro Tag (p=0.003, p=0.001), Mittlere/Maximal e Übelkeitswerte (p's<0.001), kein Unterschied für CR + „keine sign. Übelkeit“ (p=0.12)  Zu 3. FLIE: sign. Vorteil für A für Übelkeits-Skala (MD 20.9 auf	Desorienti erung (3 vs. 0%, p=0.5), Angst (1 vs. 1%, p=1); Es wurden keine schwerwie genden unerwünc hten Ereignisse Cannabino idbedingt berichtet  83 % der Teilnehmer bevorzugte n Cannabis gegenüber Placebo und 15% eine Präferenz	given the opportunity to review the study protocol and manuscript, but had no role in data analysis.“	Vergleichbarkeit der Gruppen durch Studiendesign gegeben  CONTRA: Keine Korrektur für multiples Testen für sekundäre Endpunkte  90% KI (p=0.1) in primären Endpunkten und in sekundären Endpunkten 95% KI, da Pilotstudie (primärer Endpunkt jedoch auch bei 95% sign.)  Keine Unterscheidung des primären Endpunktes in akut oder verzögert obwohl dies in der	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
				AQOL-8D zur Baseline, Tag -1, Ende der Behandlung  4. mit CTCAE und Cannabis-NW Checkliste	100-Punkt Skala, p < 0.001) und Erbrechen-Skala (MD 11.9, p < 0.001); AQOL-8D sign. Vorteil für A in nutzungsbedingter QoL (MD 0.04, 95% KI 0.01, 0.07; p=0.019), physischer Gesundheit (MD 0.06, 95% KI 0.03-0.09, p < 0.001), Mentale Gesundheit (MD 0.04, 95% KI 0.01, 0.06, p=0.004) und Schmerz (MD 0.08, 95% KI 0.03, 0.13, p=0.003)	für Placebo (p<0.001)		Methodik aufgelistet wird  Unübersichtliche Darstellung wann und wie welcher Endpunkt erhoben wird  Viele Kontakte zu Pharmaindustrien  Dosierung der Kapseln individuell – keine Subgruppenanalysen für hohe oder niedrige Dosen	



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>Zu 4. Siehe NW/WW</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „In conclusion, the oral THC:CBD cannabis extract was active and tolerable in preventing CINV, when combined with guideline-consistent antiemetic prophylaxis for a study population with refractory CINV.“</p>				

Grimison et al. (2020): In der Studie wurden 81 Patienten mit verschiedenen Krebsarten und Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen durch Chemotherapie eingeschlossen. Diese wurden zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, eine Gruppe bekam täglich THC und CBD und die andere Gruppe ein Placebo. Nach einem Zyklus Chemotherapie wurden die Gruppen getauscht. Am Ende von zwei Zyklen (sodass jeder in jeder Gruppe war) zeigte sich insgesamt weniger und weniger schwere Übelkeit und Erbrechen in der Gruppe mit THC/CBD und eine Verbesserung auf einigen Skalen der Messung der Lebensqualität. Jedoch hatten die Patienten die THC/CBD bekamen mehr Nebenwirkungen, wie Schwindel und Sedierung, die laut den Autoren jedoch tolerierbar waren. Die Studie hat ein aufwändiges

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---	----------------------------	--------------------------------

Studiendesign. Die Statistik wirkt gut durchdacht und bezieht viele Faktoren mit ein, jedoch bleiben ein paar methodische Entscheidungen unerklärt. Besonders anzumerken ist, dass viele beteiligten Personen in dem Artikel direkte Kontakte zu Pharmaindustrien aufweisen.

Jatoi et al. (2002) : Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia : a North Central Cancer Treatment Group study,	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet Randomisiert 3 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=469 Attrition, Dropout: 45% nahmen an der Baseline und einem Fragebogen nach einem Monat teil	Verschiedene Krebsarten (nicht Brust, Ovarien, Gehirn oder Endometrial), mit Gewichtsverlust (mind. Verlust von 2.3kg in den letzten 2 Monaten) und stark verringerte Kalorienaufnahme (weniger als 20 Kalorien/kg Körpergewicht pro Tag) Alter (MW±SD): A	<b>Arm A:</b> N=159, Megestrol Acetate, Median 80 Tage, Oral, 800mg/Tag flüssig + Placebo.  <b>Arm B:</b> N=152 Dronabinol Median 57 Tage Oral, 2,5mg 2mal am Tag, flüssiges Placebo  <b>Arm C:</b>	T0: Baseline T1: kein klares Studienende definiert: Siehe Median Tage unter Beschreibung der Intervention  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Appetitssteigerung 2. Gewichtszunahme (10% des Eigengewichts)	Zu 1. Patienten Angaben, dass es zu irgendeinem Punkt in der Studie den Appetit steigerte: Sign. Vorteil für A im Vergleich zu B (75% vs. 49%; p=0.0001); keine Unterschiede zwischen C (66%) und A (p=0.17)  Zu 2. Patienten Angaben, dass zu irgendeinem Punkt in der Studie Gewicht um 10% gestiegen war: Sign. Vorteil für A im Vergleich	Folgende NW/WW wurden berichtet: In A 18 % und bei B 4% der Männer Impotenz (p=0.002); bei C 14% (über alle Arme p=0.0032)  Weitere Nebenwirkungen ohne Unterschied e zwischen den Gruppen: Erbrechen, Flüssigkeits	Keine Angaben zu den Col  Kollaborative Studie von der North Central Cancer Treatment Group und Mayo Clinic  Dronabinol wurde zu Verfügung gestellt von Roxane Laboratories, Columbus, OH  Megestrol acetate	PRO: Ethikvotum  Stratifizierte Randomisierung  Poweranalyse  Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline  CONTRA: Unterschiedliche Gewichtsangaben von Patienten und Ärzten  Keine klare Angabe des zeitlichen Ablaufs (Studienende), unterschiedliche Median-Zeiten für Teilnahme an Studien	Level 2
---	---	---	---	--	---	--	--	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	Land: USA, Kanada, Mexiko, Zeitraum Rekrutierung: Dezember 1996 - Dezember 1999	65±11, B 67±10, C 67±10 Jahre  Geschlecht: A 36%, B 34%, C 34% weiblich	N=185, Magestrol Acetate +Dronabinol, Kombination aus beidem, Median 74 Tage, gleiche Dosis	3. QoL (Single Item Uniscale und FAACT-AN)  Zusatz: OS	zu B (11% vs. 3%; p=0.02); keine Unterschiede zwischen C (8%) und A (p=0.34)  Arzt Angaben: A 14%, B 5% (A vs. B p=0.009); C 11% (A vs. C, p=0.49)  Zu 3. Differenz Baseline zu Studienende: Keine Unterschiede für Uniscale; im FAACT-AN sign. Vorteil für A über B (p=0.002), sowie in Einzelskalen physische und emotionale Konstrukte; bis auf emotionale Konstrukte (A besser als C) keine	retention, verwirrtes Denken, Schläfrigkeit, Koordinationsverlust, unangebrachtes Verhalten	wurde zu Verfügung gestellt von: Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ.	pro Arm (Ausstieg wegen Einwilligung zurückgezogen und/oder NW (45%, 58%, und 41%) oder Tod (22%, 15% und 26%)  Keine Flow Chart, damit unklar wann Drop-Out/Attrition stattfand  Nur 45% füllten Fragebögen nach 1 Monat aus, es werden keine Angaben zu Intent-To-Treat Analysen gemacht, jedoch scheinen laut Tabellen alle randomisierten Patienten in die Analysen einbezogen wurden zu sein (Patienten die	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>Unterschiede zwischen A und C</p> <p>Zusatz: 123 vs. 141 vs. 113 Tage (log Rank p=0.66)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „In the doses and schedules we studied, megestrol acetate provided superior anorexia palliation among advanced cancer patients compared with dronabinol alone. Combination therapy did not appear to confer additional benefit.”</p>			ausstiegen wurden als „treatment failure“ betrachtet)	

Jatoi et al. (2002): In der Studie wurden 469 Patienten mit verschiedenen Krebsarten eingeschlossen. Zufällig in 3 Gruppen eingeteilt bekam eine Megestrol Acetat, eine Gruppe Dronabinol und eine Gruppe beide Mittel. Nach schätzungsweise 2-3 Monaten zeigte sich ein Vorteil für die Megestrol Gruppe über die Dronabinol

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---	----------------------------	-----------------------------------

Gruppe für selbsteingeschätzte/ selbstgemessene Appetitsteigerung und Gewichtszunahme zu irgendeinem Punkt in der Studie. Zwischen Megestrol und der kombinierten Gruppe zeigten sich keine Unterschiede. Es zeigten sich auch einige Vorteile von Megestrol über Dronabinol bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität. Die Studie zeichnet sich durch eine große Stichprobe aus. Jedoch gibt es Unklarheiten im Ablauf. So wurde kein klares Studienende definiert, im Artikel werden nur mittlere Teilnahmezeiten angegeben, auch sind die Gründe und Zeitpunkte des Ausstiegs von Patienten der Studie nicht deutlich aufgeführt.

Strasser et al. (2006) : Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia -	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet randomisiert 3 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 243 Anzahl ausgewerteter Teilnehmer ITT: n=243, PP: n=80 (33%)	Verschiede Krebsarten (fortgeschritten, unheilbar), ungewollter Gewichtsverlust, etwa Hälfte unter Cth  Geschlecht: 46% weiblich  Alter (MW): 61 Jahre	<b>Arm A:</b> N= 100, THC, 2,5 mg oral, 2X am Tag, für 6 Wochen.  <b>Arm B:</b> N=95, Cannabis Extract (2,5mg THC, 1mg Cannabidiol) 2X am Tag, 6 Wochen  <b>Arm C:</b> N=48, Placebo, 6 Wochen.	T0: Baseline T1: 2 Wochen T2: 4 Wochen T3: 6 Wochen  <b>Prim. Endpunkte</b> 1.Appetit (gemessen mit VAS)  2.QOL Allgemein (gemessen mit EORTC QOL-C30 und C29 2x wöchentlich)	Zu 1. T3: keine signifikanten Unterschiede der Interventionsarme zu Placebo (mittlere Verbesserung (SD): B 5.4mm (24.7mm), C 5.8mm (23.8mm), A 0.6mm (18.5mm); ITT B vs. C p=0.46, A vs. C p=0.95); gesteigerter Appetit bei 69%, 75% und 72% (p=0.068)  Zu 2.	Folgende NW wurden berichtet: Insgesamt 526 Ereignisse, davon vielleicht Intervention assoziiert für 90 (B, n=28; A, n=45; und C, n=17), und Wahrscheinlich für 20 (B, n=9; A, n=7; und C, n=4); Temporäre oder	Finanzielles Interesse. Martin Schnelle, Marcus Reif (Institute for Clinical Research, Berlin)  Die anderen Autoren deklarieren keinen COI	PRO: Ethikvotum  Angabe der Reliabilität der Messinstrumente  Poweranalyse  Intent-To-Treat Analyse (siehe jedoch CONTRA)  Sehr detaillierte Beschreibung der Statistik  Kontrolle Compliance und diese hoch (44-60%)  CONTRA:	Level 2
--	--	--	--	---	---	---	---	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
cachexia syndrom e: a multicen ter, phase III, randomi zed, double- blind, placebo- controlle d clinical trial from the Cannabi s-In- Cachexia -Study- Group  Journal of clinical oncology : official journal	Beendeten die Studie: 164, Drop-out: Arm A n=35, Arm B n=29, Arm C n=15  Drop-out nach 2 Wochen: A n=97, B n=93, C n=46  Drop-out nach 4 Wochen: A n=78 B n=80 C n=38  Niederlande, Schweiz und Deutschland; Rekrutierung: Oktober 1999- September 2002		Einnahme bevorzugt vor Mittag- oder Abendessen bzw. vor dem Schlafen	3.Toxizität (2x wöchentlich)  <b>Sekund. Endpunkte</b>  3.Stimmung (täglich mit VAS)  4.Übelkeit (täglich mit VAS)  5. Funktionale Skalen und einzelne Items des EORTC QLQ- C30  6. Anorexia- Cachexia Modul des EORTC	T3: kaum Veränderung zu T0; keine sign. Unterschiede zwischen B und C (ITT p=0.80) oder A und C (ITT p=0.43), sowie A und B (PP Analyse p=0.90)  Zu 3: T3: Verbesserung bei 46%, 60% und 64% (p=0.461)  Zu 4: T3: Verbesserung von über 30 zu T0 auf unter 30mm bei 61%, 50% und 40% (p=0.367)  Zu 5: T3: Leichte Verschlechterung in allen Armen für körperliche,	permanente Dosisredukt ion war notwendig für 78 Patienten (A, n=34; B, n=30; und C, n=14); NW die mehr als 10x auftraten waren: Übelkeit/Erbr echen, Fatigue, Schmerzen, Anämie, Schwindel, Dyspnoe, Diarrhoe, Obstipation, Vertigo (keine Unterschied e in den		ITT nur für Tests zwischen A/B vs. C, Tests zwischen A vs. B mit PP Analyse  Stichprobe zu klein laut Poweranalyse (n=445), Rekrutierung wurde nach Interim Analyse gestoppt aufgrund fehlender Effekte  84 Patienten hatten starke Abweichungen vom Protokoll und/oder nahmen weniger als 90% der Intervention, hatten fehlende Daten zum primären Endpunkt, oder hatten THC im Serum zur Baseline  Patienten in PP Analyse zumeist männlich, älter mit	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
of the American Society of Clinical Oncology				QLQ-C30 7. Gewicht	rollenbezogene, emotionale, kognitive, und soziale Funktion, Dyspnoe, Diarrhöe und finanzielle Probleme (keine statistischen Werte/ Vergleiche)  Zu 6. Verbesserung aller Arme um 5% zu T1 und weiteren 5% für C bis T3, nach T1 gleichbleibend für A und Verschlechterung um 2.5% für B (keine statistischen Werte/ Vergleiche)  Zu 7. T3: Keine Unterschiede für	Häufigkeiten zwischen den Gruppen); Von allen NW waren 241 mild, 227 moderate, 57 schwer (schwer zumeist Schwindel, Übelkeit/Erbrechen und Dyspnoe); insgesamt 82 sehr schwere NW wie Dyspnoe, Tumor Fortschreiten, Erbrechen, Verschlechterung des		besseren Baseline Werten für Stimmung, Übelkeit, tägliche Nahrungsaufnahme und QoL	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>Gewicht oder Gewichtsverlust zu T3 (keine statistischen Werte)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „CE at the oral dose administered was well tolerated by these patients with CACS. No differences in patients’ appetite or QOL were found either between CE, THC, and PL or between CE and THC at the dosages investigated.“</p>	<p>allg. Wohlbefindens, Tod, Schmerz, Fieber, Diarrhöe, Exsikkation, 13 davon waren lebensbedrohlich, 68 benötigten Hospitalisierung, und unerwartet zum Arzt;</p> <p>Keine Unterschiede für CannTox Skalen Schwindel, Wohlgefühl, Hochgefühl, Halluzinationen,</p>			



Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
						Herzklopfen , Panikattack en, Aktivitätsge fühl oder unsicheres Gehen			

Strasser et al. (2006): In der Studie wurden 243 Patienten mit verschiedenen Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen. Zufällig in 3 Gruppen eingeteilt bekam eine über 6 Wochen ein Cannabis-Extrakt (THC und Cannabidiol), eine nur THC und eine ein Placebo. Gemessen wurde vor allem der Einfluss auf Appetit und Lebensqualität. Nach 6 Wochen konnten keine Unterschiede gefunden werden für Appetit, Lebensqualität, Gewicht, Stimmung oder Übelkeit. Auch konnten keine Unterschiede bezüglich den Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Cannabisextrakt/ THC gefunden werden. Diese aufwändige Studie zeichnet sich durch ein gutes Studiendesign und detaillierte Statistik aus. Leider werden wenig Tabellen gegeben mit genauen statistischen Werten der erhobenen Symptome.

### 11.4.1.1 Zusatz Cannabinoide Kachexie und Schmerz

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
--	------------	-------------------------------------	--	------------------------------	---------------------	---------------------------------	--	----------------------------	--

Kachexie

Simon et al. (2022) : Cannabinoid	SR und MA	Studientypen der Primärstudien: RCTs	Arten der Intervention: 3 RCTs	Krebsassoz iierte Kachexie	1. Jatoi: Vorteil für Megestrol + Placebo im	Folgende NW/WW wurden	Primärstudien: Keine Angaben zu den Col	Primärstudien: RoB 2 Tool (Bias: Selection	Level 1
--------------------------------------	-----------	--	--------------------------------------	----------------------------------	--	-----------------------------	---	--	---------

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta- analysis, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle RefID	Suchzeitrau m: bis Mai 2020  Datenbanke n: Ovid MEDLINE, Ovid Embase, PubMed + registrierte und laufende Studien auf PROSPERO, ISRCTN	Brisbois, Jatoi, Strasser: fortgeschrittener Krebs mit verringertes Nahrungsaufnah me/ Gewichtsverlust, Turcott: nicht- kleinzelliges Bronchialkarzino m mit Anorexie  Geschlecht weiblich: Jatoi IG 35%, CG 34%, Strasser 46%, Turcott IG 78.6%, CG 78.9%; männlich: Brisbois: IG 64%, KG 50%	Dronabinol (Strasser: 2.5mg THC, THC 2.5mg + 1mg Cannabidiol, Brisbois: 2.5mg THC, Jatoi; 2.5mg Dronabinol + Placebo) und 1 RCT Nabilon (Turcott: 0.5mg-1mg)	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Gewicht (Zunahme)  2. Appetit (VAS, 100mm Satiety Labeled Intensity Magnitude)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 3. QoL (Functional Assessmen t of Anorexia/C achexia Therapy, Uniscale, EORTC- QLQ-C30)	Vergleich zu Dronabinol + Placebo (p=0.02), Turcott: Kein Unterschied zu Placebo, GRADE: very low  2. <u>MA Appetit</u> 3 RCTs (Strasser, Brisbois, Turcott, n=297): Kein sign, Vorteile für Cannabis im Vergleich zu Placebo (I <sup>2</sup> =63%, p=0.04; SMD: - 0.02; 95% KI - 0.51, 0.46; p = 0.93); Sensitivitätsana	berichtet: Strasser 526 AEs gesamt, mit vielleicht THC/Cann abidiol- sassoziert bei 90 und wahrschein lich für 20, berichtete AEs waren Übelkeit/Er brechen, Fatigue, Schmerz, Anämie, Schwindel, Dyspnö, Diarrhöe, Verstopfun g; Brisbois: 6 AEs vielleicht	Übersichtsarbeit: Laut Angabe keine Col  "The submission charges were funded by UCL Library."	(Random), Selection (Allocation), Performance, Detection, Attrition, Reporting, Other)  41 Brisbois (2011): low, low, low, unclear, unclear, low 42 Jatoi (2022): low, low, low, unclear, unclear, unclear 35 Strasser (2006): low, low, high, low, unclear, low, unclear 43 Turcott (2018): low, unclear, unclear, unclear, low, low  <u>Strasser</u>	

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Turcott et al. (2018),  Ausgeschlos sen, da nicht RCTs: Bar- Sela et al. (2014), Kasvis et al. (2019), Kasvis et al. (2019), Nelson et al. (1994), Plasse et al. (1991), Walsh et al. (2005)	Ein- & Aus- schlusskrite rien: RCTs und Nicht- RCTs; Intervention en: medizinisch es Marihuana, Cannabinoid e auf Pflanzenbasi s (THC und CBD) und synthetische Cannabinoid e (Dronabinol, Nabilon, oder jede andere pharmazeuti sche Form); Vergleichsgr uppe: jegliche	Interventionsdau er: 18 Tage bis 6 Monate  Durchführungslä nder: Kanada, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Mexiko	Megestrol + Dronabinol (Einschluss SR nur erster Arm)	4. Performanz Status  5. Nebenwirk ungen  6. Mortalität	lyse: Bei Ausschluss von Brisbois (Vorteil Intervention) dann $I^2=0\%$ ; Strasser & Jatoi: Vorteil für Kontrolle (Megestrol + Placebo); GRADE: very low  3. <u>MA QoL</u> 4 RCTs (n=545): Vorteil für aktive (Megestrol) oder inaktive Kontrolle (Placebo; $I^2=0\%$ , $p=0.58$ ; SMD: - 0.25; 95% KI - 0.43, -0.07; $p =$ 0.007),	THC- assoziiert (Zuordnun g in Studie unklar), 1 SAE irregulärer e Herzschlag vielleicht THC- assoziiert; Turcott & Jatoi: keine sign. Gruppenut erschiede (außer Jatoi: mehr Impotenz durch Megestrol im Vgl. zu Dronabinol )		Performance bias hoch, durch Nicht Einhalten des Protokolls von $n=84$ , Andere Domänen Unsicherheiten über fehlende Daten oder Umgang mit Drop- Out  <u>Turcott</u> Performance bias unklar, Allocation von Protokoll- Koordinator, Andere Domänen Unsicherheiten über fehlende Daten oder Umgang mit Drop- Out  <u>Alle</u> Unsicherheiten bezüglich	

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	aktive oder inaktive  Anzahl Studien insgesamt: 10, davon 4 RCTs  Anzahl untersuchte r Personen (4 RCTs) n=647				GRADE: Moderat  4. keine RCTs  5. Brisbois & Jatoi: Keine Unterschiede für Anzahl AEs oder SAEs oder Inzidenz von Nebenwirkunge n verglichen zu Kontrollgruppe , Brisbois berichtet 4 AEs davon 1 SAE vermutlich in Assoziation mit Intervention, Strasser & Turcott keine sign. Effekte, jedoch in Strasser deskriptiv mehr			Konfundierung, da keine Kontrolle für Prä-Konzepte assoziiert mit Cannabis, Recall- Bias oder keine Kontrollgruppe  GRADE  Für MA Random- Effekt Model, aufgrund von Variabilität zwischen Studien  Studienprotokoll  Umfassende Suchstrategie  Ausführliche Evidenztabellen  Metaanalysen: Homogenität wird theoretisch	

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>AEs in Intervention, GRADE: very low</p> <p>6. 3 RCTs (Strasser, Jatoi, Turcott): mehr Todesfälle in Intervention als in Vergleichsgruppe, Jatoi: OS länger in Intervention als in Vergleichsgruppe (141 vs. 123 Tage), GRADE: very low</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „With no high-quality evidence, no</p>			<p>begründet, random/fixed effects model</p> <p>CONTRA: Keine Angabe der COI der Primärstudien</p> <p>Tiab-Screening nur von einer Person durchgeführt</p>	

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					recommendatio ns can be made to support the use of cannabinoids alone to improve symptoms and outcomes in CAC patients.”				

Simon et al. (2022): Die Übersichtsarbeit schließt 4 relevante Studien ein. Diese berichten Ergebnisse zur Wirkung von Cannabis auf verschiedene Symptome im Zusammenhang mit Kachexie. Einbezogen wurden Studien mit Nabilon und Dronabinol und jeglicher Vergleichsgruppe (Placebo, Standardtherapie oder andere aktive Intervention). 2 Studien zeigen keinen Vorteil für Gewichtszunahme, wovon eine Studie sogar einen Vorteil der Einnahme von Megestrol zeigt. Bezüglich Appetit konnte eine zusammenfassende Analyse von 3 Studien keinen Vorteil von Cannabis finden und bezüglich Lebensqualität zeigte eine zusammenfassende Analyse aus allen 4 Studien sogar einen Vorteil für die Vergleichsgruppen (Megestrol oder Placebo). Bezüglich dem Einfluss auf Überlebensdaten berichten 3 Studien von mehr Todesfällen in den Cannabisgruppen, obwohl eine davon wiederum berichtet, dass das Überleben in der Cannabisgruppe länger war als in der Vergleichsgruppe. Insgesamt liegen nur wenige Studien mit geringer bis mittlerer Qualität zum Thema Kachexie vor. Die Übersichtsarbeit gibt einen guten Überblick und bezieht die qualitativen Mängel der einzelnen Studien in die Interpretation der Ergebnisse mit ein. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der vorliegenden Studien keine Aussage getroffen werden kann, die die Einnahme von Cannabis zur Verbesserung der Kachexie-Symptome unterstützt.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tumor Schmerz

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
<b>Boland, (2020)</b>  Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. BMJ Supportive & Palliative Care.  Lichtman (2018), Fallon (2017a), Fallon (2017b), Lynch (2014), Portenoy (2012)  Johnson	System. Review  8/2018-8/2019  EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, Web of Science, ClinicalTrials.gov, ISRCTN registry, CENTRAL  Graue Literatur: Bielefeld Academic Search Engine (BASE), OpenGrey, Mednar  Handsuche <u>Einschluss:</u> RCTs	100% RCTs  Lichtman (2018)/ Fallon (2017a/b): Pat. mit fortgeschrittenem Karzinom, Tumorschmerzen: NRS >4; ≤8 trotz Opiodtherapie (Morphin äquivalente Dosis/ ≥90mg/d)  Lynch (2014): Pat. mit CINP, mittlere 7-Tage Schmerzintensität: NRS ≥ 4  Portenoy (2012): Pat. mit fortgeschrittenem Karzinom, opiatresistente Schmerzen: NRS ≥4; ≤8	Alle Studien: Dosis je Spray: THC (27 mg/mL): CBD (25 mg/mL)  Lichtman (2018): A (n = 199): Nabiximols Mundspray Dosis: von 1 Spray/d Dosistitration (1 Spray/d) bis max. 10 Sprays/d Dauer: 35 Tage  B (n = 198): Placebo  Fallon (2017a): A (n = 200): Sativex Dosis: von 1 Spray/d Dosistitration	<b>Primärer Endpunkt:</b> 1. Schmerzintensität  <b>Sekundärer Endpunkt</b> 2. Toxizität	<b>Zu 1.:</b> <u>Ergebnisse MA</u> (Lichtman, 2018; Fallon, 2017a/b; Portenoy, 2012 (nur Arm A vs. D); Johnson, 2010): durchschnittl. Differenz (MD) = -0.21 (95% KI -0.48, 0.07), p = 0.14  <u>Nur Phase III Studien</u> <u>(Lichtman, 2018; Fallon, 2017a/b):</u> MD = -0.02 (95% KI -0.21, 0.16), p = 0.80  <u>Ergebnisse Lynch (2014):</u>	s. Ergebnisse	<b>SR</b> Die Autoren erklären keine spezifischen öffentlichen oder kommerziellen Zuschüsse für diese Studie erhalten zu haben.  <b>Einzelstudien:</b> Keine Infos zu Cols	SR PRO  Ausführliche systematische Suche  Studienprotokoll  Ermittlung Verzerrungsrisiko mit standardisiertem Instrument von Cochrane  Adäquate stat. Analyse  CONTRA  Keine Angaben zu Col oder Finanzierung der Primärstudien  Hohe Dropoutrate in den Einzelstudien  Nur eindimensionale NRS verwendet	Level 1

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
(2010)	Alle Krebsarten und -stadien Alle cannabinoid - interventionen als Schmerzmanagement (THC:CBD, THC extract, nabiximols, Sativex, medical cannabis) Alle Kontrollgruppen Schmerz als prim. Endpunkt <u>Ausschluss:</u> Pat. nach OP, Cannabisko	Johnson (2010): Pat. mit Tumorschmerzen (NRS $\geq 4$ ), berichten inadäquate Analgesie trotz chron. Opioidbehandlung  Geschlecht:kA Alter:kA  <u>Durchführungsänder: jeweils viele verschiedene (bis zu mehr als 100 verschiedene Zentren)</u>	n (1 Spray/d) bis max. 10 Sprays/d Dauer: 35 Tage B (n = 199): Placebo Fallon (2017b): Alle Pat. (N = 406): Sativex: 10 Tage Dosis: 10 Tage Dosis: 10 Tage + 4 Tage optimale Dosis; nur Pat. mit $\geq 15\%$ Verbesserung randomisiert: A (n = 103): Sativex, Dauer: 35 Tage, B (n = 103): Placebo		Keine sig. Unterschiede hinsichtlich NRS Intensitätsskala (0-10): Vor Behandlung: MW = 6.75; nach 4 Wochen: A: MW = 6.00, B: MW = 6.38, Durchschnittl. Verbesserung nur Pat., die respondieren (n = 5): MW = 2.6  <b>Zu 2.:</b> <u>Schwindel</u> (Lichtman, 2018; Fallon, 2017a; Portenoy,			Keine Angaben zur Compliance Rate Patientenüberscheidungen zwischen Lichtman 2018/ Fallon 2017a sehr wahrscheinlich, wurden aber als unabhängige Studien betrachtet Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zur Behandlungsdauer, Dropout etc.) Einzelstudien (nach Cochrane Risk of Bias Tool): Laut Autoren alle Studien in allen Kategorien niedriger RoB	



Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
	nsun in der Freizeit oder Cannabisab hängigkeit Einzeldosis- Studien Studienanza hlN = 6 (MA: N = 5) Anzahl Pat. insgesamt: N = 1460 (Median: 234,5, Mittelwert = 243,3, Range: 18- 399)		Lynch (2014): A (n = 9): Nabiximols (Cannabishal tiges Mundspray), B (n = 9): Placebo Portenoy (2012): A (n = 71): Nabiximols 1-4 Sprays/d, B (n = 67): Nabiximols 6-10 Sprays/d; C (n = 59): Nabiximols 11-16 Sprays/d D (n = 66): Placebo Johnson (2010): (Dosistiration		2012; Johnson, 2010):  OR = 1.58 (95% KI 0.99, 2.51), p = 0.05, I <sup>2</sup> = 0%  Lynch (2014): A: 66.7%, B: 0%  <u>Übelkeit</u> (Lichtman, 2018; Fallon, 2017a; Portenoy, 2012; Johnson, 2010):  OR = 1.41 (95% KI 0.97, 2.05), p = 0.08, I <sup>2</sup> = 0%  Lynch (2014): A: 66.7%, B: 11.1%  <u>Erbrechen</u> (Lichtman, 2018; Fallon,				

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
			durch Pat. selbst) A (n = 60): THC:CBD Extrakt B (n = 58): THC Extrakt, C (n = 59): Placebo Dauer: 2 Wochen		2017a; Portenoy, 2012; Johnson, 2010):  OR = 1.34 (95% KI 0.85, 2.11), p = 0.21, I <sup>2</sup> = 0%  <u>Somnolenz</u> (Fallon, 2017a/b; Portenoy, 2012; Johnson, 2010):  OR = 2.69 (95% KI 1.54, 4.71), p = 0.0005, I <sup>2</sup> = 0%  <u>Fatigue:</u>  Lynch (2014): A: 77.8%, B: 0%  <u>Dropouts</u> <u>wegen NW</u> (Lichtman,				

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					2018; Fallon, 2017a/b; Portenoy, 2012; Johnson, 2010):  OR = 1.33 (95% KI 0.95, 1.85), p = 0.10, I <sup>2</sup> = 16%  (Lichtman (2018): A: 20.1%, B: 17.7%; Fallon (2017a): A: 19%, B: 14.6%; Fallon (2017b):  Während 2 Wochen Dosistiration: 17.5%; Während Intervention: A: 20.4%, B: 12.6%; Portenoy (2012):				

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>dosisabhängig, Nabiximals: 19.8%, Placebo: 17.6%; Johnson (2010): A: 16,7%, C: 5%)</p> <p><b>Schlussfolgerung der Autoren:</b></p> <p><i>Studies with a low risk of bias showed that for adults with advanced cancer, the addition of cannabinoids to opioids did not reduce cancer pain in pain score from cannabinoids. There are, however,</i></p>				

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p><i>significant adverse effects and dropouts reported from cannabinoids. Based on evidence with a low risk of bias, cannabinoids cannot be recommended for the treatment of cancer related pain.</i></p>				

In diesem systematischen Review wurde die Wirksamkeit von Cannabisbehandlung zur Verbesserung von tumorbedingten Schmerzen untersucht. Es wurden dafür sechs randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 1460 Patienten eingeschlossen. Alle Studien betrachteten die Wirkung von cannabishaltigen Mundsprays (Kombination aus THC und CBD) im Vergleich zu Placebo-Sprays hinsichtlich therapieresistenter mittelschwerer bis starker Tumorschmerzen meist bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen (5 Studien) bzw. hinsichtlich Chemotherapie-bedingter peripherer Neuropathie (CINP, 1 Studie). In einer Studie wurden verschiedene Dosen des Mundsprays mit der Kontrollgruppe verglichen. In einer weiteren Studie gab es zusätzlich zum Placeboarm einen weiteren Kontrollarm, dessen Patienten ein reines THC-haltiges Mundspray erhielten. In allen Studien wurde die Veränderung der selbstberichteten Schmerzintensität vor und nach der Intervention untersucht. In einer Metaanalyse zeigten sich über alle 5 Studien hinweg keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm hinsichtlich der selbsteingeschätzten Verbesserung der Tumorschmerzen nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert zum Beginn der Studie. Auch in der Studie zur CINP fanden die Autoren keine bedeutsamen Unterschiede zwischen dem Cannabis- und dem Kontrollarm. Dies war jedoch eine

Referenz/ Referenz Primärstudie n	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Untersuch te Endpunkte	Hauptergebnis se	Neben-/ Wechselwi rkungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
--	------------	-------------------------------------	--	------------------------------	---------------------	---------------------------------	--	----------------------------	--

nur eine sehr kleine Studie (nur 18 Patienten eingeschlossen), weshalb sich aus diesem Ergebnis keine Rückschlüsse ziehen lassen Über alle Studien hinweg berichteten die Patienten im Cannabisarm mehr Fälle von Nebenwirkungen als die Kontrollpatienten (u.a. hinsichtlich Schwindel, Übelkeit/Erbrechen und Benommenheit). In der Metaanalyse zeigten sich im Cannabis-Arm bedeutsam mehr Fälle von Benommenheit als im Placebo-Arm.

Positiv an diesem systematischen Review ist deren umfassende Suchstrategie und die standardisierte Bewertung des Verzerrungsrisikos und der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien. Negativ ist die schlechte Berichtqualität des SRs (z.B. fehlenden Angaben zur Dosis und zur Behandlungsdauer) und die teilweise starken methodischen Mängel der Einzelstudien (u.a. sehr kleine Stichprobengrößen, eindimensionale Erfassung der Schmerzempfindung etc.) Aus diesen Gründen bietet dieses systematischen Reviews lediglich erste Hinweise auf eine fehlende Wirksamkeit von cannabishaltigen Mundsprays zur Verbesserung von Tumorschmerzen.

### 11.4.2 Carnitin

Referenz	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung/ Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
----------	------------	------------------------	--	--------------------------	-----------------	----------------------------------	--	----------------------------	--

Zalat et al. (2020): Evaluation of the cardioprotective effects of l-	Prospektiv Monozentrisch offen randomisiert 3 Arme	Brustkrebs, Hodgkin- Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom  Anthracyclin haltige-Cth	<b>Arm A:</b> N=25 Cth plus l- Carnitin Kapseln 3g ein Tag vor Cth Zyklus und 1g/Tag an den 21	<b>T0:</b> Baseline <b>T1:</b> nach 6 Monaten Cth  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Kardiotoxizi	Zu 1. T0-T1: sign. Verschlechterung in C (p = 0.00) und sign. Verbesserung in A (p = 0.002), keine Änderung in B (p = 0.817);	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine Col oder externe Finanzierung	PRO: Ethikvotum  Studienprotokoll  Baselinevergleich  CONTRA: Keine Verblindung	Level 2
---	--	--	--	--	--	------------------------------	--	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
carnitine and silymarin in cancer patients receiving anthracycline-containing chemotherapy; Journal of Bioscience and Applied Research RefID	Randomisiert: 105; Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 83 Attrition, Dropout: A und B je 7 da nicht ans Studienprotokoll gehalten, C 8, davon 7 Verschlechterung der EF und 1 verstorben Ägypten, keine Angabe des Zeitraums	Geschlecht: 7.79 % männlich Alter MW±SD: A 45.64 ± 9.941, B 44.68 ± 12.44, C 44.455 ± 9.47 ; Spanne 20-60 Jahre	darauffolgen den Tagen  <b>Arm B:</b> N= 25 Cth plus silymarin Kapseln 140mg täglich während Cth Zyklus  <b>Arm C:</b> N= 33 Kontrollgruppe, keine weiteren Angaben  Dauer der Behandlung 6 Monate	tät (Ejektionsfraktion; EF)	T1: Kein Gruppenvergleich dargestellt, jedoch wird in der Diskussion berichtet, dass ein Unterschied zwischen A und C nach Cth gefunden wurde  Zusammenfassung der Autoren: "The supplementation of cardioprotective agents such as l-carnitine, and silymarin provides a new approach to modulate the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in cancer patients."			Einfache Randomisierung: Gerade Nummer A und ungerade B, unklar wie die Kontrollgruppe randomisiert wurde und keine weiteren Angaben zur Randomisierung  Statistische Methoden undurchsichtig: Kein Gruppenvergleich, trotz angekündigter ANOVA mit Gruppenvergleich  Unklarer Ablauf beim Einschluss der Patienten und unklarer Zeitpunkt der Randomisierung (nach Randomisierung wurden Patienten	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
								<p>„rekrutiert“), Ausschlussgründe in Text zu Abbildung sind verschieden</p> <p>Großes Verzerrungsrisiko, da 14 Patienten in den Interventionsgruppen ausfielen durch nicht Einhalten des Protokolls und keine ITT durchgeführt wurde</p> <p>Keine Infos zu Adverse Events</p> <p>Veränderung in B in 6 Monaten von <math>66.7 \pm 0.045</math> zu <math>68.56 \pm 0.031</math> ist hochsignifikant (<math>p=0.003</math>), bei sehr kleinem Unterschied (Tabelle 5)</p>	



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	-------------------------------------	-----------------------	-----------------	-------------------------	-----------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Zalat (2020): Diese Studie wertete Daten von 83 Patienten aus. Diese wurden zufällig in 3 Gruppen eingeteilt: eine Gruppe erhielt zusätzlich zu der Chemotherapie Carnitin, eine Gruppe erhielt zusätzlich Sylmarin (aus den Früchten von Mariendistel) und eine Gruppe erhielt keine zusätzlichen Maßnahmen. Nach 6 Monaten Chemotherapie wurde die Ejektionsfraktion gemessen, die ein Bewertungsmaß für die Herzfunktion ist. Es zeigte sich eine deutliche Verschlechterung in der Kontrollgruppe, eine Verbesserung in der Carnitingruppe und keine Änderung in der Sylmaringruppe. Am Ende der Studie wurden keine Vergleiche zwischen den Gruppen durchgeführt. Die Studie gibt wenig Informationen über die Methodik, den Ablauf und die Zuteilung der Gruppen, so dass man diese nicht genau nachvollziehen kann.

Hershman et al. (2018): Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L Carnitine; Journal of the	Prospektiv Multizentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 409 Arm A: Analysiert zu Baseline (n=208), Woche 12 (n=192), Woche 24	Brustkrebs, I-III Adjuvante taxanbasierte Cth Geschlecht 100% weiblich Alter MW ± SD: A 53.3 ± 9.9, B 51.9 ± 10.9 Jahre	<b>Arm A:</b> n=208 Acetyl-L-Carnitin 3000mg (6x Kapseln) pro Tag <b>Arm B:</b> n=201 Placebo selbe Dosierung, 600mg Zellulose Dauer: 24 Wochen Carnitin-Kapseln: Jede Kapsel	T0: Baseline T1: 12. Woche T2: 24. Woche T3: 36. Woche T4: 52. Woche T5: 104. Woche <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (11-Item	Zu 1. T0-T5: Arm A sign. Reduktion in NTX (stärkere Neuropathie) im Vgl. zu B (mittlere Differenz -1.39 Punkte, 95% KI = -2.48, -0.30; p=0.01); besonders stark zu T2 (-1.68, 95% KI = -3.02, -0.33), 36 (-1.37, 95% KI = -2.69, -0.04) und T4 (-1.83, 95% KI = -3.35, -0.32), kein Unterschied zu T5;	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den Col Diese Studie wurde unterstützt von der Conquer Cancer Foundation/ Breast Cancer Research Foundation (DLH); Susan Komen Stiftung (DLH); National Cancer	PRO: Ethikvotum Randomisierung stratifiziert nach Cth-Regimen und Alter Ausschluss anderer Medikation zur Behandlung von CIPN Analyse adjustiert für Baselinewerte und Berücksichtigung vieler Faktoren Baselinevergleich Fehlende Daten zu Endpunkten über die Zeit vergleichbar zwischen Gruppen	Level 2
--	---	--	--	--	--	------------------------	--	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
National Cancer Institute RefID	(n=180), Woche 36 (n=175), 1 Jahr (n=179), 2 Jahr (n=167)  Arm B: Analysiert zu Baseline (n=201), Woche 12 (n=182), Woche 24 (n=176), Woche 36 (n=173), 1 Jahr (n=171), 2 Jahre (n=160)  Land kA, September 2009 - Februar 2011  <b>Folgestudie zu Hershman et al. (2013):</b> Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-		enthält 590mg Acetyl-L-Carnitin HCL und 10 mg Zellulose. Die 590 mg Acetyl-L-Carnitin HCL liefern 500 mg ALC.	Neurotoxizitätskomponente (NTX) der FACT-Taxane-Skala)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. Funktionaler Status mit FACT-Taxane Trial Outcome Index (TOI, Range 0-120)  3. Fatigue mit Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue	T5: 39.5% in A und 34.4% in B zeigten eine 5-Punkte Reduktion (10%) im Vgl. zur Baseline, sign. Unterschied für beide (p<0.001)  Vermerk: Eine Reduktion von mehr als 10% wird als klinisch signifikant angesehen.  Zusatz: Prädiktoren: 5 Punkte Reduktion auf Skala ab Baseline: Frauen im Alter ≥60 hatten ein erhöhtes Risiko für schlechtere Neuropathie-Symptome im Vgl. zu < 60 im Jahr 1		Institute, Abteilung für Krebs Prävention, Zuschuss CA037429 (SWOG)	Detaillierte Beschreibung des Ablaufs  Endpunkt nicht differenziert zwischen sensorischer, motorischer oder autonomer Neuropathie  CONTRA: Keine Effektstärken  Keine Laborwerte erhoben (objektiv)  Keine Intention-to-Treat Analyse	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	Carnitine for the Prevention of Taxane-Induced Neuropathy in Women Undergoing Adjuvant Breast Cancer Therapy; dort wurden Ergebnisse von Woche 12 und 24 präsentiert			scale (Range 0-52)	(beide Arme); In A war Gewicht mit einem um 14 % erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Neuropathie pro 5 kg Gewichtszunahme im Jahr 1 und ein um 16 % erhöhtes Risiko einer Verschlechterung der Neuropathie pro 5kg Gewicht im Jahr 2 sign. assoziiert, Keine weiteren Zusammenhänge mit Baselinewerten  Zu 2. T0-T5 kein Gruppenunterschied (p>0.05)				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>Zu 3. T0-T5 kein Gruppenunterschied (<math>p &gt; 0.05</math>)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: "In summary, we found that in addition to increasing CIPN at 24 weeks, patients treated with 24 weeks of ALC had increased CIPN over the two-year follow-up period compared with placebo. We also found that CIPN persists following chemotherapy and that the worsening symptoms remained clinically meaningful in about 30% of breast cancer patients treated</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					with adjuvant taxane-based therapy.”				

Hershman (2017): Diese Studie ist eine Folgestudie der Studie von 2013, in der die Daten der Patienten nach 2 Jahren berichtet werden. In der Studie wurden Brustkrebspatientinnen zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt während der (taxanbasierten-) Chemotherapie über 24 Wochen zusätzlich täglich 3000mg Carnitin und die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Die Ergebnisse zeigen, dass die Neuropathie im Mittel bedeutend stärker in der Carnitingruppe auftritt. Dieser Effekt ist auch noch nach 1 Jahr sichtbar, also lange nach Absetzen des Carnitins. Nach 2 Jahren unterscheiden sich die Werte der Patienten nicht mehr bedeutsam voneinander. Die Studie ist methodisch gut durchgeführt und zeigt nur wenige Schwächen. Sie zeichnet sich durch eine große Stichprobe und detaillierte sowie klare Berichtsqualität aus.

Okabaya shi et al. (2020): I-Carnitine Improves Postoperative Liver Function in Hepatectomized Patients; Journal of parenter	Prospektiv Monozentrisch offen randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 208, Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 208	Leberzellkarzinom und Gallengangskarzinom; perioperativ bei Hepatektomie; Ausschluss, wenn andere Krebsarten des Gallensystems  Komorbidität mit Hepatitis B (n=73), Hepatitis C	<b>Arm A:</b> n= 102 Oral, 30mg/kg Körpergewicht für 2 Wochen vor der OP  <b>Arm B:</b> n= 106 Kontrollgruppe	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Postoperative Morbidität/Komplikationen (Klassifikation nach Clavien-Dindo, 50-50 Kriterium), posthepatisches	Zu 1. keine sign. Gruppenunterschiede in der Häufigkeit der postoperativen Komplikationen einschließlich Gallenaustritt, Pleuraerguss, respiratorische Insuffizienz, perihepatischer Abszess und postoperativer Ileus	Autoren: “L-Carnitin wurde von allen Patienten gut vertragen”  Keine Unterschiede in Mortalität zu März 2018	Laut Angabe keine Col oder externe Finanzierung, jedoch wurde diese Arbeit durch Zuschüsse der Kochi Organisation für medizinische Reformation und Erneuerung unterstützt	PRO: Ethikvotum  Große Stichprobe  Studie registriert  Baselinevergleich  Poweranalyse  CONTRA: Keine Beschreibung der Randomisierung  Finanzielle Unterstützung zuerst	Level 2
--	---	--	---	--	---	--	---	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
al and enteral nutrition RefID	Japan, Zeitraum April 2014 - Dezember 2017	(n=104), Alkohol (n=95) und nichtalkoholische Steatohepatitis (n=24)  n=30 Bisegmentektomie oder einer erweiterten Hepatektomie), n=69 Segmentektomie und n=109 Subsegmentektomie  Geschlecht A 67%, B 67.6% männlich  Alter MW ± SD: A 73 ± 9.8, B 73		Leberversagen (PHLF)  2. Länge des Krankenhausaufenthaltes  3. Mortalität  Info 50-50 Kriterium: Prothrombinzeit < 50% und Bilirubinwert > 50µmol/L am 3. und 5. postoperativen Tag ist assoziiert mit erhöhtem Risiko einer postoperativen Mortalität	Klassifikation nach Clavien-Dindo: Morbidität: 10,4 % in B und 6,9 % in A; 7 (6%) B und 3 (3%) in A hatten mind. 1 schwere Komplikation (Grad III-V), kein sign. Gruppenunterschied  50-50-Kriterium: 6 (6%) in B und 2 (2%) in A, kein sign. Gruppenunterschied  PHLF: 12 (11 %) B und 6 (6%) in A, kein sign. Gruppenunterschied			nicht, dann doch angegeben.  Offenes Design  PHLF: in Tabelle n=5 in B, im Text n=6 in B  Keine Angabe der Behandlung der Kontrollgruppe  Keine Kontrolle für multiples Testen	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
		± 10.7 Jahre			<p>Zu 2. Schwach signifikant kürzer in A im Vgl. zu B: Median in B 12 Tage (Spanne, 5-144 Tage) und 10 Tage in A (Spanne, 7-157 Tage), p=0.048; Aufenthalt auf der Intensivstation betrug 1 Tag (Spanne, 0-1 Tage) in beiden Gruppen</p> <p>Zu 3. 1 Todesfall 62 Tage nach Operation in B (Segmentektomie) aufgrund von Blutungen von Ösophagusvarizen 2 Wochen nach OP und darauffolgendem Multiorganversagen, keine weiteren operativen</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>Mortalitäten oder Wiedereinweisung im Zusammenhang mit der OP</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: "We found that perioperative treatment with L-carnitine was significantly better than ordinary treatment in reducing postoperative serum ammonia levels, suggesting that L-carnitine may serve as a pivotal regulator of liver injury and repair and result in shorter postoperative hospitalization."</p>				



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	-------------------------------------	-----------------------	-----------------	-------------------------	-----------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Okabayashi (2020): In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, denen die Leber aufgrund einer Leberkrebs- oder Gallenwegserkrankung entfernt wurde. Die Patienten wurden zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, wovon eine Gruppe über 2 Wochen Carnitin erhielt und die andere Gruppe erhielt keine zusätzliche Maßnahme. Nach der OP zeigte sich ein leicht kürzerer Krankenhausaufenthalt für die Patienten, die Carnitin erhielten. In Hinsicht auf Komplikationen nach der OP oder der Häufigkeit des Leberversagens konnten keine bedeutsamen Unterschiede gefunden werden. Die Autoren geben wenig Informationen über den Ablauf der Studie, so dass einige methodische Fragen offenbleiben.

### 11.4.3 Homöopathie

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	-------------------------------------	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Dolev et al. (2021) : Attention Dysregulation in Breast Cancer Patients Following a	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme	Unilateraler Brustkrebs, post-OP und Cth  Aktuell RT  Geschlecht: 100% weiblich	<b>Arm A:</b> N= 47 Homöopathisches Mittel: Carcinosinum burnett (Carc) C30 - 1 Globuli täglich jeden Morgen für 3 Wochen, Phosphoricu	T0: Baseline T1: 2 Wochen T2: 4 Wochen T3: 1 Monat nach Ende der RT  <b>Prim. Endpunkte</b>	Zu 1. <u>Emotionsregulation - Angst</u> T0: Kein Unterschied zwischen den Gruppen für alle Methoden (kein p-Wert)  Schreckreaktion zu T1-T3: Kein	Keine Systematische Erhebung mit CTCAE, jedoch keine NW berichtet	Laut Angabe keine Col  „Laboratoires Boiron provided the study drug Actheane® and its matching placebo, and funds to the	PRO: Ethikvotum  Doppelte Verblindung (Patienten und Forscher): Identifikation der Zuordnung erst nach Datenerhebung	Level 2
---	---	---	--	--	--	---	--	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Complementary Alternative Treatment Routine: A Double-Blind Randomized Trial. Integrative Cancer Therapies RefID	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 70 Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 57 Drop-out A 9 und B 4 (fehlende Motivation, plötzliche Hörschwierigkeiten und andere medizinische Ursachen wie Herpes Zoster, Wille zur Teilnahme an anderen Studien, Änderungen im Behandlungsplan)  Land: Israel, Rekrutierungszeitraum: März	Alter: MW in A 47.50 und B 43.63 Jahre	m acidum (Phos ac) C30, Radium Bromide (Rad-br) C30, X-ray C6 und Cadmium sulphuratum (Cadm-s) C30 - 1 Globuli jeden Morgen, Mittag und Abend für 8 Wochen  <b>Arm B:</b> N= 23 Placebo  RT Dauer: 5 Wochen	1. Aufmerksamkeits- und Emotionsregulation (Auditory Sustained Attention Test (ASAT): Schreckreaktion, Hautleitwert)	Unterschied zwischen den Gruppen (kein p-Wert)  Hautleitwert zu T1-T3: Kein Unterschied zwischen den Gruppen (kein p-Wert)  Augenzwinkern zu T0-T3: Kein Unterschied zwischen den Gruppen (nur für T3: p<0.058)  <u>Aufmerksamkeit - Veränderungen der Hemmungsamplitude der Schreckreaktion</u> T0-T2: Kein Unterschied		sponsor to conduct this study. Laboratoires Boiron had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, nor writing of the report."	Poweranalyse, jedoch keine Angabe wie viele Probanden benötigt wurden  Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline  Sehr detaillierte Erläuterung der Messmethoden  CONTRA: Keine sign. Unterschiede zur Baseline, jedoch augenscheinlich höhere Anzahl von Antidepressiva, Antihypertonika und Cannabis in Arm A: 15.8% und 5.3% in A und B nahmen zusätzlich Cannabis zu sich, sowie 23.7% und 10.5% Antidepressiva und	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	2017 - August 2018				<p>zwischen den Gruppen (kein p-Wert gegeben)</p> <p>T0-T3: signifikant unterschiedlicher Verlauf über die Zeit zwischen den Gruppen (Intervention x Zeit Interaktion (F [3, 141] = 2.776, <math>p &lt; .044</math>);</p> <p>T3: Gruppenunterschied, A bessere Werte im Vergleich zu B (<math>p &lt; 0.035</math>) → kognitive Einschränkungen über RT in Arm A verbessern sich wieder hin zum Baselinewert, während B sich weiter verschlechtert</p>			<p>15.8% und 5.3% Antihypertensiva</p> <p>Post-Hoc Analyse von Augen Zwinkern</p> <p>Keine ITT</p> <p>Von ihren eigenen Ärzten rekrutiert – Selektionsbias nicht auszuschließen</p> <p>Ergebnisse werden größtenteils ohne statistische Werte (wie Mittelwerte oder p-Werte) berichtet, sondern nur grafisch dargestellt, Transparenz der Daten ist dadurch nicht gegeben</p> <p>Ergebnisse der Aufmerksamkeitsmessung zeigen, dass</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					Zusammenfassung der Autoren: „[...]in this randomized doubleblind placebo-controlled study, results provide evidencebased support for the effectivity of CAM in reducing treatment induced cognitive disturbance and therefore improving life quality of breast cancer patients.“			<p>die Placebo-Gruppe während RT augenscheinlich bessere Werte hatte und dann von T2 zu T3 stark absinkt, was den Gruppenunterschied zu T3 erklärt, es wird keine Erklärung oder Interpretation für diesen Verlauf der Gruppen gegeben</p> <p>Keine Korrektur auf multiples Testen, Alpha-Kumulierung kann nicht ausgeschlossen werden</p> <p>Keine Angabe ob Patienten unter Antihormoneller Therapie standen</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
								<p>Verwendeter Test (ASAT) ist nicht validiert. Das der Test das Konstrukt misst, welches angegeben wird, ist Annahme der Autoren. Auch die Annahme, dass Augenzwinkern Angst misst, wurde von den Autoren selbst postuliert. („It has been suggested by us that such reflexive inhibition of response is modulated by attention mechanisms, thus can be referred to as an Auditory Sustained Attention Test (ASAT).“)</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---	----------------------------	--------------------------------

Dolev et al. (2021): In der Studie wurden Brustkrebspatientinnen nach erfolgter Operation und Chemotherapie zufällig in 2 Gruppen eingeteilt (Intervention: 47, Placebo: 23). Die Interventionsgruppe erhielt ein homöopathisches Mischpräparat zusätzlich zur Radiotherapie und die andere Gruppe ein Placebo für 5 Wochen. Gemessen wurden Veränderungen in der Regulation von Emotionen, hier insbesondere Angst und Aufmerksamkeit. Bezüglich Angst konnten von Beginn bis 1 Monat nach der Radiotherapie keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. In Hinsicht auf Aufmerksamkeit konnte innerhalb der Behandlungszeit (5 Wochen) keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Jedoch zeigten sich bessere Werte in der Interventionsgruppe 1 Monat nach der Behandlung. Da die Aufmerksamkeit über die Zeit der Behandlung schlechter wurde, zeigt sich somit eine Verbesserung hin zu den Anfangswerten in dieser Gruppe. Die Studie hat grundsätzlich ein gutes Studiendesign, jedoch wird die Tatsache, dass viele Patienten während der Behandlung noch zusätzlich Cannabis oder Antidepressiva zu sich nehmen, nicht in der Analyse berücksichtigt, obwohl diese Medikamente deutlichen Einfluss auf die Emotions- und Aufmerksamkeitsregulation haben können. Zusätzlich ist der verwendete Test zur Messung kein gängiges Verfahren. Dass der Test tatsächlich Emotions- und Aufmerksamkeitsregulation misst, wird von den Autoren angenommen. Belegt ist diese Annahme jedoch nicht, so dass die Ergebnisse in Hinsicht auf die tatsächliche Messung von Emotions- und Aufmerksamkeitsregulation mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Heudel et. al. (2018) : Does a homeopathic medicine reduce hot flushes induced by adjuvant endocrine	Prospektiv  Multizentrisch  doppelt verblindet  randomisiert: 2- 4 Wochen Placebo, wenn HFS≥10 dann randomisiert  2 Arme	nicht metastasierter , lokalisierter Brustkrebs  adjuvante endokrine Therapie (keine RT oder CTh)  62% menopausal, 16% erhielten schon einmal	<b>Arm A:</b> N= 65 BRN-01 (Actheane®) 2x täglich (morgens und abends) für 10 Wochen  <b>Arm B:</b> N= 73 Placebo für 10 Wochen	T0: Baseline (2- 4 Wochen vor Randomisierung) T1: 4 Wochen nach Rand. T2: 8 Wochen nach Rand.  <b>Prim. Endpunkte</b>	Zu 1. 6 Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen (keine Daten aus Tagebuch); Kein sign. Gruppenunterschied für die mediane Veränderung (A: - 2.9; B: - 2.5 Punkte, p = 0.756) oder die relative Abnahme (A: -	Keine NW/WW der Intervention	Laut Angabe keine Col  „Treatments were provided by Laboratoires Boiron, Sainte Foy- les- Lyons, France”	PRO: Ethikvotum  Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach adjuvanter ET (Taxoxifen/Aromatasehemmer) und Rekrutierungsort  Doppelt verblindet (Patienten und Investigatoren)	Level 2
--	---	---	---	--	--	------------------------------------	---	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
therapy in localized breast cancer patients? A multicenter randomized placebo-controlled phase III trial. Supportive Care in Cancer RefID	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 299, Randomisiert: 138 (46.2%) – 6 obwohl HFS>10, 142 mit HFS<10, 13 wegen nicht Einhalten der Bestimmungen vor Randomisierung  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: A 61 und B 71; Attrition: A 4 und B 2 da keine Daten vom Tagebuch  Frankreich, Zeitraum Rekrutierung Februar 2010 – April 2014	Hormontherapie  Geschlecht: 100% weiblich  Alter in Median (Range): 63 Jahre (27–85)	BRN-01 ist ein homöopathisches Komplexmittel aus 5 Bestandteilen : Actaea racemosa (4CH), Arnica Montana (4CH), Glonoinum (4CH), Lachesis mutus (5CH), und Sanguinaria Canadensis (4CH).	1. Veränderung des „Hot Flush Score“ (HFS, Mittelwert der Häufigkeit von Hitzewallungen, gewichtet mit 4 Intensitätsstufen) mit Selbstbericht-Tagebuch: Mittlere Differenz T0 zu T1 (Ziel 5-Punkte Unterschied)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. Veränderung	17%; B: - 15%, p = 0.629),  HFS Verringerung in A 46 (75%) und in B 48 (68%), kein Gruppenunterschied (p=0.323); 35 (26%) der Patienten fielen unter die <10 HFS Grenze, ohne Unterschied zwischen den Gruppen (p=0.945)  Zu 2. 12 Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen (keine Gründe angegeben): Kein sign. Gruppenunterschied für die mediane			Störfaktoren wurden erhoben (BMI, Tabakkonsum, Alkohol, Entspannungsübungen, regelmäßige Sportausübung, Akupunktur, psychologische Betreuung, homöopathische Betreuung, vorherige mäßige bis schwere Herzinsuffizienz für Frauen in den Wechseljahren, Antidepressivum etc.)  Poweranalyse  Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline  CONTRA: hat bereits in den demografischen	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
				<p>g HFS (siehe Endpunkt 1): Mittlere Differenz T0 zu T2</p> <p>3. Mittlere Häufigkeit und Intensität Hitzewallungen</p> <p>4. Einhaltung der Intervention (Tabletten zählen, weniger als 20% Differenz) zu T2</p> <p>5. Toleranz mit</p>	<p>Veränderung (A: - 3.9; B: - 3.3 Punkte; p = 0.775) oder die relative Abnahme (A -28% Vs. B -25%; p = 0.773),</p> <p>HFS Verringerung in A 43 (72%) und B 51 (77%), kein Gruppenunterschied (p=0.740);</p> <p>50 (40%) der Patienten fielen unter die &lt;10 HFS Grenze, ohne Unterschied zwischen den Gruppen (p=0.768)</p> <p>3. <u>mittlere tägliche HF Häufigkeit</u></p> <p>Kein signifikanter Unterschied für HF</p>			<p>Basisparametern einen signifikanten Unterschied. Arm A und Arm B sind mit mehr als 7 Jahren Unterschied im Alter nicht mehr vergleichbar. Ältere Frauen haben eine andere Anzahl an Postmenopausensymptomen</p> <p>Unklar warum 6 nicht randomisiert wurden, obwohl HFS&gt;10</p> <p>Mediane Verzögerung seit ET Initiierung größer in A (jedoch nicht in Tabelle verzeichnet)</p> <p>Endpunkt 3. nur oberflächlich beschrieben (keine Zahlen für einzelne</p>	



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
				<p>körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, ECOG-PS zu T2</p> <p>6. QoL mit Hot Flash Related Daily Interference Skala (HFRDIS, 1-10) und Zufriedenheit mit Selbstbericht Fragebogen (mit Effektivität auf HF und allg. HF Management, 1-5) zu T1 und T2</p>	<p>berichtet als leicht/mäßig und schwer/sehr schwer bei 111 (80%) und 27 (20%) Patienten vor der Randomisierung, bei 104 (79%) und 28 (21%) zu T1; bei 104 (83%) und 22 (18%) zu T2, (kein p-Wert)</p> <p>Zu T1 und T2 sank die mittlere tägliche Häufigkeit bei 94 (71 %) bzw. 93 (74 %) Patienten (kein Gruppenvergleich)</p> <p><u>mittlere tägliche HF Intensität</u> kein Unterschied zwischen Gruppen zu T1 und T2</p>			<p>Arme), zudem keinerlei tabellarische oder grafische Darstellung</p> <p>ITT für Endpunkt 1 und 2 vorgesehen, jedoch wurden Patienten aus der Analyse ausgeschlossen</p> <p>Sehr unübersichtliche Darstellung der Ergebnisse im Text</p> <p>Kein Konzept zur Erfassung der Nebenwirkungen mit anerkannten Instrumenten</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>(kein p-Wert), stieg in 80 (61%) bzw. 79 (62.7%), (kein Gruppenvergleich) ; Zu T1 und T2 Intensität stabil bei 88 (67 %) bzw. 78 (62 %) und nahm ab bei 28 (21 %) bzw. 34 (27%) Patienten (kein Gruppenvergleich)</p> <p>Zu 4. Einhaltung der Intervention vergleichbar (A: 82%, B: 85%, p=0.606)</p> <p>Zu 5. Keine Ergebnisse beschrieben</p> <p>Zu 6. HFRDIS: größtenteils</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>stabile oder verringerte Werte auf verschiedenen QoL-Items (nur grafische Darstellung); Einfluss von HF auf globalen mittleren QoL Wert zu T1 war stabil oder verringert (A+B) bei 33 (26%) bzw. 61 (47%) Patienten, zu T2 33 (27%) und 61 (50%), kein Gruppenvergleich</p> <p>Selbstberichtete Zufriedenheit für globales Management (A+B) stieg bei 28 (24%) und 33 (28%), kein Gruppenvergleich</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					Zusammenfassung der Autoren: “Although efficacy endpoint was not reached, the management of HF globally decreased HFS, with a positive impact on QoL in patients with breast cancer.”				

Heudel et al. (2018): In der Studie wurden 138 Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt über 8 Wochen ein homöopathisches Mittel und die andere Gruppe ein Placebo. Nach 4 und 8 Wochen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Hitzewallungen und Lebensqualität/ Zufriedenheit. In beiden Gruppen gingen die Anzahl und Intensität der Hitzewallungen über die Zeit der Studie zurück. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Homöopathie beobachtet. Die Studie zeichnet sich durch ein gutes Studiendesign aus, jedoch ist die Darstellung der Ergebnisse schwer nachvollziehbar und es fehlen einige statistische Werte und Gruppenvergleiche.

Lotan et al. (2020) : Arnica montana and Bellis perennis for	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert	Brustkrebs (+ Risiko zur Entwicklung), nach Mastektomie und Rekonstruktion	<b>Arm A:</b> N= 29 (42 operierte Brüste) Arnica montana C30 und Bellis perennis C30:	T0: Baseline T1: postoperativer Tag 3 T2: postoperativer Tag 7	Zu 1. Sign. geringere Zeit in A 11.1 (6.1) Tage im Vergleich zu B 13.5 (6.4) Tage, p=0.05 (marginal signifikant)	Laut Angabe keine NW/WW	Laut Angabe keine Col  “This study was funded by Mirski grant no. 18004640, Shaare Zedek	PRO: Ethikvotum  Risikofaktoren (Komorbiditäten, Fettleibigkeit, Rauchen, BRCA Mutationsstatus) erhoben	Level 2
--	--	--	---	--	---	-------------------------	--	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
seroma reduction following mastectomy and immediate breast reconstruction: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Journal of Plastic Surgery RefID	2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 55 (78 Brüste) Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 55 Attrition, Drop-out: Follow-up A 1 und B 5, da Intervention abgebrochen wurde bevor Drainage entfernt wurde (Drop-Out vergleichbar p=0.09)  Israel, Januar 2016 bis August 2017	Komorbiditäten Fettleibigkeit, Diabetes mellitus, essentieller Bluthochdruck, Fibromyalgie, und Hypothyreose (1, 4, 6, 2 bzw. 4 Patienten).  Geschlecht: 100% weiblich  Alter Mittelwert: 47.9, Range 24-69 Jahre	1x (3 Globuli) Arnica am Morgen der OP, 4-6x Arnica und Bellis für 24 Stunden nach OP, Arnica und Bellis 3x täglich bis 4 Tage nach OP, Bellis 3x täglich bis Drainage entfernt wird  <b>Arm B:</b> N= 26 (36 operierte Brüste) Placebo, Verabreichung wie in A	TX: bis Drainage Entfernung  (Schmerz mit VAS wurde täglich erhoben)  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Drainage Entfernung  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. Postoperativer Schmerz & Erholung (VAS und QOR 40)  3. Komplikationen	Zu 2. Keine Unterschiede zwischen Gruppen zu T1 und T2 (keine statistischen Werte gegeben)  Zu 3. Bei 16.7% Brüste kam es zu Komplikationen, von denen alle geringer Natur waren: Nekrose, n = 8 (10,3%); Hämatom, n = 4 (5,1%); und chirurgische Wunddehiszenz, n = 1 (1,3%), kein Unterschied zwischen Gruppen (kein p-Wert)  Zu 4. Keine Unterschiede zwischen Gruppen		Medical Center, Jerusalem, Israel.“	Poweranalyse  Gruppen vergleichbar bis auf Mittleres Gewicht der amputierten Brust Gewicht (in g: 476 ± 268,7 bzw. 749 ± 349,3) und Implantat-volumen (in cc: 402 ± 115,9 vs. 490 ± 112,2, jeweils) waren in A im Vergleich zu B signifikant niedriger (p's < 0.001)  Vergleich des Drop-Outs  Intention-To-Treat Analyse (Studie gibt an, dass Probanden die Behandlung abbrachen als „teilsbehandelt“	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
				<p>4. Opioid Einnahme</p> <p>5. Hämoglobin &amp; Cortisol</p>	<p>(p=0.057) zu T1 und T2</p> <p>Zu 5. Keine Unterschiede zwischen Gruppen zu T1 und T2 (keine statistischen Werte gegeben)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „Arnica montana and Bellis perennis reduced drain time and possibly also opioid intake in patients undergoing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. This treatment is inexpensive and has no known side</p>			<p>eingeschlossen wurden)</p> <p>CONTRA: Keine Berücksichtigung der Baseline Unterschiede bezüglich amputiertem Brustgewicht in der Analyse → diese vorherigen Unterschiede erklären mit hoher Wahrscheinlichkeit die Unterschiede im Endpunkt 1</p> <p>Verschiedene Chirurgen, könnten verschiedene Techniken angewendet haben</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					effects, and hence could serve as a valuable adjunct in these patients."			Range der Drainagen Entfernung sehr breit (3-32 Tage)  Kleine Stichprobe  Tendenz für höheren Drop-Out in B, jedoch nicht signifikant (1 vs. 5, p=0.09)	

Lotan et al. (2020): In der Studie wurden 55 Brustkrebspatientinnen eingeschlossen, die sich einer Mastektomie und Rekonstruktion der Brüste unterzogen haben. Erhoben wurde der Einfluss von Homöopathie (Arnica montana und Bellis perrenis) auf die Zeit bis zur Entfernung der Drainage. In der Gruppe, die Homöopathie bekam, konnte die Drainage früher entfernt werden, als in der Gruppe mit Placebo. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich Komplikationen oder Schmerzen nach der Operation, sowie Qualität der Erholung oder Opioid Einnahme. Die Studie hat eine kleine Stichprobe und das entfernte Brustgewicht, sowie eingesetzte Implantvolumen sind bedeutsam größer in der Placebogruppe, was nicht in der Analyse oder Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wurde. Es lässt sich daher vermuten, dass die Ergebnisse zur kürzeren Zeit bis zur Drainagenentfernung, durch das geringere Wundvolumen in der Homöopathiegruppe zustande kommen.

Frass et al. (2020) : Homeopathic Treatment as an Add-On	Prospektiv  Multizentrisch  doppelt verblindet  randomisiert	Fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), IV, solide Tumore, keine	<b>Arm A:</b> N=51 Individualisiertes homöopathisches Mittel (5 Globuli = 1 Dosis),	T0: Baseline T1: 9 Wochen T2: 18 Wochen T3: 27 Wochen	Zu 1. <u>EORTC QLQ-C30</u> Sign. Verbesserung in Lebensqualität und funktionalen bzw. symptomatischen	Unklar ob NW unter Punkt 3. Der Homöopathie zugeordnet werden, Todesfälle	„Sabine Zöchbauer-Müller: Boehringer Ingelheim, Roche, AstraZeneca, Bristol Myers	PRO: Ethikvotum  Gruppen vergleichbar zur Baseline, bis auf Stadium zw. A und C (0 und 1: C>A; 3: A, B>C; p=0.010)	Level 2
---	---	---	---	--	--	---	---	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Therapy May Improve Quality of Life and Prolong Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Three-	3 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 158; davon 106 randomisiert zu A oder B, Drop Out direkt nach Randomisierung je 4 in A und B aufgrund von EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen), somit n=150  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 79 zu T3 (46 in A und 33 in B)  Attrition, Dropout:	vorangegangene Therapie  Cth (Cisplatin + Gemcitabin or + Pemetrexed), 6 Zyklen alle 3 Wochen = 12 Wochen  Geschlecht: 46% weiblich (n=150)  Alter (MW, Median, Range)	täglich in 3-Wochen Intervall (Start mit Q1, dann Anpassung in Q2, Q3 mit gleichem Mittel oder ausgewählten Alternativen bis hin zu Q30; wenn Wechsel der Substanz dann Start bei Q1)  <b>Arm B:</b> N=47 Placebo  <b>Arm C:</b> N=52 Kontrolle - konventionelle Therapie (keine	→ alle 9 Wochen bis versterben  <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Lebensqualität (Arm A und B) mit EORTC QLQ-C30, SF-36, Fragebogen zum subjektiven Wohlbefinden (VAS)  2. Überleben (Arm A, B und C)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 3. Nebenwirkun-	Skalen in A im Vergleich zu B zu T1 und T2 (p<0.001) (ausgenommen funktionale: kognitive Skala und symptomatische: Schmerz, Diarrhöe, finanzielle Schwierigkeiten zu T1)  <u>SF-36</u> Sign. besser in A vs. B zu T1 und T2  Zu 2. <u>Mediane Überlebenszeit</u> länger in A im Vergleich zu B (435 vs. 257 Tage; p=0.010) und zu C (228 Tage; p<0.001), kein	alle im Zusammenhang mit Krebserkrankung, keine schweren NW berichtet	Squibb, Merck Sharp & Dohme, Amgen (Honorar), Merck Sharpe & Dohme (Forschung finanziert), restliche Autoren laut Angabe keine COI  „This work was supported by the Institute for Homeopathic Research, Vienna, Austria“	Doppelte Verblindung für A und B (Patienten und Ärzte), sowie Statistiker  Kontrolle für andere komplementäre Interventionen während Therapie  Stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Karnofsky Staus und Behandlungsort  Randomisierung in Apotheke, von anderer Person als jene die Mittel zubereitet  Poweranalyse  Keine sign. Unterschiede	



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Arm, Multicenter Study. The Ongologist. RefID	Wien, Tirol, Österreich; Rekrutierung: Februar 2012 bis Juli 2017		zusätzliche Intervention), diese stimmten nur Beobachtung zu, aber keiner experimentellen Intervention	ngen (CTCAE)  4. Zusatz: Fragebogen zur Einstellung gegenüber Homöopathie und KAM  Dauer: alle Teilnehmer wurden für 24 Monate beobachtet (730 Tage)	Unterschied zwischen B und C (p=0.002)  <u>Analyse über Patienten die verstorben sind</u> Kein Unterschied in medianer Überlebenszeit zwischen A und B (p=0.172), B und C (p=0.747) oder A+B und C (p=0.142); jedoch längere Überlebenszeit in A im Vergleich zu C (p=0.020)  <u>Mittlere Überlebenszeit in Tagen (Hazard Ratio)</u> A: 477 (95% KI: 410–545), B: 352 (95% KI:			zwischen homöopathischem Mittel und Häufigkeit des Wechsels zwischen A und B (p=0.242)  CONTRA: Keine Randomisierung von C  Angekündigte ITT für Effektivität, jedoch unklar welcher Endpunkt gemeint ist, da Endpunkt 1 Drop-Out über die Zeit zeigt und in den Resultaten nicht berichtet wird wie viele Patienten in die Analysen eingebunden wurden  Endpunkt 1 nur für 18 Wochen erhoben	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>278-427), C: 274 (95% KI: 215-333)</p> <p>Alle 3 Gruppen p&lt;0.001, A vs. B p=0.014, A vs. C p&lt;0.001, B vs. C p=0.0145)</p> <p><u>Überlebensraten</u> in A (45.1%) sign. verschieden zu B (23.4%, p=0.020) und C (13.5%, p&lt;0.001), kein sign. Unterschied zwischen B und C (p=0.154)</p> <p>3. mehr geringe Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhöe in B im Vergleich zu A (3 vs. 0, p=0.023)</p>			<p>Möglicher Selektions Bias: Unstimmigkeiten zwischen Protokoll (Januar 2011), erster Registrierung (Januar 2013), letzter Modifikation dieser (Daten werden im Folgenden angegeben) und dem veröffentlichten Artikel (2020). In voran beschriebener Reihenfolge änderte sich die Probandenzahl von 300, zu 600, zu 150 (Juli 2016) zu 150. Die Anzahl geplanter/eingeschlo- ssener Arme von 3, zu 2, 3 (Juli 2016) zu 3. Anzahl der Ausschlusskriterien von 9, zu 1, zu 1</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>4. kein sign. Unterschied zwischen A und B, außer für Überweisung zu vorherigen homöopathische Interventionen (A&gt;B überwiesen vom Arzt; B&gt;A selbst für homöopathische Behandlung entschieden, p=0.039) und Erwartungen bezüglich Prognose (A negativer über Erwartungen als B, p=0.010)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „Additive homeopathy significantly</p>			<p>(unmodifiziert), zu 20. Der Zeitraum des Follow-ups von 18 Wochen, zu 2 Jahren, zu 18 Wochen (Oktober 2020, mit Resultaten), zu 18 Wochen. Und die Anzahl der geplanten/ingeschl ossenen Krebstypen von 1, zu 3, zu 3 (unmodifiziert), zu 1.</p> <p>Ungewöhnliche viele Todesfälle in B in den ersten 9 Wochen, danach A und B vergleichbar - erklärt den sign. Effekt bezüglich Überlebensraten</p> <p>Im Studienprotokoll der Gruppenzuteilung (Figure 2) gibt es</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					improved QoL and survival when compared with placebo and control (Fig. 1). A higher QoL might have contributed to the prolonged survival. The results of this study suggest that homeopathy positively influences both QoL and survival."			<p>eine Gruppe von Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen wollte, jedoch ihre Zustimmung zur Einnahme von Verum gaben – es gibt keine weiteren Informationen zu dieser Gruppe (zB. Anzahl der Patienten)</p> <p>Keine vollständige Aufzählung der aufgetretenen Nebenwirkungen oder Einteilung dieser mit CTCAE</p> <p>Ergebnisse für „subjektives Wohlbefinden“ werden angekündigt und auch in Tabelle 10 veröffentlicht, jedoch wird weder</p>	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
								das Messinstrument noch das eigentliche Ergebnis im Text erwähnt und auch kein Hinweis auf die Tabelle gegeben	

Frass et al. (2020): In dieser Studie wurden insgesamt 150 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs eingeschlossen, wovon 98 zufällig in 2 Gruppen eingeteilt wurden. Eine Gruppe bekam zusätzlich zur konventionellen Krebsbehandlung ein individuell angepasstes homöopathisches Mittel (51) zur täglichen Einnahme; die andere Gruppe bekam stattdessen Placebo (47). Alle Personen, die zwar an der Studie teilnehmen wollten, jedoch nicht zufällig in eine Gruppe eingeteilt werden wollten, bildeten eine Kontrollgruppe. Diese bekamen keinerlei zusätzliche Intervention zur konventionellen Krebsbehandlung, stimmten jedoch zu über den Studienzeitraum beobachtet zu werden. In den beiden zufällig zugeteilten Gruppen wurde die Lebensqualität nach 9 und 18 Wochen und die Überlebenszeit über 730 Tagen gemessen, in der Kontrollgruppe wurde nur die Überlebenszeit gemessen. Die Ergebnisse zeigen eine bedeutsame Verbesserung in der Lebensqualität für die Homöopathie-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe nach 9 und 18 Wochen. Auch die Überlebenszeit war höher in der Homöopathiegruppe (435 Tage) im Vergleich zur Placebo- (257 Tage) oder Kontrollgruppe (228 Tage), mit wiederum keinem Unterschied zwischen Placebo- und Kontrollgruppe. Kritisch zu sehen ist die kurze Messzeit der Lebensqualität von nur 18 Wochen, da dies nur etwa ein Sechstel der Gesamtmesszeit ausmacht. Die Kontrollgruppe besteht zudem aus den Patienten, die nicht zufällig zugeteilt werden wollten und ist somit nur bedingt mit den anderen beiden Gruppen vergleichbar.

### 11.4.4 Ingwer

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Li et al. (2018): Efficacy of Ginger in Ameliorating Acute and Delayed Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting Among Patients With Lung Cancer Receiving	Monozentrisch  Doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 146  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 140  Drop-out: 6 (A: 2, B: 4; mangelnde Compliance)  Land: China,	Lungenkrebs, Cisplatin- basierte Cth (kleiner Teil Carboplatin oder Oxaliplatin), keine RT  Geschlecht: weiblich in % A: 25.4, B: 31.9  Alter (MW±SD): A: 57.52 ± 7.24, B: 57.46 ± 7.82 Jahre	<b>Arm A:</b> N= 73 Tagesdosis 2x250mg Ingwerpulver- Kapseln alle 12 Stunden für 5 Tage ab erstem Cth- Tag  <b>Arm B:</b> N= 73 Placebo  Antiemetika: alle antiemetische Standardtherapie (5-HT3 Ras, Ondansetron und	1. Inzidenz und Intensität von akuter CINV mit MASCC MAT  2. Inzidenz und Intensität von verzögerter CINV mit MASCC MAT  3. QoL mit FACT-G  Zusatz: 4. Einhaltung der Therapie	T0: Baseline T1: Akute Symptome T2: nach 5 Tagen Cth  Zu 1. <b>Keine signifikanten Gruppenunterschiede für Inzidenz Übelkeit: A vs. B: 69.0% vs. 56.5% (p=0.174), Inzidenz Erbrechen: A vs. B: 8.5% vs. 15.9% (p=0.309), in den mittleren Übelkeitswerten (p=0.246) und der Häufigkeit des</b>	Laut Angabe keine NW/WW bedingt durch Studienintervention	Laut Angabe keine Col  „ The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported by the Peking Union Medical College	PRO: Ethikvotum  Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline  Poweranalyse  Adhärenz überprüft mit persönlichem Interview und Fragebogen, sowie Kapseln zählen  Vergleich Drop-Out Raten (p=0.677, ns.)  CONTRA: Keine Intent-to-Treat Analyse  Verblindung nicht erfolgreich	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
<p>Cisplatin- Based Regimen s: A Randomi- zed Controll- ed Trial.</p> <p>Journal: Integrati- ve cancer therapie s</p> <p>RefID: Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR- IOR- 1600863 3)</p>	<p>Zeitraum (Rekrutierung): 06/2016 – 03/2017</p>		<p>Dexamethaso- ne, Aprepitant n=92 (65.7%)</p> <p>Ingwerkapsel n enthalten 5% Gingerol</p>	5. Erfolg der Verblindung	<p><b>Erbrechens</b> (p=0.256); <b>Keine Unterschiede auch nach Kontrolle von Einnahme von Aprepitant</b></p> <p>Zu 2. <b>Keine signifikanten Gruppenuntersch- iede für Übelkeit:</b> A vs. B: 60.6% vs. 72.5% (p=0.214), Erbrechen: A vs. B: 22.5% vs. 26.1% (p=0.813), in den mittleren Übelkeitswerten (p=0.347) und der Häufigkeit des Erbrechens (p=0.71)</p>		Hospital.“	<p>Drop-out ohne Zeitpunkt beschrieben</p> <p>NW durch verbalen Selbstbericht – keine systematische Erhebung</p> <p>Keine Angabe des Cut-Off Wertes für zu geringe Compliance und damit Ausschluss aus Analyse</p> <p>Keine Angabe, wann akute Symptome erhoben wurden</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>Zu 3. A vs. B (MW±SD): 72.79 ± 14.00 vs. 72.45 ± 13.93 (p=0.884), Kein signifikanter Gruppenunterschied</p> <p>Zu 4. 5 Teilnehmer der Placebogruppe nahmen weniger Kapseln als das Protokoll vorsah (6-8 von 10)</p> <p>Zu 5. die Teilnehmer schätzten ihre Gruppenzugehörigkeit mit hoher Wahrscheinlichkeit richtig ein (p=0.01) Geschmack des Ingwers als Grund</p>				



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>angegeben: A vs. B 42.3% vs. 27.5% (p=0.068) Wirkung als Grund angegeben: Ingwer vs. Placebo 21.1% vs. 10.1% (p=0.103)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „ In conclusion, this study showed that use of ginger as an adjuvant drug to standard antiemetic therapy produced no additional efficacy in ameliorating the incidence and severity of CINV in patients with lung cancer receiving cisplatinbased regimens.“</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	-------------------------------------	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Li (2018): In dieser Studie wurden 146 Lungenkrebspatienten unter Chemotherapie zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt ab Beginn der Chemotherapie für 5 Tage zweimal täglich eine Kapsel mit 250mg Ingwerpulver, die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Zusätzlich bekamen beide Gruppen Standard Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen. Die Einnahme von Ingwer hat im Vergleich zu Placebo zu keiner Verbesserung von Übelkeit/Erbrechen oder der Lebensqualität geführt. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ingwereinnahme festgestellt. Viele Patienten konnten erraten, welcher Gruppe sie zugeteilt waren, was die Ergebnisse beeinflussen könnte. Die Studie zeichnet sich durch eine übersichtliche und verständliche Darstellung der Ergebnisse aus.

Uthaipaisanwong (2020): Effects of ginger adjunct to the standard prophylaxis on reducing carboplatin and paclitaxel-induced nausea vomiting : a randomi	<p>Monozentrisch</p> <p>Doppelt verblindet</p> <p>randomisiert</p> <p>2 Arme</p> <p>Crossover</p> <p>Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 48</p> <p>Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 47</p>	<p>Gynäkologische Krebserkrankungen (Ovarial-, Cervix-, Endometrium-, Vulvakarzinom; Stadium 1-4, Rezidiv), ECOG-Status 0-2, Carboplatin-Paclitaxel-Cth</p> <p>Geschlecht: weiblich in % 100</p>	<p><b>Arm A:</b> N=24 Tagesdosis 4x500mg Ingwerpulver-Kapseln (geprüfte Qualität) jeweils vor den Mahlzeiten und eine abends ab ersten bis zum fünften Cth-Tag</p> <p>Crossover im nächsten</p>	<p>1. Schwere der Übelkeit zu T1 (akut) und T2 (verzögert) mit NRS (0-10, 0 = keine, 10 = stärkste mögliche Übelkeit)</p> <p>2. Häufigkeit Erbrechen</p> <p>3. Grad der Übelkeit</p>	<p>T0: Baseline T1: Tag 1 T2: Tag 2-5</p> <p>Zu 1. T1: signifikanter Unterschied zwischen A vs. B (MW): 0.96 vs. 1.49 (p=0.03), T2: keine Unterschiede zwischen Armen (p=0.39-0.94)</p> <p>Zu 2. T1: kein signifikanter Unterschied A vs.</p>	<p>Laut Angabe, keine schweren NW in A oder Unterschiede zu B (p&gt;0.05, siehe Endpunkt 4)</p>	<p>Laut Angabe keine Col</p> <p>„We thank the Ratchadapisek Sompotch Fund, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University (grant number RA61/019) which provided funding support.“</p>	<p>PRO: Ethikvotum</p> <p>Poweranalyse</p> <p>Genauere Angaben zu Patientencharakteristika</p> <p>Adhärenz überprüft mit persönlichem Interview</p> <p>Keine Reihenfolge-Effekte</p> <p>Contra: Keine Intent-to-Treat Analyse</p>	Level 2
--	--	--	---	--	---	---	---	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
<p>zed controlle d study</p> <p>Journal: Supporti ve care in cancer : official journal of the Multinati onal Associati on of Supporti ve Care in Cancer</p> <p>RefID: Thai Clinical Trial Registry (TCTR20</p>	<p>Drop-out: 1 (A; Progression und daher geänderte Cth)</p> <p>Land: Thailand, Zeitraum (Studiendauer): 03/2018- 02/2019</p>	<p>Alter (MW±SD): 53.9±13.8</p>	<p>Zyklus (Wash- Out 16 Tage)</p> <p><b>Arm B:</b> N=24 Placebo</p> <p>Antiemetika: alle antiemetische Standardther apie (Dexamethas on, Ondansetron, Ranitidin), bei Bedarf 50mg Dimenhydrina t vor Cth und 5 Tage zu Hause</p> <p>Crossover: A Ingwer in ungeraden und Placebo</p>	<p>4. Nebenwirkun gen (Durchfall, Obstipation, Sodbrennen) mit CTCAE</p>	<p>B: 10.6% vs. 8.5% (p=0.78); T2: keine signifikanten Gruppenuntersch iede (p&gt;0.05)</p> <p>Zu 3. T1 und T2: keine signifikanten Unterschiede p&gt;0.05</p> <p>Zu 4. Durchfall: A vs. B: 27.7% vs. 36.2% (p=0.34) Sodbrennen: A vs. B: 8.5% vs. 12.8% (p=0.38) Obstipation: A vs. B: 14.9% vs. 4.3% (p=0.09), kein signifikanter Unterschied</p>			<p>Keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen (keine getrennte Auflistung für Gruppen)</p> <p>Baseline: nur etwa die Hälfte hatte CINV, unklar ob in beiden Gruppen vergleichbar, zum Ende der Studie: mind. ein Drittel zu jedem Zeitpunkt bei Grad 0 Übelkeit und allgemein wenig Erbrechen</p> <p>Drop-out ohne Zeitpunkt beschrieben</p> <p>Nicht angegeben, wie oft Dimenhydrinat verwendet wurde</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
1709060 03)			in geraden Zyklen und vice versa in B im nächsten Zyklus		Zusammenfassung der Autoren: “Adjunct ginger therapy on standard nausea and vomiting prophylaxis protocol especially in day 1 has benefit in reducing an acute phase nausea in patients receiving a combined carboplatin- paclitaxel regimen. The benefit on delayed phase nausea and vomiting is still equivocal.”				

Uthaipaisanwong (2020): In dieser Studie wurden 48 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt vom ersten bis zum fünften Tag der Chemotherapie viermal täglich eine Kapsel mit 500mg Ingwerpulver, die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Standardmedikamente gegen Übelkeit/Erbrechen. Für den nächsten Chemotherapie-Zyklus wurden die Gruppen getauscht. Die Einnahme von Ingwer hat im Vergleich zu Placebo zu einer Abnahme der Schwere der akuten Übelkeit nach Chemotherapie geführt (1. Tag). Es wurden keine Unterschiede für Tag 2-5 gefunden. In Bezug auf Häufigkeit von Erbrechen, Grad der Übelkeit und Nebenwirkungen wie Durchfall, Verstopfung und Sodbrennen

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---	----------------------------	--------------------------------

zeigte sich keine Vorteile durch Ingwereinnahme. Die Studie zeichnet sich durch eine übersichtliche und verständliche Darstellung der Ergebnisse aus. Fehlende Effekte könnten durch ein allgemein geringes Auftreten von Erbrechen und Übelkeit beeinflusst worden sein.

Kadhim et al. (2021): Effect of ginger tea on chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients attending the oncology teaching hospital, Baghdad 2020 Journal: Indian	Monozentrisch randomisiert 2 Arme Offen Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 60 Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 60 Drop-out: 0 Land: Irak, Zeitraum (Studiendauer): 04/2020-06/2020	Verschiedene Krebserkrankung (Mamma-, Kolorektal-, Lungenkarzinom, gynäkologische-, andere Krebserkrankungen; früh- bis spätstadium), Cth oder gemischte Therapie (Cth, Rth, chirurgische Therapie)  Geschlecht: weiblich in % A: 76.7, B: 70.0	<b>Arm A:</b> N= 30 Ingwertee (1.5g pro Tag) für die ersten fünf Tage des Cth-Zyklus  <b>Arm B:</b> N= 30 Antiemetika allein  Antiemetika: alle antiemetische Standardtherapie	1. Erbrechen akut und verzögert mit MASCC MAT  2. Übelkeit akut und verzögert mit MASCC MAT  3. Grad der Übelkeit akut und verzögert mit MASCC MAT	Genaue Erhebungszeiten unklar; T0: Pretest T1: Posttest  Zu 1. Akutes Erbrechen: T0: A: 50%, B: 43.3%, T1: A: 40%, B: 43.3% (Prä-Post Vergleich A: p=0.250, B: p=1.000) Verzögertes Erbrechen: T0: A: 43.3%, B: 36.7%, T1: A: 26.7%, B: 30% (Prä-Post Vergleich A: p=0.063, B: p=0.625); kein signifikanter Unterschied	Keine Nebenwirkungen angegeben	Laut Angabe keine Col  „Self-funding“	PRO: Ethikvotum  CONTRA: Randomisierung durch wechselnde Tage – Risiko für Verzerrung, da nicht völlig zufällig  Kein Vergleich der Baseline-Charakteristika (B augenscheinlich jünger)  Keine Poweranalyse  Keine genaue Angabe der antiemetischen Therapie	Level 2
--	---	--	--	--	--	--------------------------------	---	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Journal of Forensic Medicine and Toxicology		Alter 51-60 Jahre; A: 46.7%, B: 33.3%			zwischen den Studiengruppen in akutem- und verzögertem Erbrechen (p=0.798, p=0.779)  Zu 2. Akute Übelkeit: T0: A: 90.0%, B: 76.7%, T1: A: 56.7%, B: 73.3% (Prä-Post Vergleich A: p=0.002, B: p=1.000) Verzögerte Übelkeit: T0: A: 76.7%, B: 73.3%, T1: A: 53.3%, B: 73.3% (Prä-Post Vergleich A: p=0.016, B: p=1.000); kein signifikanter Unterschied zwischen den			Keine genaue Angabe zum Zeitpunkt der Einnahme des Ingwertees  Cth-Patienten und Patienten mit gemischter Therapie nicht getrennt ausgewertet  Keine systematische Erhebung der NW  Etwa die Hälfte aller Patienten hatte über die Studie weder akutes noch verzögertes Erbrechen und bis zu ein Drittel nie Übelkeit – sehr kleine Stichprobe in den Vergleichen, insbesondere zu Endpunkt 3	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>Studiengruppen in akuter und verzögerter Übelkeit (p=0.182, p=0.112)</p> <p>zu 3. Akute Übelkeit: A: Angabe keiner Übelkeit stieg zwischen T0 und T1 um 33%, keiner berichtete schwere Übelkeit (Prä-Post Vergleich p=0.0001); B: keine sign. Veränderung (Prä-Post Vergleich p=1.000); Verzögerte Übelkeit: A: signifikante Linderung zwischen T0-T1 (Prä-Post Vergleich p=0.0001); B:</p>			<p>Keine Korrektur für multiples Testen</p> <p>Keine Verblindung: Offenes Design kann zu Verzerrungen in der Einschätzung des Schweregrades der Übelkeit führen</p> <p>Keine Angaben zu Adhärenz der Patienten</p> <p>Unklar wann Erhebungen für „Posttest“ stattfand, da akute Symptome noch während der Einnahme (innerhalb der 5 Tage) hätten auftreten müssen</p> <p>Keine Differenzierung welche postchemo-</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>keine sign. Veränderung (Prä-Post Vergleich <math>p &gt; 0.05</math>); signifikanter Unterschied zwischen A und B für Schweregrad akuter (<math>p = 0.007</math>) und verzögerter Übelkeit (<math>p = 0.013</math>)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „The addition of ginger tea to routine antiemetic regimen in patients receiving chemotherapy effectively reduced the severity of nausea. However, there is no additional role for ginger in reducing the acute</p>			<p>Tage zur Auswertung der akuten und verzögerten Symptome herangezogen wurden</p> <p>Art der Zubereitung des Tees könnte Anteil an Gingerol beeinflussen, keine Angabe ob Informationen zur „korrekten“ Zubereitung gegeben wurden</p>	



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					and delayed phases of CINV.“				

Kadhim (2021): In dieser Studie wurden 60 Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen zufällig in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe erhielt für die ersten fünf Tage der Chemotherapie Ingwertee (1.5g) und Standardmedikamente gegen Übelkeit/Erbrechen, die andere Gruppe nur die Standardmedikamente gegen Übelkeit/Erbrechen. Die Einnahme des Ingwertees verringerte den Schweregrad akuter und verzögerter Übelkeit. Auf das Auftreten von akutem oder verzögertem Erbrechen sowie Übelkeit hatte die Einnahme des Ingwertees keinen Einfluss. Es wurden keine Nebenwirkungen der Ingwereinahme angegeben. Der Effekt könnte dadurch beeinflusst worden sein, dass die Teilnehmer wussten, ob sie Ingwer erhalten haben oder nicht. Die Studie hat ein offenes Design, dies bedeutet die Patienten wussten in welcher Gruppe sie sind. Da die Patienten selber Angaben über den Schweregrad ihrer Symptome gemacht haben, kann dies dazu führen, dass die Erwartung eines positiven Effektes in der Ingwergruppe die Ergebnisse verzerrt hat. Auch der Prozess der Einteilung kann nicht als völlig zufällig gewertet werden. Diese methodischen Probleme, zusammen mit fehlenden Informationen im Ablauf, schränken die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

### 11.4.5 Selen

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Laali et al. (2020): Effect of Selenium on	Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert	Kopf-Hals Tumore  RT (mind. 2/3 Mundhöhle), etwa die	<b>Arm A:</b> N= 42 2x 200 mcg Selenium Tabletten täglich	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Auftreten, Dauer und Schwere von oraler	Studienlänge nicht direkt gegeben, Interventionslänge 7 Wochen, Kaplan-Meier Kurve bis 12 Wochen	Keine Angabe zu NW/WW	Keine Finanzierung  Keine Angabe zu	PRO: Ethikvotum  Poweranalyse	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Incidence and Severity of Mucositis during Radiotherapy in Patients with Head and Neck Cancer, Oral Health Prev Dent 2020	2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: n=84  Ausgewertet: A Flowchart n=33, laut Autoren in den Resultaten n=37, B n=34  Attrition, Drop-out Flowchart: A: 9 (1 unzureichende Teilnahme und bekamen deshalb Intervention nicht, 4 Lost to follow up = 1 Unterbrochen Einnahme, 4 Unterbrochen	Hälfte in beiden Armen mit Cisplatin-Cth über 7 Wochen  Geschlecht (weiblich): A: 32,1%, B: 26,5%  Alter (MW, Range): A: 52.14,22-81; B: 54.74,18-81	(Anfang der RT bis Ende) plus Anwendung oraler Kochsalzlösung und Mundhygiene , Überprüfung Zahnstatus  <b>Arm B:</b> N= 42 Placebo, 2x täglich (Anfang der RT bis Ende) plus Anwendung oraler Kochsalzlösung und Mundhygiene , Überprüfung Zahnstatus	Mukositis (WHO: Grad 0-4, Wöchentliche Kontrolle des Mundstatus während der RT, danach monatlich durch Arzt und einen Autor)  Zusätzlich: Messung des Selenspiegels zur Baseline und Ende der RT, ohne signifikante Unterschied zum Ende der RT	Zu 1. Kein Unterschied zwischen den Gruppen im Auftreten (in Wochen MW±SD: A 1.61 ± 0.83 vs. B 1.70 ± 1.05, p=0.31), Dauer (in Tagen Grad 1-4: A 46.97±20.26 vs. B 50.44±17.56; p=0.27; Grad 3 oder 4: A 10.97±11.49 vs. B 14.00±13.67; p=0.34), Entwicklung schwerer oraler Mukositis (Grad 3 oder 4 A n=25 und B n=20 Patienten, Log-Rank p=0.78) oder kumulativer Inzidenz (A:		Interessenskonflikten	Selenspiegel am Anfang und Ende der Radiotherapie erhoben  Adherenz wird geprüft mit Selbstbericht  CONTRA: Keine Intent-To-Treat Analyse  Laut Autoren sind Charakteristika zur Baseline vergleichbar, jedoch keine Angabe von einer statistischen Analyse  Keine Erläuterung wie doppelte Verblindung gewährleistet wurde  Unklar wessen Baseline-Werte berichtet werden, hier werden für B augenscheinlich die 34	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	RT), B: 8 (4 unzureichende Teilnahme und bekam deshalb Intervention nicht, 4 im follow-up: unterbrochen RT)  Iran, Februar 2015-März 2017		Selenium: Webber Naturals, Coquitlam, BC, Canada, 200 mcg	(p=0.24), Grad der Neutropenie wurde überwacht, jedoch kein Unterschied in Cth Subgruppe	97.3%, B: 100%; p=0.79), sign. Unterschied für Inzidenz schwerer Mukositis zu Woche 3: A 9.8% vs. B 42%; p=0.017  Zusatz: Entwicklung von oraler Mukositis bei Patienten mit Selenspiegeln >65 mcg/l zur Baseline signifikant verzögert (p = 0.04, keine weitere Erläuterung gegeben)  Zusammenfassung der Autoren: „In conclusion, selenium supplementation			Patienten gegeben, die ausgewertet wurden; jedoch für A Charakteristika von 37 Patienten, obwohl am Ende (laut Flow Diagramm) nur 33 ausgewertet wurden  Unstimmigkeiten zwischen analysierten Patienten in A: laut Flow Diagramm n=33, laut Resultaten/ demographischen Angaben n=37; Drop- out in A nicht nachvollziehbar dargestellt  Kleine Stichprobe  Selenspiegel in A war nach Supplementation nicht signifikant höher als in B zudem stieg	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					at a dose of 400mcg per day during radiation has no effects on the selenium level or the incidence and severity of OM.”			<p>auch der Selenspiegel in B über die Studie an</p> <p>Analysen in den Ergebnissen sehr undurchsichtig, die meisten werden im Methodikteil nicht berichtet (post-hoc Analysen) und die Ergebnisse werden ohne unterstützende Tabelle oder Erläuterung der Analyse gegeben, womit sie schwer nachvollziehbar sind</p> <p>Zeitlinie der Studie schwer nachvollziehbar, da unklar ist, von wann die Werte zum „Ende der Studie“ sind, Intervention war nur 7 Wochen, jedoch wird</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
								die Kaplan-Meier Kurve bis Woche 12 gegeben	

Laali et al. (2020): In dieser Studie wurden 84 Patienten mit bereits bestehenden Kopf-Hals-Tumoren eingeschlossen. Diese Patienten wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe (37 Patienten) erhielt täglich 400 Mikrogramm Selen während die andere Gruppe (34 Patienten) Placebotabletten bekam. Beide Gruppen erhielten neben den Tabletten die reguläre kombinierte Radiochemotherapie. Untersucht wurde das Auftreten von Entzündungen der Mundschleimhaut, welche eine häufige Nebenwirkung der Radiochemotherapie darstellt. Dazu wurden am Anfang der Studie sowohl der Blutselenspiegel als auch der aktuelle Zustand der Mundschleimhäute erhoben. Während der Einnahme der Tabletten wurde wöchentlich die Mundhöhle untersucht und der Grad der Schleimhautentzündung eingeschätzt. Es konnte kein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, was das Auftreten von Mundschleimhautentzündungen betrifft. Auch konnten am Ende der Studie keine Unterschiede zwischen den Selenspiegeln der beiden Gruppen festgestellt werden. Die Studie hat insgesamt eine geringe Teilnehmeranzahl und die Anzahl der Patienten, die am Ende in die Analyse eingeschlossen wurden ist nicht nachvollziehbar dargestellt.

## 11.4.6 Vitamin D

### 11.4.6.1 Von unter Norm zu Normbereich (in Interventionsgruppe)

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Ng et al. (2019): Effect of	Multizentrisch doppelt verblindet	inoperables, lokal fortgeschrittenes oder	<b>Arm A:</b> N = 69 Vitamin D3 täglich,	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. PFS	T0: Baseline T1: nach Zyklus 4, etwa 8 Wochen	Folgende NW/WW (CTCAE)	Finanzierung/ Unterstützung:	PRO: Adhärenz mit Pillen Zählen und Tagebuch; hohe	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D <sub>3</sub> Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer The SUNSHINE Randomized	randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N = 139  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: n=139  Land: USA, Zeitraum: 03/2012 bis 11/2016	metastasiertes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums  Oxaliplatin (mFOLFOX6) plus Bevacizumab Cth  Geschlecht: 43 % weiblich  Alter (Median, IQR): in A 54 (47-65) und in B 56 (50-64) Jahre  Meisten Vitamin D Defizit zur Baseline (nur	Dosierung: Aufsattdosis von 8000 IE/Tag (2 Kapseln je 4000 IE/Tag) Vitamin D3 für Zyklus 1, gefolgt von 4000 IE/Tag für die nachfolgenden Zyklen Dauer: bis Fortschreiten der Krankheit, nicht tolerierbarer Toxizität oder Widerruf Einwilligung  <b>Arm B:</b> N = 70	<b>Sekund. Endpunkte</b> 2. ORR  3. OS  4. Post-Hoc Analysen  5. NW/WW	T2: nach Zyklus 8, etwa 16 Wochen T3: Ende Studie  Zu 1. Kein signifikanter Unterschied für medianes PFS: A (N = 49) 13.0 Monate (95% KI, 10.1 bis 14.7 Monate); B: (N = 62) 11.0 Monate (95% KI, 9.5 bis 14.0 Monate); Log-Rank p = 0.07; multivariable HR für PFS oder Tod betrug 0.64 (einseitiges 95 %-KI, 0 bis 0.90; p = 0.02)  Subgruppenanalyse für A: größere	wurden berichtet:  möglicherweise im Zusammenhang mit Vitamin D3 standen:  Hyperphosphatämie:  Arm A: N = 1, Arm B:  N = 0, Nierensteine: Arm A:  N = 0, Arm B: N = 1	Zuschüsse von: P50CA127003, R01CA205406, R01CA118553 vom National Institutes of Health, National Cancer Institute; Zusätzliche Mittel wurden vom Gloria Spivak Faculty Advancement Award, Friends of Dana-Farber Cancer Institute Award, Project P	Adhärenz mit median 98% Tabletten eingenommen in beiden Gruppen  Poweranalyse  Intention-To-Treat Analyse  Gruppen zur Baseline vergleichbar (jedoch keine p-Werte gegeben)  CONTRA: Sekundäre und Post-Hoc Analysen wurden nicht für multiples Testen korrigiert  Nicht angelegt, um Vorteil für Gesamtüberleben nachzuweisen	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Clinical Trial  Journal: JAMA RefID		9% hatten normale Werte)	Vitamin D3 in oraler Standarddos is täglich  Dosierung: 400 IE/Tag Vitamin D3 (1 400-IE- Kapsel plus 1 Placebo- Kapsel während Zyklus 1)  Dauer: siehe oben  Die mediane Nachbeobac htungszeit betrug 22.9 Monate (IQR, 11.8 – 34.5 Monate), auch nach Aufhören		Effekte auf PFS für Patienten mit niedrigeren BMI (p = 0.04), mehr Metastasen (p = 0.02) und KRAS- Wildtyp-Tumoren (p = 0.04)  Zu 2. N = 128 keine signifikanten Unterschiede zwischen A (58 %; 95 % KI 45 % – 70 %) und B (63 %; 95 % KI 50 % – 75 %), Mittlere Differenz -5 % (95 %-KI, -20 % bis 100 %); p = 0.27  Zu 3. keine signifikanten Unterschiede		Fund, Consano, Pharmavite LLC und Genentech bereitgestel lt; Pharmavite stellte die Vitamin-D3- und Placebo- Kapseln für die Studie zur Verfügung  Folgende Col (hier aufgeführt nur im Zusammenh ang mit Pharmavite) : Dr. Ng: Zuschüsse	(dafür wäre viel größere Stichprobengröße und Studiendauer erforderlich)  Vitamin-D3- Ergänzung und andere Nahrungsergänzun gsmittel wurden zum Zeitpunkt der ersten Krebsprogression nicht weiter überwacht und Daten über nachfolgende Therapien nicht routinemäßig erhoben, daher ist Art der Behandlung, die nach Ausscheiden von Patienten aus Studie getroffen wurden, und sich eventuell auf	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
			der Intervention wurden Patienten für OS weiter beobachtet		<p>zwischen A und B (Median, 24.3 Monate vs. 24.3 Monate; Log-Rank <math>p = 0.43</math>)</p> <p>Zu 4. Post-Hoc: PFS stratifiziert für ECOG Status zeigt sign. Unterschiede zwischen A und B (keine Richtung angegeben, <math>p=0.03</math>), keine Effekte für Adjustierung nach Erhebungszentrum oder Tumor Lokalisierung</p> <p>Zu 5. Folgende NW/WW (CTCAE) wurden berichtet:</p>		<p>von Pharmavite</p> <p>Die Geldgeber/Sponsoren hatten kein Mitspracherecht bei der Gestaltung und Durchführung der Studie, sowie bei Erfassung, Verwaltung, Analyse und Interpretation der Daten, Vorbereitung des Manuskripts; und Entscheidungen über Einreichung</p>	Gesamtüberlebensergebnisse auswirken könnten, nicht bekannt	



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>Neutropenie Arm A: N = 24 (35%), Arm B: N = 21 (31 %), Bluthochdruck Arm A: N = 9 (13%), Arm B: N = 11 (16 %), Durchfall: Arm A: N = 1 (1 %), Arm B: N = 8 (12 %)</p> <p>Info: Über den Lauf der Studie erreichten Patienten in Gruppe A Vitamin D Level im Normalbereich, während Patienten in B im Defizit verblieben.</p>		<p>des Manuskriptes</p> <p>Pharmavite und Genentech prüften und genehmigten das Manuskript</p>		

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					Zusammenfassung der Autoren: „Among patients with metastatic CRC, addition of high-dose vitaminD3, vs standard-dose vitaminD3, to standard chemotherapy resulted in a difference in median PFS that was not statistically significant, but with a significantly improved supportive hazard ratio.“				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

Ng et al. (2019): Die Studie schloss 139 Patienten ein. Zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, erhielt die Hälfte die Chemotherapie und zusätzlich Vitamin D3 in hoher Dosis und die andere Hälfte zusätzlich Vitamin D3 in Standarddosis. Ziel der Studie war es, der Frage nachzugehen, ob eine Hochdosis Vitamin D Therapie die Erfolge einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Darmkrebs verbessern und eine länger andauernde tumorfreie Zeit erzielt werden könnte. In Bezug auf die Zeit ohne Krankheitsfortschritt zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied. Die objektive Ansprechrate des Tumors und die Gesamtüberlebenszeit unterschieden sich ebenfalls nicht zwischen den Gruppen. In der Berechnung des Risikos für Versterben oder Krankheitsfortschritt der Patienten, zeigte sich ein Vorteil für die Gruppe mit hoher Dosierung. Die Studie weist einige Schwächen in der Statistik auf und es sollte beachtet werden, dass Die Autoren zahlreiche Interessenskonflikte haben und die Studie von einer Pharmaindustrie unterstützt wurde.

Johansson et al. (2021): Vitamin D Supplementati on and Disease -Free Survival in Stage II Melanoma: A Randomized Placebo Controlled Trial. nutrients	Multizentrisch  doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N = 114  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: n=104	reseziertes Melanom im Stadium II, ≤ 75 Jahre, hämatopoetische, hepatische und renale Funktionalität innerhalb Normbereich e  etwa 80% der Patienten hatten Vitamin D Defizit	<b>Arm A:</b> N = 52 Dosierung: 100.000 I.E. Vitamin D3 (in Ampullen) alle 50 Tage Dauer: 3 Jahre  <b>Arm B:</b> N = 52 Intervention: Placebo Dosierung: alle 50 Tage Dauer: 3 Jahre	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. DFS  Zusatz: 25OHD Anstieg und Breslow-Dicke	T0: Baseline T1: 1 Jahr  Zu 1. Nach Median 3 Jahren, kein Gruppenunterschied (p=0.93)  Zusatzanalysen: nach 12-monatiger Supplementierung hoch vs. Niedrige 25OHD Level: keine sign. Unterschiede (p = 0.16); nach Breslow-Dicke: Vorteil für < 3	Folgende NW/WW (mit CTCAE) wurden berichtet: bei 7 % der Teilnehmer UAW Grad 1-2, keine UAW Grad 3-4, keines der Ereignisse war mit 25OHD-Serumspiegeln oder mit Behandlung	Finanzierung: von Stiftung Umberto Veronesi unterstützt, teilweise vom italienischen Gesundheitsministerium mit Ricerca Corrente und 5 × 1000-Fonds unterstützt	PRO: Ethikvotum  Randomisierung mit Stratifizierung  Adhärenz durch Serum Konzentration geprüft  Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben  CONTRA: Weiterer Drop-Out über die Zeit, ohne Angaben im Flowchart	Level 2
---	--	---	---	---	--	---	---	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
RefID:;	Attrition, Dropout: n=1 Schwangerschaft, n=2 freiwilliger Ausstieg, n=1 Behandlung für Osteoporose, fehlende; n=6 fehlende Blutwerte  Land: Italien, Zeitraum: 05/2011 bis 01/2017	Geschlecht: 43 % weiblich  Alter Median (IQR): 50.5 Jahre (41.5 bis 59)	13 Nachsorgeuntersuchungen im 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28., 32., 36., 42., 48., 54. und 60. Monat		mm vs. $\geq 3$ mm ( $p = 0.04$ ). Nach Anpassung an Alter, Arm und 25OHD-Werte nach 12 Monaten betrug die HR für Teilnehmer mit Breslow-Score $< 3$ 0.26 (95 % KI: 0.08-0.90, $p = 0.033$ ) im Vergleich zur HR für Teilnehmer mit einem Breslow-Score $\geq 3$ ; nach 12 Monaten Intervention zeigten Patienten mit beiden Risikozuständen (Breslow-Score $\geq 3$ mm und niedrige 25OHD-Werte) ein signifikant geringeres	gszuteilung verbunden ( $p = 0.24$ )	Laut Angabe keine Col	Interventionslänge 3 Jahre, jedoch Zusatzanalysen zu DFS Analysen mit Supplementierung nach einem Jahr  Keine genaue Angabe der aufgetretenen Nebenwirkungen  Kein Bericht zur Poweranalyse, in der Diskussion wird jedoch berichtet, dass Studie „underpowered“ ist für primären Endpunkt  Fehlende wissenschaftliche Daten zum gewählten Dosisregime	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>krankheitsfreies Überleben (<math>p = 0.02</math>) im Vergleich zu Patienten mit anderen Zuständen; die HR für Rezidive betrug 4.81 (95 % KI: 1.44–16.09; <math>p = 0.011</math>) für Patienten mit Breslow-Score <math>\geq 3</math> mm und niedrigem 25OHD</p> <p>Zusatz: geringerer Anstieg in Patienten mit Breslow Dicke <math>&gt; 3</math>mm, nach Supplementierung für 1 Jahr</p> <p>Zusammenfassung der Autoren:</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					„Our results support the hypothesis that vitamin D has a role in cutaneous melanoma prognosis. Vitamin D supplementation at 100,000 IU/every 50 days for three years is safe and well tolerated in patients with grade II melanoma cancer.“				

Johannsson et al. (2021): In der Studie von wurden 104 Patienten mit operativ entfernten Melanomen eingeschlossen. Gleichmäßig und zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, erhielt die eine Hälfte alle 50 Tage 100.000 I.E. Vitamin D3 über 3 Jahre und die andere Hälfte ein Placebo. Untersucht wurde die Zeit bis zu einem Rückfall. Am Ende der Studie konnten diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. In weiteren Analysen konnten nur Vorteile gefunden werden für Patienten mit einer geringen Tumordicke allein und in Kombination mit einem hohen Serum Vitamin D Wert nach 12 Monaten Supplementierung. Unklar ist, warum die meisten berichteten Ergebnisse der Studie „nach 12 Monaten Supplementierung“ berechnet wurden, obwohl die Intervention über 3 Jahre stattfand.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Hajimohammadbrahim-Ketabforoushet al. (2019). Effect of Vitamin D Supplemention on Postcraniotomy Pain After Brain Tumor Surgery: A Randomized Clinical Trial	Prospektiv, monozentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 71 (Arm A: N = 35, Arm B: N = 36), Ausgewertet: N = 60 Land: Iran, 2017-2018	Patienten mit Gehirntumor und Serum-25 (OH) Vitamin D $\leq 20$ ng/dL TumorgroÙe (Mittelwert (SD), cm): Arm A: 4.1 (1.6), Arm B: 4.6 (1.7) 50% weiblich; Alter: Mittelwert (SD) = 46.25 (15.25) OP	<b>Arm A:</b> N = 30, Vitamin D + OP Vitamin D3, intramuskuläre Injektion, 300,000 IU 2-14 Tage vor der OP (im Mittel 5 Tage davor) <b>Arm B:</b> N = 30, OP	T0: Prä-OP, T1-T3: Tag 1-3 post-OP, T4: Tag 5 post-OP <b>Primärer Endpunkt</b> 1. Intensität postoperativer Schmerz (erhoben mit VAS, 0-10) 2. Schmerzmittelgebrauch post-OP	Zu 1.: Median (Interquartilsabstand) Arm A: T1: 3 (5), T2: 3 (5), T3 (1(3), Arm B: T1: 5 (7), T2: 2 (5), T3 (1(3). Arm A vs. B: ns  Weiter Berechnungen (z.B. Regressionsanalyse) auch alle ns.  Zu 2.: Median (IQR) <u>Apotel (g)</u> Arm A: T1: 1 (1), T2: 0 (1.75), T3: 0 (1); Arm B: T1-T3: 0 (1); Arm A vs. B: ns  <b>Zusammenfassung der Autoren:</b>	Keine Angaben zu NW/WW von Vitamin D	Keine Angaben zu Col  Finanzierung: Finanziell unterstützt durch Schahid-Beheshti-Universität für Medizinische Wissenschaften und Gesundheitsdienste, Teheran	<b>PRO</b> Ethikvotum; Prä-/Post-Spiegelkontrolle von Vitamin D (25 (OH) D-Level, Mittelwert (SD): Arm A: T0: 15.9 (3.8), T4: 22.5 (4.3), Arm B: T0:14.5 (3.6), T4: 13.7 (3.8); A vs. B: p < 0.001)  <b>CONTRA</b> Keine Poweranalyse Unklare Verblindung deskriptiv Unterschiede hinsichtlich Tumorpathologie Unklare Randomisierung Unzureichende Beschreibung der Interventionen in Arm A und B Unklare Berechnungen (z.B.	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					On the basis of the study results, one half of our patients reported moderate-to-severe pain scores on the first day after surgery. The pain in the study group was insignificantly less than that in the control group, but it seems that chronic high level of vitamin D may lead to promising results.			keine Angaben der Kontrollvariablen im Modell) Schlechte Berichtqualität	

Hajimohammedbrahim-Ketabforoush et al. (2019): Diese Studie untersuchte bei 60 Patienten mit Gehirntumoren und zu niedrigem Vitamin D Spiegel die Wirkung von hochdosiertem Vitamin D3 vor der Tumoroperation auf die subjektive Schmerzwahrnehmung und den Schmerzmittelgebrauch nach der Operation. Jeweils 3 Tage nach der Operation zeigten sich zwischen Patienten, die 2-14 Tage vor der Operation 300,000 IU injiziert bekamen und den Kontrollpatienten keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich subjektiver Schmerzwahrnehmung und Schmerzmittelgebrauch. An dieser Studie lassen sich zahlreiche



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--------------------------------------	-----------------------	-----------------	--------------------------	------------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Kritikpunkte nennen, z.B. bedeutsame Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm zum Beginn der Studie, unzureichende Beschreibungen der Interventionen in Interventions- und Kontrollarm, sowie unklare Berechnungen.

Brown et al. (2019). Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplement on Body Composition among Patients with Advanced or Metastatic	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet Randomisiert 2 Arme Eingeschlossene Teilnehmer: N = 139 (Arm A: N = 69, Arm B: N = 70) Ausgewertete Teilnehmer: N = 105 Land: USA, 2012-2016	Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Kolons oder Rektums EOGC: 0-1 Geschlecht: 44% weiblich Alter (Median (IQR)): Arm A: 54.2 (46.8-65.3), Arm B: 55.5 (49.2-64.7) CTX (mFOLFOX6 Regime +	<b>Arm A:</b> N = 50, Hochdosiertes Vitamin D3 + CTX Vitamin D3, oral, Dosis: 1. CTX Zyklus: 8000 IU/Tag (2x 4000 IU), Zyklen 2-8: 4000 IU/Tag <b>Arm B:</b> N = 55 Standard-Dosis Vit. D3 + CTX Vitamin D3, oral, Dosis: 1. CTX Zyklus: 400 IU/Tag (1x	T0: vor der Intervention, T1: Woche 16 (nach 8 CTX-Zyklen) <b>Primärer Endpunkt</b> 1. Körperkomposition (Skelettmuskulatur und Fettgewebe) 2. Körperzusammensetzung als Mediator	Zu 1.: jeweils mittlere Veränderung Arm A - B [95% KI] <u>Gewicht (kg):</u> -0.7 [-3.5, 2.0], p = 0.61, <u>BMI (kg/m<sup>2</sup>):</u> -0.2 [1.2, 0.7]; p = 0.63 <u>Muskelbereich (cm<sup>2</sup>):</u> -1.7 [-9.6, 6.3], p = 0.68 <u>Muskelschwächung (HU):</u> -0.4 [-4.2, 3.2], p = 0.81 <u>Viszerales Fettgewebe (cm<sup>2</sup>):</u> -7.5 [-24.5, 9.6], p = 0.39] <u>Subkutanes Fettgewebe</u>	Keine Angabe von NW/WW	Finanzierung: s. Ng et al. (2019)  Col: Dr. Brown: Zuschüsse von <i>National Institutes of Health the American Institute for Cancer Research</i> und Susan G. Komen Foundation.  Dr. Nimeiri. angestellt bei <i>AbbVie</i> . Restliche Col: s. Ng et al. (2019)	<b>PRO</b> Ethikvotum Studienprotokoll Verblindung Randomisierung Prä-/Post-Spiegelkontrolle von Vitamin D (durchschnittlicher Anstieg 25 (OH) D-Level über 1. 8 CTX-Zyklen in Arm A vs. Arm B: mittlere Differenz 20.0 ng/mL; [95% KI: 14.7, 25.2]; p < 0.001)  Hohe Therapietreue hinsichtlich Vitamin D <sub>3</sub> ; Median: 98% Intention-to-treat Analyse <b>CONTRA</b>	Level 2
--	---	---	--	---	--	------------------------	---	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Colorectal Cancer: A Randomized Trial  <b>Weitere Analyse der Studie Ng et al. (2019)</b>		bevacizumab, alle 2 Wochen)	400 IU + 1x Placebo), restliche Zyklen 2-8: weiterhin 400 IU/Tag	hinsichtlich PFS	<u>(cm<sup>2</sup>)</u> : -8.3 [35.5, 18.9], p = 0.55 Sensitivitätsanalysen: analoge Ergebnisse (z.B. ohne Imputation)  Korrelation zw. Veränderung Plasma (OH) D Konzentration und Körpermaßen: jeweils ns  Zu 2: Arm A geringeres Risiko für Krankheitsprogression oder Tod als B (HR: 0.67 [95% KI 0.42, 1.07] (Median Follow-up: 22.9 Monate (IQR 11.8-34.5)			Keine Angabe von p-Werten zu Baselineunterschieden	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					<p>Änderung in Körperzusammensetzung keine sign. Mediatoren innerhalb 8 CTX-Zyklen (Jeweils HR [95% KI]: <u>Gewicht</u>: 0.69 [0.40, 1.18], <u>BMI</u>: 0.69 [0.40, 1.17], <u>Muskelbereich</u>: 0.62 [0.35, 1.11], <u>Muskelschwächung</u>: 0.73 [0.42, 1.25]), <u>Viszerales Fettgewebe</u>: 0.77 [0.44, 1.36], <u>Subkutanes Fettgewebe</u>: 0.76; [0.44, 1.33]</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren:</b></p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					Among patients with advanced or metastatic colorectal cancer, the addition of high-dose vitamin D3, vs standard-dose vitamin D3, to standard chemotherapy did not result in any differences in body composition. The findings from this exploratory study indicate that the benefits of vitamin D3 on reducing cancer progression and death are unlikely to be mediated by changes in body composition.				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

Brown et al. (2020). Bei dieser Studie handelt es sich um eine weitere Analyse zu der Studie von Ng et al (2019). Insgesamt wurden 105 Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenomkarzinomen eingeschlossen, wobei die Interventionsgruppe während der Chemotherapie täglich hochdosiertes Vitamin D3 (1. Zyklus: 8000 IU, Zyklus 2-8: 4000 IU) und die Kontrollgruppe täglich nur eine Standarddosis Vitamin D3 (Zyklus 1-8: 400 IU) erhielt. Ziel der Studie war es, die Wirkung des hochdosierten Vitamin D3 auf wichtige Körpermaße wie den Aufbau der Skelettmuskulatur und das Fettgewebe nach dem 8. Chemotherapiezyklus zu untersuchen. Zudem vermuteten die Autoren, dass der positive Zusammenhang zwischen hochdosierten Vitamin D3 auf das progressionsfreie Überleben durch eine potenzielle positive Wirkung von hochdosiertem Vitamin D3 auf diese Körpermaße erklärt werden kann. In den Ergebnissen zeigten sich jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm hinsichtlich Körpergewichts, BMI, Muskelbereich, Muskelschwächung und Fettgewebe. Positiv an dieser Studie war die u.a. die Verblindung, die Überprüfung des Vitamin D-Spiegels vor und nach der Behandlung und die hohe Therapietreue der Teilnehmer. Es war jedoch unklar, ob die beiden Gruppen zu Beginn der Behandlung vergleichbar waren, weil die Unterschiede nicht getestet wurden.

Frankling et al. (2021) : 'Palliative-D' - Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double	Multizentrisch  doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n=244  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer ITT	Fortgeschrittener Krebs, palliative Versorgung ohne Ziel der Heilung, etwa 1/3 keine aktive Behandlung; ansonsten Cth, Hormontherapie, zielgerichtete Therapie	<b>Arm A:</b> N= 121 4000 IU Vitamin D3/Tag für 12 Wochen (Detremin: Öl Tropfen)  <b>Arm B:</b> N= 123 Placebo für 12 Wochen	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Schmerz in mittlerer Veränderung der Opioid Dosis (adjustiert für Baselinewerte in allen Analysen und in adjustierten Modellen für Alter,	T0: Baseline T1: nach 4 Wochen T2: nach 8 Wochen T3: nach 12 Wochen  Zu 1. ITT: keine Gruppenunterschiede (Beta Koeffizient -0.60; 95% KI -1.21; 0.02; p = 0.06), auch nicht nach Adjustierung	Folgende NW/WW wurden berichtet: 1 Fall von Nierenversagen in B, je n=2 in A und B milde Hyperkalzämie, Gastrointestinale Symptome (milde Diarrhöe,	Laut Angabe keine Col  Grant des Stockholm County Council (SLL20160036 and SLL20180320), Swedish Cancer Society (CAN 2017/233 and	PRO: Ethikvotum  Sehr ausführliche Beschreibungen in Supplements  Poweranalyse  Kontrolle für Intra-Personen Korrelation  Vergleichbarkeit der Gruppen sowohl als ITT als auch PP Stichprobe	Level 2
--	---	--	--	--	---	---	---	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial. Journal RefID	n=244, PP n=150 (A n=67, B n=83); ITT für Endpunkt 1, PP für Endpunkt 2, 3 und 4  Attrition, Dropout n=94, zumeist Tod durch Krebserkrankung  Schweden, November 2017 und Juni 2020	Vitamin D Defizit (25-hydroxyvitamin D < 50 nmol/L), alle Patienten hatten ein nachgewiesenes Vitamin D Defizit  Geschlecht weiblich: 51%  Alter (Median, IQR): 68 (61-75) Jahre		Sex, Behandlung, Baseline Vitamin D und Kolektomie)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. Infektion in Tagen mit Antibiotika zu T3  3. Fatigue mit „Müdigkeitsfrage“ im ESAS und Frage 11 vom EORTC QLQ-C15-PAL zu T3	PP: Sign. geringere mittlere Erhöhung der Dosis in A im Vergleich zu B (Beta Koeffizient -0.56; 95% KI -1.07; -0.05; p = 0.03, bedeutet 0.56 µg weniger Fentanyl/h pro Woche in A)  Zu 2. PP: Keine Gruppenunterschiede  Zu 3. PP zu T3: sign. geringer in A im Vergleich zu B (-1.1 Punkte; p < 0.01) mit ESAS, jedoch nicht mit EORTC QLQ-C15-PAL	Übelkeit und Bauchschmerzen) A n=2 und B n=1, erhöhte Kreatinlevel A n=1, Kurzatmigkeit B n=1; keine Angabe ob diese interventionsassoziiert sind	CAN2018/316), Stockholms Sjukhems Jubileumsfond, ASIH Stockholm Södra and ASIH Stockholm Norr. “The funders of this trial took no part in study design, data collection, data interpretation, writing or reviewing of the manuscript.”	Spiegelmessungen  Testung der Compliance  CONTRA: 4 Änderungen zu Original Design  Nur Gastrointestinaltrakt-Symptome, ein Anstieg des Kreatininspiegels, Hyperkalzämie und Nierenversagen mussten laut Protokoll als NW angegeben werden  Fatigue und QoL nur erhoben durch jeweils 2 Fragen  Laut Poweranalyse 10 Patienten zu wenig	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
				<p>4. QoL mit „QoL-Frage des ESAS und Frage 15 im EORTC QLQ-C15-PAL zu T3</p> <p>Zusatz: Post-Hoc Überlebensanalyse</p> <p>Info: In A mittlere 25-OHD-Wert signifikant von 36 (11) nmol/L auf 81 (26) nmol/L erhöht (<math>p &lt; 0.001</math>), in B stabil geblieben</p>	<p>Zu 4. PP: Keine Gruppenunterschiede</p> <p>Zusatz: Post-Hoc Überlebensanalyse: kein Unterschied im Überleben zwischen Gruppen zu T1 (<math>p = 0.36</math>), T2 (<math>p = 0.09</math>) oder T3 (<math>p = 0.08</math>)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „In conclusion, correction of vitamin D deficiency in cancer patients admitted to palliative care is safe, well-tolerated and may have a positive effect on</p>			<p>Höherer Drop-Out in A im Vergleich zu B zwischen T1 und T2 (<math>p=0.02</math>) durch nicht mehr weiter teilnehmen wollen, insgesamt leicht mehr Drop-Out bis zum Ende der Studie in A (45% vs. 33%); Personen im Drop-Out hatten höhere Opioid Werte zur Baseline</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
					opioid use and fatigue, but only in those with a survival time more than 12 weeks.“				

Frankling et al. (2021): In der Studie wurden 244 Patienten zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patienten litten unter fortgeschrittenem Krebs und befanden sich in palliativer Versorgung. Die eine Gruppe erhielt täglich 4000 IU Vitamin D3 für 12 Wochen und die andere Gruppe ein Placebo. Erhoben wurde die Veränderung der Opioiddosis, Fatigue, Lebensqualität und Menge der Antibiotika. Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen, so zeigten sich keine Unterschiede für die mittlere Opioiddosis. Wurden jedoch nur die Personen eingeschlossen, die die 12 Wochen abgeschlossen hatten (150), so zeigte sich ein Vorteil für die Vitamin D Gruppe, mit niedrigeren Opioiddosen. Berechnet mit den 150 Patienten zeigten sich keine Unterschiede für Lebensqualität oder Menge der Antibiotika. Es zeigten sich jedoch geringere Fatigüewerte in der Vitamin D Gruppe. Die Studie zeichnet sich durch eine sehr detaillierte Berichterstattung aus. Aus methodischer Sicht ist die Analyse mit allen Patienten die zu Beginn in der Studie aufgenommen wurden die aussagekräftigere, da diese weniger durch Verzerrungen beeinflusst wird. Betrachtet man nur diese Ergebnisse, so gibt die Studie keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit von Vitamin D auf den Bedarf an Opioiden.

**11.4.6.2 Von Normalbereich zu Normalbereich**

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
Akiba et al. (2018):	Monozentrisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzi	Arm A: n = 77 Dosierung:	Prim. Endpunkte	Zu 1. Rückfall n = 40 (28%); kein sign.	Laut Autoren keine NW	Laut Angabe keine Col.	PRO: Ethikvotum	Level 2



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Vitamin D Supplementation and Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. AACR Journals	doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: n = 155  Ausgewertete Teilnehmer: n=144  Drop-Out/Attrition: Follow-up A n=5, B n=6  Land: Japan, Studienzeitraum: August 2009 - November 2014	nom (IA bis IIIA, wobei 90 % bzw. 81 % IA bis IIB und Adenokarzinom), operativ tumorreseziert  Vitamin D Defizit zur Baseline  Teilweise Cth, keine genauen Angaben  Geschlecht: 25% weiblich Alter MW±SD: 68±9 Jahre	1.200 IU/Tag (entspricht 2 Kapseln), 12 Monate  <b>Arm B:</b> n = 78 Placebo, 12 Monate  Patienten beider Gruppen wurden ambulant periodisch (1-3 Monate) durch Gespräche, körperliche Untersuchungen, Thoraxröntgen, CT und andere Untersuchungen	1. 5-Jahres RFS  <b>Sekund. Endpunkte</b> 2. 5-Jahres OS  Median Follow-up: 3.3 Jahre	Unterschied zwischen A: 65 % und B: 57 % (HR 1.15; 95 % KI, 0.64-2.05; p=0.64)  <b>Zu 2.</b> Tod: n = 24 (17%), kein sign. Unterschied zwischen A: 76 % und B: 78 % (HR 1.22; 95 %-KI 0.54-2.79; p=0.63)  Zusammenfassung der Autoren: „In patients with NSCLC, vitamin D supplementation may improve survival of patients with early stage lung adenocarcinoma“	(gleichbleibend viele Fälle von Harnsteinen, Hyperkalzämie und anderen NW)		Gruppenvergleichbar zur Baseline  doppelte Verblindung  Poweranalyse mit geplanter Interim Analyse  Intention-to-Treat Analyse für OS  Messung des Vitamin D Spiegels, mit sign. Erhöhung in A (21 zu 39ng/ml; p=0.0001)  CONTRA: Flowchart: B n=78, dort wurde notiert n=78 erhielten Intervention	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
			gen nach Bedarf untersucht und zudem nach ihrer Compliance befragt  Nachbeobachtung bis zu acht Jahre		with lower 25(OH)D levels.”			(Placebo), jedoch n=8 erhielten es nicht.  Aufgrund fehlender Wirksamkeit auf RFS bei Interim-Analyse wurde Rekrutierung gestoppt, so dass weder die vorher kalkulierte, noch neu kalkulierte Probandenzahl erreicht wurde  Keine Angabe der Probandenzahl pro Gruppe für niedriges oder hohes 25(OH)D Level  Niedrige Probandenzahl für	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
								Subgruppenanalysen	

Antunac et al. (2018): In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) mit alleiniger Standard-Chemotherapie und der Standard-Chemotherapie in Kombination mit Cholecalciferol 2000 IE täglich verglichen. Alle bis auf einen Patienten hatten ein Vitamin D Defizit. Die Ergebnisse nach 46 Monaten zeigten, dass 2.000 IE Vitamin D täglich keinen Einfluss auf das Überleben ohne Voranschreiten der Krankheit oder das allgemeine Überleben hatte. Die Studie hat eine kleine Stichprobengröße und die Einnahme des Vitamin D schien nicht immer dem Protokoll zu entsprechen. Insgesamt geben die Autoren sehr oberflächliche Beschreibungen in der Studie, insbesondere bei der Präsentation der Ergebnisse.

Raoufnejad et al. (2019): Oral calcitriol in hematopoietic recovery and survival after autologous stem cell transpl	Monozentrisch  doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N = 80  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: n=80	Hodgkin Lymphom-, Non-Hodgkin Lymphom- und multiple Myelome HSCT mit autologem peripherem Blut, in vollständiger Remission der Krankheit und des Knochenmarks	<b>Arm A:</b> N = 40 Calcitriol, 0,25 µg, 3 x tgl. von Transplantat ion bis 30. Tag  <b>Arm B:</b> N = 40 Placebo, 3 x tgl. von Transplantat ion bis 30. Tag	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. RFS  2. OS  <b>Sek. Endpunkte</b> : 3.Inzidenz orale Mukositis (OM), Dauer und Schweregrad (WHO-Skala, tägliche	Zu 1. Rückfall A: 8 / 40, B 18/40; zweijährige RFS in A (77.0 %, SE = 7.0%) signifikant höher als in B (59.0 %, SE = 8.0 %); p=0.03  Zu 2. Todesfälle durch Rückfall der Primären Erkrankung in A 6/40 (Ausnahme: 4 vor Entlassung aufgrund von HSCT-	Mit unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) Inzidenz, Kausalität (WHO-UMC-System), Schweregrad (Hartwig-Siegel-Skala) und Schweregrad	Laut Angabe keine Col  Bildungsstipendium für Forscher des Forschungszentrums für Hämatologie-Onkologie und Stammzelltransplantation, Shariati-Krankenhau	PRO: Ethikvotum  Poweranalyse  Intent-To-Treat Analyse  CONTRA: Heterogenität (bezogen auf HL, NHL, and MM)  Angabe einer Randomisierung jedoch wird dann berichtet „KR enrolled the	Level 2
---	---	---	--	---	---	--	---	--	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
antation: a randomized clinical trial. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences RefID	Attrition, Dropout: A n=4 verstorben, B n=2 fehlende Compliance  Land: Iran, Zeitraum: 05/2015 bis 06/2018	Geschlecht weiblich: 65 %  Alter MW±SD): A: 47.53 ± 13.49, B: 46.93 ± 14.39	mediane Nachbeobachtungszeit der Überlebenden: Arm A: 29.34 (3.34 bis 36.46) Monate Arm B: 29.05 (7.67 bis 35.97) Monate  Baseline Serum Level of 1,25-(OH) <sub>2</sub> -D: A 38.02 ± 17.83 pg/ml und B 32.65 ± 14.76 pg/ml	Untersuchung)  4. Auftreten und Dauer von Fieber (orale Temperatur ≥ 38,3 °C)  5. Dauer einer schweren Neutropenie (ANC < 0,5 × 10 <sup>3</sup> /μl)  6. Dauer des Krankenhausaufenthalts (Transplantation bis	Komplikationen); in B: 5/40; Zwei-Jahres-OS: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (A 87.0 %, SE = 5.0 %; B: 92.0 %, SE = 4.0 %; p=0.72)  Zu 3. Keine Unterschiede für Auftreten (A: 60 %; B: 67.5 %; p = 0.49), Mittlere Dauer in Tagen (A: 10.17 ± 5.20; B: 7.85 ± 3.54; p=0.07), Inzidenz Grad 3-4 (A: 10.0 %; B: 17.5 %; p=0.33), Mittlere Dauer Grad 3-4 in Tagen (A: 9.25 ± 6.08; B: 5.67 ± 1.63; p = 0.33)	ad (FDA-Kriterien)  Folgende NW/WW wurden berichtet: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen: Hyperphosphatämie: Arm A: 27.5 % Bei 20 % möglicherweise, bei 7.5 % unwahrscheinlich im Zusammenhang mit Arzneimittel	sder University of Medical Sciences, Teheran, Iran	participants and assigned them to interventions.“  Keine Kontrolle für multiples Testen  Keine Informationen über Test auf Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn gab	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
				Entlassung) 7. Antiinfektiva (ATC-Klassifikation: J) zusätzlich zur üblichen Behandlung 8. Dauer der gesamten parenteralen Ernährung Zusatz: Serum Level 1,25-(OH) <sub>2</sub> -D	oder Schweregrad (p=0.88). Zu 4. Keine Unterschiede für Auftreten von Fieber: A: 87.5 %, B: 92.5 %; p=0.71; Oder Mittlere Fieberdauer (Tage): A: 3.54 ± 3.53, B: 2.49 ± 2.23; p=0.13 Zu 5. Keine Unterschiede für Mittlere Dauer der schweren Neutropenie (Tage): A: 8.78 ± 3.18, B: 8.35 ± 3.31; p=0.60 Zu 6. Keine Unterschiede für	Arm B: 30 % P = 0.80; Hyperkalzämie: Arm A: 2.5 % Arm B: 2.5 %; Alle gemeldeten UAW waren „nicht schwerwiegend“ und „leichter Grad 1“, mit Ausnahme 2.5 % der Patienten Arm A und 7.5 % der Patienten Arm B, die als „leichte Stufe 2“			

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>Mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage): A: <math>16.31 \pm 7.17</math>; B: <math>15.25 \pm 3.50</math>, <math>p=0.41</math></p> <p>Zu 7. Keine Unterschiede für Mittlere Anzahl an Antiinfektiva zusätzlich zur üblichen Behandlung (n): A: <math>2.63 \pm 1.72</math>; B: <math>3.03 \pm 1.25</math>; <math>p=0.24</math></p> <p>Zu 8. Keine Unterschiede für Mediane Dauer der TPN (Tag): Arm A: 0.0 (0.0 – 8.0); Arm B: 0.0</p>	<p>eingestuft wurden (Intervention vorübergehend für einige Dosen ausgesetzt, um Serum-Kalzium und -Phosphor erfolgreich zu senken)</p>			

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>(0.0 - 3.0); p=0.58</p> <p>Info: sign. Steigerung des Vitamin D Spiegels in A im Vergleich zu B (p=0.005) nach 15 (48.39 ± 19.78 pg/ml vs. 31.06 ± 22.92 pg/ml) und 30 Tagen (59.51 ± 24.83 pg/ml vs. 39.60 ± 23.11 pg/ml)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „Calcitriol 0.25 µg capsule three times daily, from day of transplantation up to one month, is an effective</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					and safe option for early ALC recovery and better RFS after autologous HSCT. However, the OM and OS were not improved by calcitriol in our trial.”				

Raoufinejad et al. (2019): Die Studie schloss 80 Patienten mit Hodgkin Lymphom, Non Hodgkin Lymphom und multiple Myelom, die auf eine Stammzelltransplantation mit autologem peripherem Blut warten, ein. Zufällig eingeteilt erhielt die eine Hälfte in den 30 Tagen nach dem Eingriff 3x täglich 0,25 µg Calcitriol und die andere Hälfte ein Placebo. Erhoben wurden verschiedene immunologische Werte, Auftreten und Länge von Mukositis, sowie rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die Studie zeigt keine Verbesserung der Mukositis durch Calcitriol, jedoch eine Verbesserung des Zweijahresüberlebens ohne Krankheitsfortschritt. Das Gesamtüberleben wurde nicht durch die Intervention beeinflusst.

Niravath et al. (2019): Randomized controlled trial of high-dose versus	Multizentrisch offen randomisiert 2 Arme	Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Brustkrebs (Stadium I-III), die mit adjuvanter Therapie mit	<b>Arm A:</b> N = 46 Intervention: hochdosisiertes Vitamin D3 Dosierung: 50.000 IU 1x wöchentlich	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. AIA mit HAQ-II (inkl. VAS) und deskriptive Griffstärke Messung	T0: Baseline T1: 12 Wochen T2: 52 Wochen  Zu 1. T1: kein sign. Unterschied für AIA-Entwicklung A: 54 % (35 Pat. hatten	Folgende NW/WW wurden berichtet: Eine Patientin in Arm A brach Behandlung nach 12	Folgende Col: Dr. Nangia: hatte Beraterrolle bei Puma, erhielt finanzielle Unterstützung von	PRO: Ethikvotum  Intention To Treat Analyse  Adhärenz mit Pillenzählen kontrolliert	Level 2
---	---	---	---	--	--	--	---	--	---------



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. Breast Cancer Research and Treatment RefID	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N = 93  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer Endpunkte: N = 93; Anzahl ausgewerteter Teilnehmer Sicherheit: N = 87  Drop-Out n=6, da Behandlung nicht gestartet, vor T2 n=10 jeweils 5 in beiden Armen (n=7 zogen Einverständnis zurück, n=2 nicht geeignet für Studie, n=1 fehlende Compliance),	Aromatasehemmern beginnen, postmenopausal (> 60 Jahre,  Vitamin D Level 24.2 und 21.7 ng/mL zur Baseline  43% Cth (davon 95% Taxanbasiert), 86% BMI>25  Geschlecht: 100 % weiblich  Alter (MW, Range): 64, 44–82 Jahre	Dauer: 12 Wochen, dann: Erhaltungsdosis 2000 IU tgl. für 40 Wochen  <b>Arm B:</b> N = 47 Intervention: Vitamin D3 in Standarddosis Dosierung: 800 IU 1x tgl. Dauer: 52 Wochen  Alle Frauen beider Studienarme erhielten außerdem täglich 600 mg	<b>Sek. Endpunkte</b> : 2. Compliance mit AI-Therapie  3. Korrelation niedriger Vitamin-D-Ausgangswerte mit Entwicklung AIA	Fragebogen ausgefüllt), B: 57 % (32 Pat. hatten Fragebogen ausgefüllt)  T2: kein sign. Unterschied für AIA-Entwicklung Arm A: 63 % (21 Pat. hatten Fragebogen ausgefüllt), Arm B: 55 % (26 Pat. hatten Fragebogen ausgefüllt); p = 0.4487  Griffstärke: Patienten die AIA entwickelten Abnahme um 1,3mm Hg, bei jenen ohne Abnahme um 3,5mm Hg (p=0.37)	Wochen wegen Nierensteinen ab; Eine Pat. in Arm B entwickelt eine Grad-1-Hyperkalzämie; 12 UAW 3. Grades (8 in Arm A, 4 in Arm B), wurden als nicht im Zusammenhang mit Studienmedikation stehend erachtet	Paxman Coolers; Dr. Ademuyiwa: hatte beratende Funktion bei Immunomedics, AstraZeneca, Jounce, Eisai und Best Doctors, sie erhielt Fördermittel von Pfizer, Abbvie, Seattle Genetics, Immunomedics und Polyphor; Dr. Ellis: hatte Beraterrolle bei	Poweranalyse  Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline  CONTRA: Stichprobe zu klein in Anbetracht der Poweranalyse (etwa Hälfte); Vorzeitiger Abbruch der Rekrutierung der Studie, da kein Effekt gefunden werden konnte zu T1  Keine Verblindung  Patienten die nach 12 Wochen HAQ-II nicht ausfüllten wurde interpretiert als	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	nach T2 n=1 Nierensteine  Land: USA, Zeitraum: 02 / 2014 bis 07 / 2017		Kalziumkarbonat  regelmäßige Untersuchungen Serumkalziums und 25-Hydroxyvitamin D		Zu 2. Nachbeobachtung nur bei 6 Pat. in A und 8 Pat. in B zu allen Zeitpunkten mgl.: Compliance A: 98.1 % und B: 96.5 % der AI-Tabletten eingenommen  Zu 3. Anstieg und Wert zu T1 sign. höher in A (p's=0.0001); keine Korrelation zwischen Ausgangsvitamin-D-Spiegel und späteren Entwicklung von AIA, Vitamin-D-Spiegel nach 12 Wochen nicht prädiktiv für Entwicklung AIA		NanoString, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Abbvie, Sermonix und Puma, er ist Aktieninhaber von Bioclassifier mit Lizenzeinnahmen von Prosigna/NanoString; Dr. Osborne: hatte Beraterrolle bei Puma, AstraZeneca und Genentech, Aktienbesitz an GENETEX; und	haben sie AIA entwickelt  Für Compliance waren zu wenig vollständige Datensätze vorhanden, um Analysen zu machen, somit auch allgemeine Compliance unklar	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					Zusammenfassung der Autoren: „Although vitamin D levels were increased in the high-dose arm, there was no significant signal for benefit of high-dose vitamin D supplementation for AIA prevention in this unblinded trial. This study, along with several others, implies that vitamin D likely does not play a significant role in AIA for the majority of patients.“		Finanzierung von Puma; Dr. Rimawi: war als Berater bei MacroGenics, Daiichi und Novartis tätig, er hat finanzielle Unterstützung von Novartis und Pfizer erhalten; Dr. Ma: hatte beratende Funktion bei Pfizer, Novartis und Lilly, sie hat Fördergelder von Eisai, Puma und		

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
							Pfizer erhalten		

Niravath et al. (2019): In der Studie wurden 93 Patienten mit Brustkrebs eingeschlossen, die einer Aromatasehemmer-Therapie unterzogen wurden. Zufällig in 2 Gruppen eingeteilt erhielt etwa die Hälfte der Patientinnen hochdosiert Vitamin D3, während die andere Gruppe eine Standarddosis erhielt. Erhoben wurden Symptome eines Arthralgiesyndroms (vorwiegend Gelenkschmerzen). Nach 12 und 52 Wochen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Aufgrund des Fehlens des Effektes nach 12 Wochen wurden keine weiteren Patienten rekrutiert, was in Anbetracht vorheriger Studien in dem Bereich zu einer zu kleinen Stichprobe führt. Die Studie hat zudem viele fehlende Daten von Patienten, da diese nicht zu jedem Zeitpunkt die Fragebögen ausgefüllt haben.

Urashima (2019) : Effect of Vitamin D Supplementati on on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract	Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 417, Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 417,	Krebserkrankungen des Verdauungstrakts, I-III, größtenteils Adenokarzinom; Speiseröhrenkrebs 10%; Magenkrebs 42%; kolorektales Karzinom 48%  Post-OP A 35%, B 36% Cth	<b>Arm A:</b> N= 251 2000 IU/Tag, Start 2-4 Wochen nach OP bis Ende der Studie  <b>Arm B:</b> N= 166 Placebo	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Rückfallfreies Überleben (RFS) 2. Gesamtüberleben (OS, Tod jeglicher Ursache)  <b>Sekund. Endpunkte</b> 3. Subgruppenanalyse	Check-up monatlich für die ersten 6 Monate, alle 2 Monate für die nächsten 6 Monate, alle 3 Monate danach bis zu 5 Jahre; nach 5 Jahren follow-up alle 3-6 Monate je nach Zustand des Patienten Jährliche Blutspiegelmessung Follow-up median 3.5 Jahre, mit	Folgende NW/WW wurden berichtet: Frakturen in 3 Patienten in A (1.3%) und 5 in B (3.4%), Harnsteine in 2 Patienten in A (0.9%) und 0 in B, keine Entwicklung von erhöhtem	Laut Angabe keine Col  „This research was supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, and Technology in the Japan-Supported	PRO: Ethikvotum  Poweranalyse (Dauer etwa 7 Jahre, wenn 80 pro Jahr und insgesamt 400 benötigt)  Intention to Treat Analyse (außer für NW)  Adhärenz wurde bei jedem Besuch erfragt, ab und zu Anrufe vom Koordinator und	Level 2
---	---	---	--	---	--	---	--	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Cancer s The AMATE RASU Rando mized Clinical Trial Journal RefID	Attrition, Drop- out: A: 1 Lost to Follow-up in den ersten 6 Monaten (kein Grund angegeben), 23 stoppten Einnahme (14 nicht medizinische Gründe, 9 medizinische Gründe); B: 19 stoppten Einnahme (10 nichtmedizinisc he Gründe, 9 medizinische Gründe)  Japan, Zeitraum Rekrutierung Januar 2010 und Follow-up abgeschlossen Februar 2018,	Geschlecht (% weiblich): 34%  Alter (Range) in % A/B): 35-59 20/30%, 60- 65 22/25%, 66-73 25/29%, 74- 90 33/16%, Median: 66 Jahre		25(OH)D < 20ng/mL (niedrig, n=173), 20- 40ng/mL (mittel, n=232), >40ng/mL (hoch, n=5)  4. Post-Hoc Analysen (Competin g-risk analysis mit Imputation fehlender 25(OH)D Daten, Adjustieru ng verschiede ner Baselinech arakteristik a)	Maximum 7.6 Jahre  Zu 1. Rückfall oder Tod in A 20% vs. B 26%, Rückfall in A 16% vs. B 22% 5-Jahres RFS 77% in A und 69% in B, kein signifikanter Unterschied (HR 0.76; 95% KI, 0.50-1.14; p = .18)  Zu 2. Tod 15% in A, 15% in B; durch Krebs A 11% vs. B 10%, nicht Krebs A 4% vs. B 5% OS A 82% und B 81%, kein signifikanter Unterschied (HR 0.95; 95% KI,	Kalziumspie gel (Hyperkalz ämie)	Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, funding from the Internationa l University of Health and Welfare Hospital, and Jikei University School of Medicine.,,	Prüfung bei Ausstellung einer neuen Packung alle 6 Monate  wenn Vitamin D Supplementation notwendig, wurde Intervention gestoppt, aber Probanden weiterverfolgt  Hinweis, dass Subgruppenanaly sen mit Vorsicht zu interpretieren sind wegen multiplem Testen  Follow-Up rate 99.8%  CONTRA: Adhärenz nur Selbstbericht	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	Supplementierung Januar 2010 bis April 2016				<p>0.57-1.57; p = .83)</p> <p>Zu 3. aufgrund kleiner Anzahl, keine Analyse mit Subgruppe „hoch“</p> <p>5-Jahres RFS: signifikanter Unterschied für mittlere Gruppe: 85% in A und 71% in B (HR 0.46; 95% KI, 0.24-0.86; p = 0.02); kein signifikanter Unterschied für niedrige Gruppe (HR, 1.15; 95% CI, 0.65-2.05) keine signifikanten Unterschiede für OS für mittlere (HR 0.60; 95% KI, 0.28-1.30) oder</p>			10% stoppten Intervention	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>niedrige Gruppe (HR 1.36; 95% CI, 0.66-2.81)</p> <p>Zu 4. Keine sign. Unterschiede für Kumulative Inzidenz für Rückfall (HR, 0.75; 95% KI, 0.48-1.17; p = 0.21); Gruppe mit mittleren 25(OH)D Leveln: kumulative Inzidenz sign. geringer in A als in B (HR, 0.44; 95% KI, 0.21-0.89; p = 0.02); Kumulative Inzidenz für Rückfall oder Tod, adjustiert nach Alter: sign. geringer in A als in B (HR 0.66, (95%KI,0.43-</p>				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					<p>0.99; p = 0.048); keine sign. Effekte für Tod allein, keine sign. Effekte für Adjustierung nach Krebsstadium I, keine sign. Assoziationen nach Adjustierung für Geschlecht, &lt;56 Jahre&gt;, BMI &lt;25&gt;, Krebsart, Krebsstadium, (non-) Adenokarzinom</p> <p>Zusammenfassung der Autoren: „Among patients with digestive tract cancer, vitamin D supplementation, compared with placebo, did not</p>				



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					result in significant improvement in relapse-free survival at 5 years.“				

Urashima et al. (2018): In der Studie wurden 417 Patienten mit Karzinomen des Verdauungstrakts eingeschlossen. Diese wurden zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt täglich 2000 IU Vitamin D und die andere Gruppe ein Placebo. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden für Rückfallfreies Überleben nach 5 Jahren oder allgemeines Überleben. Eine Analyse von Patienten mit einem Vitamin D Spiegel im mittleren Bereich zum Studienbeginn zeigte Vorteile beim 5-Jahres Rückfall freien Überlebens für die Gruppe die zusätzlich Vitamin D erhielt. Unklar ist wie lang die Patienten Vitamin D erhielten. Etwa 10% der Patienten stoppten während der Studie die Einnahme, jedoch wurden bis auf einen Patienten alle bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.

Folgende Studien sind Post-Hoc Analysen von Urashima et al. (2018)

Akutsu et al. (2020): Effect of Vitamin D on Relapse-Free Survival in a	Siehe oben Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: A n=219 (87% der Ursprungspopulation), B n=153 (92% der Ursprungspopulation)	Siehe oben	Siehe oben	Post_Hoc 1. Analyse zwischen Patienten mit p53 positiv (≥10%) und p53 negativ (≤10%) für PFS-5 Jahre und OS	Zu 1. p53 positiv n=226, p53 negativ n=146 (positiv: zumeist Kolorektalkarzinom, negativ: zumeist Magenkarzinom) PFS-5 Jahre für p53 positiv: sign. höher in A (79%) im Vergleich zu B	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine Col  Keine Angaben zu Finanzierung	CONTRA: Post-Hoc Analysen  Keine Poweranalyse  Keine Korrektur für multiples Testen
---	--	------------	------------	---	--	------------------------	--	---

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Subgroup of Patients with p53 Protein - Positive Digestive Tract Cancer: A Post Hoc Analysis of the AMATE RASU Trial				2. Post-Hoc Analyse nach Vitamin D Rezeptor (VDR) im Tumor (Quartile (Q1: ≤100 mg/dL), Q2: 101 - 180, Q3: 181 - 272.5, Q4: >272.5)  3. Post-Hoc Analyse nach Ki-67 Level (Quartile: Q1: ≤40, Q2: 41 - 50), Q3: 51 - 60, Q4: >60)	(57%; HR, 0.52; 95% KI, 0.31-0.88; p= 0.02), PFS-5 Jahre für p53 negativ: kein sign. Unterschied; Chance für Rückfall geringer in A für p53 positiv SHR, 0.54; 95% KI, 0.30-0.98; p=0.04, aber nicht für p53 negativ SHR, 1.43; 95% KI, 0.63-3.27; p=0.40)  5 Jahres-OS für p52 positiv: kein sign. Unterschied (A 82%, B 72%), 5 Jahres-OS für p52 negativ: kein sign. Unterschied (A 77%, B 86%)				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

Subgruppenanalyse PFS und OS nach Krebsseite für 53 positiv: keine Unterschiede für Kolorektal-, Speiseröhrenkarzinom, geringeres Risiko für Rückfall oder Tod in A für Magenkarzinom (HR, 0.36; 95% KI, 0.14-0.95; p=0.04)

Zu 2. Sign. Reduktion von Rückfall oder Tod in Q4 (HR, 0.30; 95% KI, 0.09-0.96; p=0.04)

Zu 3. Keine sign. Ergebnisse

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					Zusammenfassung der Autoren: „In conclusion, these results generate the hypothesis that vitamin D supplementation may improve RFS in patients with p53-positive digestive tract cancers.“				
Akutsu et al. (2021): Effect of Vitamin D Supplements on Relapse of Digesti	Siehe oben  Anzahl Eingeschlossene Teilnehmer: A n=219 (87%), B n=153 (92%)	Siehe oben	Siehe oben	1. Subgruppenanalyse nach Immunantwort nach Tumor Stroma für RFS und OS (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO+,	Zu 1. RFS: In höherer Gruppe CD56+, Rückfallrate sign. geringer in A (7.4%) als in B (20.5%, subdistribution hazard ratio (SHR), 0.35; 95% KI, 0.15-0.82), jedoch	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Autoren keine Col  “This research was funded by the Ministry of Education, Culture, Sports,	CONTRA: Keine Korrektur für multiples Testen	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
ve Tract Cancer with Tumor Stromal Immune Response: A Secondary Analysis of the AMATE RASU Randomized Clinical Trial				CD56+) – eingeteilt in höhere Hälfte (n=186) und untere Hälfte (n=186)	vergleichbar in unterer Gruppe  Keine weiteren Unterschiede für Parameter  Rückfall oder Tod: In höherer Gruppe CD56+: sign. geringer in A im Vergleich zu B (11.1% vs. 24.4%, HR, 0.42; 95%KI, 0.20– 0.87) , jedoch vergleichbar in unterer Gruppe  Keine weiteren Unterschiede für Parameter  Tod: Keine Unterschiede für Parameter		Science and Technology in the Japan- Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities and JSPS KAKENHI Grant Number 20H03537“		

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
					Zusammenfassungen der Autoren: „Vitamin D supplementation may reduce the risk of relapse in the subgroup of patients with digestive tract cancer who already showed adequate infiltration of immune cells in their tumors.“				
Morita et al. (2021): Vitamin D Supplementaton Regulation Postop	Siehe oben  Anzahl Eingeschlossene Teilnehmer: n=396 (95%), A n=244 (97.2%), B n=152 (91.6%), jedoch nach einem Jahr nur noch n=319 (A	Siehe oben	Siehe oben	1. Subgruppenanalyse nach PD-L1	Zu 1. Sign. Erhöhung von PD-L1 in Q1 (p=0.0008), sign. Reduktion in Q5 (p=0.0001)  Sign. Vorteile für Tod in Q5 in A im Vergleich zu B (HR, 0.34; 95% CI, 0.12-0.92)	Keine Angaben zu NW/WW	“Makoto Morita is employed by Pfizer Japan Inc., but this work was performed independent of his work for that	CONTRA: PD-LA Level erst nach Operation gemessen  Keine Korrektur für multiples Testen	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
erative Serum Levels of PD- L1 in Patients with Digestive Tract Cancer and Improves Survivals in the Highest Quintile of PD- L1: A Post Hoc Analysis of the AMATE RASU Randomized	n=198 (81.1%) und B n=121 (79.6%)				und Rückfall/Tod (HR, 0.37; 95% KI, 0.15–0.89), keine Effekte für Rückfall allein  Zusammenfassung der Autoren: „Vitamin D supplementation, compared with placebo, may have bimodal functions to increase serum PD-L1 when the serum PD-L1 levels are too low and to decrease serum PD-L1 levels when the serum PD-L1 levels are too high. Vitamin D supplementation, compared with placebo,		company. The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.“  „This research was funded by the		

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Controlled Trial					significantly reduced the risk of all-cause death, as well as relapse or death, to approximately one-third in the highest quintile (Q5), but not in other quintiles, i.e., Q1-Q4.“		Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology in the Japan-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, JSPS KAKENHI Grant Number 20H03537 (to M. Urashima), and the Jikei University		



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
							Research Fund for Graduate Students (to M. Morita).“		
Urashima et al. (2020): Effect of Vitamin D Supplementation on Survival of Digestive Tract Cancer Patients with Low	Anzahl Eingeschlossene Teilnehmer: n=355	Siehe oben	Siehe oben	1. Subgruppenanalyse Bioverfügbarkeit 25(OH)D auf RFS (Relapse Free Survival) und OS, geringe Gruppe (Median < 1.71 ng/mL, n=177) vs. hohe Gruppe (Median >1.71 ng/mL, n=178)	Zu 1. In Gruppe mit niedrigem Wert: 5-Jahres RFS höher in A als in B (77 vs. 58%, (HR, 0.54; 95% KI 0.31–0.95; p = 0.03), keine Unterschiede für hohe Gruppe  5 Jahres-OS: keine sign. Effekte  Zusatz: Median total 25(OH)D Level stiegen sign. an in A, jedoch nicht in B	In Subgruppe mit niedrigem bioverfügbarkeit 25(OH)D: Frakturen in A n=1 und B n=5 (p=0.04); In Subgruppe mit hohem bioverfügbarkeit 25(OH)D: Frakturen in A n=2 und B n=1 (p=0.94), keine Unterschiede	Laut Autoren keine COI  „This research was funded by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology in the Japan-Supported Program for the Strategic	CONTRA: Sign. älter in A als in B zur Baseline (67 (61-76) vs. 64 (58-70) Jahre)  Keine Korrektur für multiples Testen	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Post Hoc Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial					keine sign. Effekte für Vergleiche von freiem 25(OH)D Leveln	de für andere NW (Harnsteine andere Tumore, NW die zur Einweisung führten)	Research Foundation at Private Universities, and the Jikei University School of Medicine.“		

**11.4.6.3 Ausgangsspiegel gemessen, jedoch kein Endspiegel**

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---------------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Inglis (2020): Effects of High-Dose Vitamin D Supplement on Phase Angle and Physical Function in Patients with Prostate Cancer on ADT Journal: Nutrition and Cancer,	Multizentrisch  doppelt verblindet  randomisiert  2 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N = 59  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 59  Drop Out/Attrition: 0  Land: USA, Zeitraum: Rekrutierung über 26 Monate (genauer Zeitraum nicht gegeben)	Prostatakrebs (Stadium I-IV) ohne Knochenmetastasen, unter ADT, Vitamin-D-Spiegel (< 32 ng/ml), Gesamtkalzium im Serum < 10,5 mg/dl  Geschlecht: 100% männlich  Alter MW±SD: 67.6±5.4 Jahre	<b>Arm A:</b> N = 29 Vitamin D 50.000 IU/Woche + Multivitamin (600 IU/Tag Vitamin D + 210 mg/Tag Kalzium und Kalzium - Supplement 800 mg/Tag) Dauer: 24 Wochen  <b>Arm B:</b> N = 30 Placebo/Woche + Multivitamin (600 IU/Tag Vitamin D + 210 mg/Tag Kalzium und Kalzium - Supplement	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Phasenwinkel und fettfreie Masse gemessen mit BIA  <b>Sekundäre Endpunkte</b> : 2. Veränderungen der physischen Funktionen mit Griffstärke, 6 Minuten Gehen, Beinstreckung, SPPB	T0: Baseline T1: 12 Wochen T2: 24 Wochen (Alle 6 Wochen Sicherheitskontrollen mit Blutwerten)  Zu 1. <u>Phasenwinkel</u> T1 und T2 : signifikant breitere Phasenwinkelwerte in A als in B (T1: 5.80 ± 0.13 vs. 5.34 ± 0.12; p = 0.014; 95 % KI 0.824, 0.098; T2: 5.90 ± 0.15 vs. 5.40 ± 0.14; p = 0.018; 95 % KI 0.922, 0.090)  <u>Lean Mass</u> T1: signifikant geringer in A als in B: 145.6 ± 1.08 vs. 142.2 ±	Keine Angaben zu NW/WW	Finanzierung durch die Zuschüsse NIH NCI CA175793, NIH NCI T32CA102618 und NIH NCI UG1CA189961  Laut Angabe keine Col	PRO: Ethikvotum  Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline  Adhärenz kontrolliert mit Tabletten zählen zu T1 und T2  CONTRA: Kleine Stichprobe  Fehlende Daten für Faktoren wie Krebsstadium, die die Wirkung der Intervention möglicherweise weiter beeinflusst haben könnten  Keine Angabe einer Poweranalyse	Level 2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Taylor & Francis  Ist explorative Analyse der Studie: Peppone et al. (2017): A phase II RCT of high-dose vitamin D supplementation for androgen deprivation therapy			800 mg/Tag Dauer: 24 Wochen		1.12 (p=0.036; 95% KI 0.229, 6.556), kein Unterschied zu T2  Zu 2: Zu Studienbeginn Trend zu geringerem Gleichgewicht im Stehen in A (p = 0.057), keine signifikanten Unterschiede zwischen Armen zu keinem Zeitpunkt  Zusammenfassung der Autoren: „Patients with prostate cancer on ADT who received high-dose vitamin D			Keine Angaben zu Vitamin D Leveln am Ende der Studie  Sehr niedrig dosiertes Vitamin D  Gleichzeitige automatische Calciumgabe	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
(ADT)-induced bone loss among older prostate cancer (PCa) patients.; von dieser wurde jedoch nur rein Abstract veröffentlicht  RefID:					supplementation had greater phase angle values after 24 weeks. [...] Physical function and lean mass did not differ between arms and did not decline further over the course of the study.“				

Inglis et al. (2020): Die 59, an Prostatakrebs leidenden und mit Androgendeprivationstherapie behandelten Patienten, wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. 29 Patienten erhielten täglich hochdosiertes Vitamin D und 30 Patienten ein Placebo, sowie beide Gruppen ein Multivitamin (geringe Dosis Vitamin D und Kalzium). Nach 24 Wochen zeigen sich kleine Hinweise darauf, dass die Patienten, die hochdosiertes Vitamin D erhielten, gesündere Muskelzellen haben könnten.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

Unter der Androgendeprivationstherapie kann im Laufe der Zeit eine Reduktion der Lean body mass auftreten, also der der fettfreien Körpermasse, welche mit der Muskelmasse in Verbindung steht. Jedoch zeigten sich für die meisten Tests (zB. Griffstärke, Bein Streckung und Gehen) keine Vorteile für die Vitamin D Gruppe. Die Studie hat eine kleine Stichprobe und gibt wenig Informationen über die Patienten, wodurch möglicherweise Faktoren wie Krebsstadium in der Analyse nicht berücksichtigt werden. Auch werden am Ende der Studie keine Vitamin D Spiegel gemessen, so dass unklar ist, ob die Patienten im Defizit verblieben sind.

Antunac et al. (2018): Vitamin D Supplementati on and Survival in Metastatic Colorectal Cancer. : Nutrition and Cancer	<p>Monozentrisch</p> <p>Offen</p> <p>Randomisiert</p> <p>zwei Arme</p> <p>Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: n = 71</p> <p>Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: n = 71</p> <p>Attrition, Drop-out: keine</p> <p>Land, Zeitraum:</p>	<p>Metastasierend</p> <p>Kolorektaler Krebs, n = 59 vor Cth</p> <p>Kolonresektion;</p> <p>Häufigster Metastasenort: Leber (72 %)</p> <p>25(OH)D-Serumspiegel &lt; 75 nmol/l (mittlere 25(OH)D-Konzentration 33,1 nmol/l), bis auf 1 hatten</p>	<p><b>Arm A:</b> n = 37 Cholecalciferol 2000 IU täglich</p> <p><b>Arm B:</b> n = 34 Kontrolle</p> <p>Dauer Studie: für 2 Jahre oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> 1. OS (über 4 Jahre)</p> <p><b>Sekundärer Endpunkt:</b> 2. PFS (ab Randomisierung bis Progression oder Tod)</p>	<p>1. keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (HR=1.0064, 95%KI=0.3882, 2.609, p=0.9895, Median A 39 vs. B 40 Monate)</p> <p>2. für beide Arme 10,5 Monate (Median), keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (p = 0.9895)</p> <p>Zusammenfassung der Autoren:</p>	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den Col	<p>PRO: Ethikvotum</p> <p>Poweranalyse</p> <p>Ergänzungszeitraum von 2 Jahren wurde basierend auf der medianen Überlebenszeit von mCRC (fast 24 Monate) gewählt</p> <p>Vergleichbarkeit der Gruppen</p> <p>CONTRA: Kleine Stichprobe</p> <p>Kaum Informationen zu</p>	Level 2
--	--	--	---	--	---	------------------------	--------------------------	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
	Kroatien, keine Angabe des Zeitraumes	alle Vitamin D Defizit  Cth  Geschlecht weiblich: A: 59,5 % B: 38,2 %  Alter (Median, Range): 69 Jahre, 24-79 Jahre			„The majority of patients with mCRC are vitamin D insufficient at the time of diagnosis. In our study, adding 2,000 IU of diagnosis. In our study, adding 2,000 IU of cholecalciferol daily for 2 yr to standard chemotherapy did not show any benefit in OS or PFS.“			den Rahmenbedingungen der Studie, sowie sonstige Ereignisse (wie NW) während der Studie  Offen  Nur grafische Darstellung des OS angegeben, insgesamt sehr oberflächliche Darstellung der Ergebnisse  Info: Aufgrund schlechter Compliance wurde Vitamin-D-Spiegel während und nach der Behandlung nicht in regelmäßigen Abständen	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
								kontrolliert, daher ist unbekannt ob sich der Vitamin-D-Status der Patienten verbessert hat	

Antunac et al. (2018): In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der Behandlung des metastasierten Kolorektalen Karzinoms (mCRC) mit alleiniger Standard-Chemotherapie und der Standard-Chemotherapie in Kombination mit Cholecalciferol 2000 IE täglich verglichen. Alle bis auf einen Patienten hatten ein Vitamin D Defizit. Die Ergebnisse nach 46 Monaten zeigten, dass 2.000 IE Vitamin D täglich keinen Einfluss auf das Überleben ohne Voranschreiten der Krankheit oder das allgemeine Überleben hatte. Die Studie hat eine kleine Stichprobengröße und die Einnahme des Vitamin D schien nicht immer dem Protokoll zu entsprechen. Insgesamt geben die Autoren sehr oberflächliche Beschreibungen in der Studie, insbesondere bei der Präsentation der Ergebnisse.

#### 11.4.6.4 Keine Spiegelmessung

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Keshavarz et al. (2019): The effect	Monozentrisch dreifach verblindet	Brustkrebs in Stadium I oder II, < 50 Jahre	<b>Arm A:</b> N = 32 Vaginalzäpfchen mit Vit. D	<b>Prim. Endpunkte</b> 1. Vaginalatrophie	T0: Baseline T1: Ende 2. Woche T2: Ende 4. Woche	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine Col	PRO: Ethikvotum  Dreifach Verblindung	Level 2



Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen- induced vaginal atrophy in women with breast cancer. Supportive Care in Cancer  RefID:	randomisiert  3 Arme  Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N = 96  Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: 96  Drop Out/Attrition: 0  Land: Iran, Zeitraum: Oktober 2016 bis Juli 2017	Tamoxifen, keine Cth oder RT während Studie  sexuelle Aktivität während der Studie, vaginaler pH- Wert $\geq 5$ , Vaginaler Maturation Index $\leq 52$  Geschlecht: 100 % weiblich  Alter (MW $\pm$ SD): A 43.7 $\pm$ 3.9, B 44.1 $\pm$ 4.6, C 42.0 $\pm$ 6.3	(2 g der Grundsubstanz + 1000 IE Vitamin D (0,025 mg)), Dosierung: 1 Zäpfchen / Tag Häufigkeit: tgl. zur Nacht Dauer: 8 Wochen  <b>Arm B:</b> N = 32 Vaginalzäpfchen mit Vit. E (2g Grundsubstanz + 1 mg Vitamin E), Dosierung: 1 Zäpfchen / Tag Häufigkeit: tgl. zur	gemessen mit „genitourinary atrophy self- assessment tool“ und pH-Wert, zusätzlich Vaginal Maturation Index (VMI) zu T0 und T3  Anwendungsdauer von Tamoxifen variierte zwischen 2 und 89 Monaten, wobei signifikante Unterschiede	T3: Ende 8. Woche  Zu 1. VMI mit Kontrolle für Zeit des Tamoxifens: T0- T3 sign. Anstieg in A und B (p's<0.001), jedoch nicht für C (p=0.074); T3: Sign. Unterschied zwischen den Armen (p<0.001, keine Einzelvergleiche gegeben)  pH-Wert: T0: sign. Unterschied zwischen den Armen (p=0.008, keine Einzelvergleiche gegeben, augenscheinlich			(Patienten, Forscher, Pathologen und Analytiker)  Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline für Charakteristika  CONTRA: Unter „Eligibility“ Einschluss von VMI $\leq$ 51, jedoch unter „Procedure“ Einschluss von VMI $\geq$ 52  Keine Angabe der Vitamin D bzw. Vitamin E Spiegeln  keine Einzelvergleiche in ANOVA durchgeführt, deshalb unklar,	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
			<p>Nacht Dauer: 8 Wochen</p> <p><b>Arm C:</b> N = 32 Placebo- Vaginalzäpfchen (2g der Grundsubstanz), Dosierung: 1 Zäpfchen / Tag Häufigkeit: tgl. zur Nacht Dauer: 8 Wochen</p> <p>Kontrolle: Während Studie Patienten alle 3 Tage telefonisch kontaktiert</p>	<p>zwischen den drei Gruppen beobachtet wurden: Dauer Tamoxifen einnahme in Monaten: Arm A: 23.6 ± 17.5 Arm B: 30.4 ± 21 Arm C: 16.6 ± 12.5 Der beobachtet e</p> <p>Unterschied war nur auf Unterschied zwischen Vitamin-E- und</p>	<p>höher in A und B im Vergleich zu C); T0-T3: Reduktion in A und B, sowie Anstieg in C (p&lt;0.001), sign. Unterschied zwischen Armen zu T2 und T3 (p=0.011, p&lt;0.001, keine Einzelvergleiche gegeben)</p> <p>Atrophie Fragebogen (niedrige Werte= besser): T0-T3 sign. Reduktion in A und B (p's&lt;0.001), jedoch nicht für C (p=0.564); sign. Unterschied zwischen den Armen zu T1, T2 und T3</p>			<p>welche Arme sich tatsächlich unterscheiden</p> <p>Keine Ergebnisse zu einzelnen Skalen des Atrophie Fragebogens</p> <p>Keine Poweranalyse</p> <p>Keine Korrektur für multiples Testen</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
				Placebo-Gruppe zurückzuführen (p = 0.008)	(p=0.017, p<0.001, p<0.001, keine Einzelvergleiche gegeben)  Zusammenfassung der Autoren: „These data support that vitamin D and E vaginal suppositories were beneficial in improving vaginal atrophy in women with breast cancer receiving tamoxifen”				

Keshavarzi, et al. (2019): In dieser Studie wurde der Einfluss von Vitamin D und E auf vaginale Atrophie bei Brustkrebspatientinnen unter Hormontherapie untersucht. Vaginale Atrophie umfasst Symptome wie Juckreiz, Brennen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, welche durch Östrogenmangel hervorgerufen werden. Die 96 Teilnehmerinnen der Studie wurden zu gleichen Teilen in drei Gruppen eingeteilt. Alle Probandinnen der jeweiligen Gruppe erhielten entweder täglich ein Vaginalzäpfchen mit Vitamin D, mit Vitamin E oder ein Placebo. Nach 8 Wochen konnte eine Besserung der Symptome in den beiden Vitamin-Gruppen erzielt werden. In der Analyse werden keine Vergleiche zwischen den beiden Vitamingruppen gemacht, so dass unklar ist, ob eine von beiden wirksamer war. Es

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---------------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

wurden viele Tests gemacht, wodurch das Risiko einen Effekt zu finden, der nicht da ist statistisch erhöht ist. Es wurden keine Maßnahmen dahingegen unternommen, wodurch das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren ist.

### 11.4.7 Zeolithe

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
----------	------------	-------------------	--	--------------------------	-----------------	-----------------------------	---------------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Vitale et al. (2020): ZeOxaN Multi Trial: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Oral PMA-	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: 120	Darmkrebs 93.3% und 6.7% andere; 54.2 % hatten Diabetes und Hypertension als Komorbidität Cth (Oxaliplatin), adjuvant, erste oder 2. Runde; 88.8% FOLFOX Schema	<b>Arm A:</b> N=60 panaceo-micro-activation PMA-zeolite (Multizeo Med©); 6g/Tag in zwei Dosen á 3g zu Beginn der Cth <b>Arm B:</b> N=60 Placebo	T1: Baseline T2: nach 3 Monaten Cth T3: nach 6 Monaten Cth <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie	Zu 1. Zu T3 (A n=42, B n=34, >8 Zyklen) B 70.6% und A 64.3% CIPN (nicht sign., p = 0.56); Sekundäre Analyse, geringere CIPN bei Männern in A im Vgl. zu B auf der Basis von 39 Patienten (p=.047, adjustiert für Alter, Komorbidität, Zyklen)	keine Angaben, nur allg. Hinweis auf gute Verträglichkeit	Angabe keine externe Finanzierung, Präparat Multizeo Med© ist vom Hersteller Panaceo International GmbH, wo einer der Autoren (S.E.) arbeitet	PRO: Ethikvotum Poweranalyse Gruppenvergleich zur Baseline CONTRA: Keine ITT Keine Angabe inwiefern die Verblindung gewährleistet wurde	Level 2
---	--	---	--	---	---	---	---	---	---------

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
Zeolite to Prevent Chemotherapy-Induced Side Effects, in Particular, Peripheral NeuropathyJournal RefID	Drop-Out nach 3 Monaten A: 3 und B: 4, nach 6 Monaten A: 18 und B: 26 (Antwortrate nach 6 Monaten: 64%, damit 36% Drop-Out)  Bei 50% wurde Oxaliplatin Dosis verringert  Neapel, Italien, Rekrutierung April 2015 - Oktober 2018	(oxaliplatin + leucovorin und 5-fluorouracil und 10% XELOX Schema (capecitabine + oxaliplatin)  Geschlecht: 45% weiblich  40.8% < 60 Jahre (A: 50% und B: 31.7%)		(CIPN), Neurologen nahmen Examen vor und elektroneurographische Tests  2. hämatologische und Leber Toxizität mit CTCAE (Messung jeden Zyklus der Cth)  Gesamtdauer: Bis einen Monat nach Cth oder bei Krankheitsfortschreiten, zu starke Toxizität,	Arm A konnte mehr Zyklen der Cth absolvieren als B (>8 Zyklen 71.7% vs. 56.7%, p = 0.03)  Zu 2. Kein Unterschied der Stärke der hämatologischen Toxizität (p = 0.09), aufgrund geringer allgemeiner Toxizität wurden keine weiteren Analysen vorgenommen  Zusammenfassung der Autoren: „Cancer patients may benefit from the therapy with the appropriate		Die anderen Autoren deklarieren keinen COI  Präparat Multizeo Med© ist vom Hersteller Panaceo	Durchführung eines zweiseitigen T-Test, obwohl es eine gerichtete Hypothese gab  Alter und Komorbiditäten zu Beginn unterschiedlich (p=.054, p = 0.017), Patienten in A im Schnitt jünger und haben weniger Komorbidität (43.3% vs. 65%)  Sekundäre Analyse ist post-hoc (ohne vorherige Hypothese) und Daten für CIPN der Männer kaum interpretierbar, da keine Baseline Zahlen für Männer gegeben ist, zudem wurde	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
				oder Verweigerung der weiteren Teilnahme.	certified zeolite-products (e.g., the PMA-zeolite) for human use in CIPN. The lower CIPN (statistically significant results in the male subgroup) was accompanied by a trend of lower incidence of severe-grade hematological toxicity. Furthermore, these benefits led to a better tolerance toward chemotherapy (increase in cycles) and allow an improved compliance with the oncological treatment protocol.“			Drop-Out nicht mit einberechnet  Keine validierten Messinstrumente verwendet bei Erhebung der CIPN – subjektiver Bias der Neurologen bei der Interpretation kann nicht ausgeschlossen werden  Insgesamt hoher Drop-Out, der nicht miteinander verglichen wurde (erscheint höher in B, scheint Patienten haben CT abgebrochen, jedoch keine konkreten Gründe gegeben), zudem Reduzierung der Dosis bei 50% der Patienten ohne Angabe von	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford 2011)
								<p>Gründen, gibt es einen Zusammenhang der Dosisreduzierung und Patienten die abbrechen? Dies würde die Interpretation der Analyse der Zyklen Anzahl beeinflussen</p> <p>Keine getrennte Aufführung der Diabetiker, Dauer und Schwere der Diabetes sind relevant bei der Frage nach CIPN, allgemein keine genauen Zahlen zur Verteilung der Komorbiditäten, was Interpretation der Adjustierung für Komorbidität erschwert</p>	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir- kungen	Finanzierung / Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse (Oxford 2011)
----------	------------	--------------------	--	--------------------------	-----------------	----------------------------------	--	----------------------------	--

Vitale et al.: In dieser Studie wurden 120 Patienten zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt ein Präparat, welches Zeolith enthielt und die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Gemessen wurde das Auftreten und die Stärke von peripherer Neuropathie aufgrund einer Oxaliplatin Chemotherapie. Nach 6 Monaten konnten keine Unterschiede im Auftreten oder der Stärke zwischen den Gruppen gefunden werden. Weitere Analysen scheinen hier nur einen Vorteil für Männer zu finden, jedoch muss dieses Ergebnis aufgrund fehlender Informationen und nicht Berücksichtigen wichtiger Einflüsse kritisch betrachtet werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Gruppe mit Zeolith mehr Zyklen absolvieren konnte als die Placebogruppe, aber auch hier werden wenig Informationen geliefert warum die Patienten ausstiegen. Bezüglich des Einflusses auf hämatologische Toxizität konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Insgesamt ist die Studie gut geplant und durchgeführt wurden, jedoch fehlen viele wichtige Informationen die zu einer korrekten Interpretation der Ergebnisse notwendig wären. Auch eine schon zu Beginn der Studie sichtbare Ungleichverteilung bezüglich Alter und Komorbiditäten, sowie eine hohe Ausstiegsrate aus der Studie ohne angepasste Analyse sind als kritischer Einfluss zu betrachten. Des Weiteren wird berichtet, dass der Großteil der Patienten unter zusätzlichem Diabetes litt. Was ein entscheidender Faktor für die Entwicklung von peripherer Neuropathie sein kann. Auch wenn dies in einer Analyse scheinbar berücksichtigt wird, kann dies nicht interpretiert werden, da keine genauen Zahlen zur Verteilung gegeben werden. Die Studie gibt eine gute Verträglichkeit des Präparates an, jedoch können Zeolithe im Darm Substanzen an sich binden, wodurch Wechselwirkungen mit oralen Medikamenten und Medikamenten mit enterohepatischem (Darm-Leber-) Kreislauf berücksichtigt werden müssen.



## 11.5 Ergebnisse der Interessenerklärungen (Stand Juni-November 2022, Bewertung Januar 2023)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Beckmann, Matthias W.	Keine	keine	Böblinger Mai Symposium, Med 1, Erlangen, Post ASCO, CPF CyroProtection GmbH, MedConcept, MedConcept, Gyn/GH aktuell Stuttgart, Verein Förderung Mutter-Kind-Forschung e.v. Gießen, Eickeler Kongressagentur, if Kongress GmbH, if Kongress GmbH, Klinikum Nürnberg, CPF CryoProtection GmbH, Alfred	Nein	AstraZeneca, Novartis, IFG GmbH, Odonate Therapeutics, AstraZeneca, Medivation, Immunomedics, Roche, Boehringer Ingelheim, Novartis, lovance Biotherapeutics, MSD, Seattle Genetics, Therawis, Daiichi Sankyo, Novartis, Immunomedics, GBG, MSD, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Roche, IFG, WSG, MSD, Onco Medical Consult GmbH, Novartis, GBG, TU München, Roche, Daiichi Sankyo/AstraZeneca, neoMono, IFG GmbH, Lilly, Lilly, IFG, TRIO, MSD Sharp and Dohme GmbH, Roche,	Nein	Mitglied: Vorsitzender Zertifizierungskommission Gynäkologischer Krebszentren (DKG), Mitglied: Mitglied Zertifizierungskommission von Brustzentren der DKG/DGS, Mitglied: Vorsitzender der Leitlinienkommission der DGGG, Mitglied: Vorsitzender des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg, Mitglied: Direktor des Comprehensive Cancer Center Erlangen, Mitglied: Vorsitzender der Zertifizierungskommission Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DKG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Erarbeitung von molekularen Erkenntnissen aus translationalen Forschungsansätzen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Integration von minimal-invasiven operativen Verfahren bei Karzinomoperationen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung zur	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Krupp v. Bohlen Stiftung, MedConcept, CPF CryoProtection GmbH, Med Concept, Referent SWBC- Jahrestagung, DGGG, MedConcept, Bayerische Landesärztekammer, CPF CryoProtection GmbH, Bayerische Landesärztekammer, Bayerische Landesärztekammer		GSK, AstraZeneca, Biotest AG		Integration von Leitlinien bzw. Qualitätsindikatoren in zertifizierte Studieneinheiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter der klinischen Prüfung bei multizentrischen Studien mit translationalen Forschungsansätzen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Rekonstruktive Mammaoperationen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Minimal-operative Therapien bei Karzinomen und gutartigen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medikamentöse Immunonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Präzisionsmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: Institut für Frauengesundheit GmbH, Erlangen, Persönliche Beziehung: German Genomics GmbH, Erlangen	
Dr. Borchert, Kersten	Nein	Amgen, EusaPharm, Janssen-Cilag GmbH, Merck Serono, Novartis Pharma, GSK Pharma, Incyte GmbH, PierreFabre, Roche Pharma GmbH, Servier Pharma, Pfizer,	Celgene, Janssen Cilag, Merck Serono, Novartis Pharma, Roche Pharma, Servier	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin: IT-Officer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastrointestinale Tumore, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Ernährungsmedizin	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Sanofi Aventis, Takeda Pharma						
Prof. Dr. Büntzel, Jens	Nein	Nein	Merck Serono, Nutricia, Bristol Myers Squibb, MSD	Nein	BMS	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft PRIO der DKG, Mitglied: DGHNO, Mandatsträger S3-LL Palliativmedizin, Supportivmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Supportivmedizin Kopf-Hals-Tumoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Multimodale Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare der AG PRIO derDKG	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Combs, Stephanie	DFG icotec AG Carl Zeiss Medical AG	Sanitätsakademie der Bundeswehr HMG Systems Solutions GmbH	Roche, BMS, Brainlab, AstraZeneca, Dr. Sennewald, Accuray, Daiichi Sankyo, Elekta, Medac, Seagen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO ASCO ESTRO DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: RadioOnkologie und Strahlentherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radioonkologische Therapie im universitären Bereich, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Masterstudiengang Radiation Biology Technical University of Munich	kein Thema (keine), keine
Dr. Cramer, Holger	Nein	Nein	Nein	Nein	Breathworks Foundation, Astrid Haugstrup-Sörensen Gedächtnisstiftung, Software AG-Stiftung,	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e.V. (DGNHK) 1. Vorsitzender, Mitglied: International Society for Traditional, Complementary	Komplementäre und Alternative Verfahren, speziell Mind-Body Themen (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Bundesministerium für Bildung und Forschung, Raßfeld-Stiftung		Integrative Medicine Research (ISCMR) President, Wissenschaftliche Tätigkeit: Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der komplementären und integrativen Medizin (Schwerpunkt nicht-pharmakologische Verfahren)	
Dörfler, Jennifer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: verschiedene SRs im KAM Bereich	kein Thema (keine), keine
Dürr, Pauline	Nein	Nein	AstraZeneca GmbH	Nein	Stiftung Deutsche Krebshilfe, MSD Sharp Dohme GmbH	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für onkologische Pharmazie(DGOP): Fort- und Weiterbildungstätigkeit für Apotheker und PTA, Prüfungsausschuss PTA Onkologie, Redaktionsteam-Mitglied Oralia Datenbank der DGOP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung zum Thema Arzneimitteltherapiesicherheit bei oraler Tumortherapie; Daraus entstandene aktuelle bereits veröffentlichte Publikationen: Dürr, P. et al.ZEFQ 169, 84-93 (2022) Schlichtig, K. et al. Clin Pharmacol Ther 110,1075-1086 (2021) Dürr, P. et al.J Clin Oncol 39,1983-1994(2021) Schlichtig, K. et al. Dtsch Arztebl Int 116, 775-782 (2019),	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Arzneimitteltherapiesicherheit bei oraler Tumortherapie	
Dr. Eberhardt, Lothar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein, Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Fahrig, Antje	medac	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsvorsitzende der bayerischen Radioonkologen, BAYRO Schriftführer im Vorstand des BVDST	kein Thema (keine), keine
Professor Dr. med. Fichtner-Feigl, Stefan	DFG; Dt. Krebsgesellschaft EKFS	Nein	diverse Vorträge bei Kongressen und Symposium	Nein	Nein	nein	Mitglied: DGCH, DTG, ESOT, ACS, VBC, DGAV, ESA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tumormimmunologie, Tumorchirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Chirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Durchführung nationaler und internationaler Kongresse, Persönliche Beziehung: nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Follmann, Markus	Reviewer diverser Journals  Gutachter für den G-BA	nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF	Nein	nein	nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE, Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren; QS Zyklus in der Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							AWMF Leitlinienberaterseminaren, Persönliche Beziehung: nein	
Frau Freiermuth, Hedda	Nein	Nein	Verschiedene Agenturen, die wiederum von Pharmazeutischen Unternehmen beauftragt werden	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVPTa, Vorstand	kein Thema (keine), keine
Freuding, Maren	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Fuxius, Stefan	Krankenkassen	Diverse	diverse	Diverse	Nix	Nix	Mitglied: BNHO, ASCO, ESMO, DGP, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Studien, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämatologie + Onkologie + Palliativmedizin in direkter Patientenversorgung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ärztlicher Leitung MAAKON-Akademie Mannheim	kein Thema (keine), keine
Dr. Georgieff, Reinhild	Nein	Nein	NATUM e.V., Gyn-Depesche, Medizinische Woche Baden-Baden, BVF Berufsverband der Frauenärzte	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Natum e.V. Naturheilverfahren, Akupunktur, Umweltmedizin, Komplementärmedizin, Mitglied: DGGG Mitglied, Mitglied: BVF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Komplementärmedizin, Phytotherapie Artikel in "Gyn und Geb", Interview in "Eltern"	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Zusammenarbeit mit "Frauenarzt", Wissenschaftliche Tätigkeit: Frauenarztpraxis komplementäre Sprechstunde, Beratung, Akupunktur, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Natum-Vorstand	
Herr Prof. Dr. med. habil. Dr. med. Dr. med. dent. Ghanaati, Shahram	BMBF	Firma NIBEC	Firma Mectron	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGMKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Biomaterialforschung und Tissue Engineering, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ökologischer Chirurg, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Uni-Frankfurt	kein Thema (keine), keine
Dr. Glassen, Katharina	Karl und Veronica Carstens- Stiftung: Förderung der Entwicklung und Implementierung eines Interprofessionellen Lehrmoduls InterKIM (Interprofessionelle Komplementäre und Integrative Medizin)	Karl und Veronica Carstens-Stiftung: Vortrag zur Entwicklung und Implementierung eines Interprofessionellen Lehrmoduls InterKIM (Interprofessionelle Komplementäre und Integrative Medizin)	Dozentin: Seminar "Wiedereinstieg in den Arztberuf" der Bezirksärztekammer Nordbaden	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Sektion Studium und Hochschule, AG Komplementärmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lehre als Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung am Universitätsklinikum Heidelberg: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Studiengang Humanmedizin: Koordination, Vorlesungen und Praktikum</li> <li>Naturheilverfahren im QB 12</li> <li>· Verbund Weiterbildung Plus: Seminare „Einführung in die Komplementärmedizin“ und „Komplementärmedizin in der</li> </ul>	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Onkologie“ · Studiengang Interprofessionelle Gesundheitsversorgung (IPG): Komplementärmedizin mit Schwerpunkt Onkologie · Studiengang Humanmedizin + IPG: neues Lehrmodul „Interprofessionelle Komplementäre und Integrative Medizin (InterKIM)“	
Prof. Dr. Gottschling, Sven	Bionorica ethics/Spectrum Therapeutics, Kyowa Kirin	Bionorica ethics/Spectrum Therapeutics, Kyowa Kirin, Sandoz, Tilray, Hexal, Zambon Group, Stadapharm	Boehringer Ingelheim, Roche Pharma, Grünenthal, Bioevents, Cogitando, Novartis Pharma, Hexal, Experten/Vertanical, Biotest, ACM, Riemser, Jenapharm, Neuraxpharm, Adven, CanPharma, Demecan, AxioNovo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin) SGKJ (Süddeutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin) DAGST (Deutsche Gesellschaft für ganzheitliche Schmerztherapie) Vorstandsvorsitzender DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin) EAPC (European Association for Palliative Care) GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) IASP (International association for the study of pain) Deutsche Schmerzgesellschaft Certcom wissenschaftlicher Beirat IWAP (interregionale Weiterbildungsakademie Palliativmedizin)	Cannabinoide (moderat), Enthaltung für Cannabinoide



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							wissenschaftlicher Beirat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Integrative medicine during the intensive phase of chemotherapy in pediatric oncology in Germany: a randomized controlled trial with 5-year follow up Georg Seifert, Sarah B. Blakeslee, Gabriele Calaminus, Farid I. Kandil, Andrea Barth, Toralf Bernig, Carl Friedrich Classen, Selim Corbacioglu, Jürgen Föll, Sven Gottschling, Bernd Gruhn, Claudia vom Hoff-Heise, Holger N. Lode, David Martin, Michaela Nathrath, Felix Neunhoffer, Arnulf Pekrun, Beate Wulff, Tycho Zuzak, Günter Henze, Alfred Längler BMC Cancer. 2022; 22: 652. Published online 2022 Jun 13. doi: 10.1186/s12885-022-09703-0 PMID: PMC9195372 , Wissenschaftliche Tätigkeit: Wishes and Needs at the End of Life: Communication Strategies, Counseling, and Administrative Aspects Katja Welsch, Sven Gottschling Dtsch Arztebl Int. 2021 Apr; 118(17): 303-312. Published online 2021 Apr 30. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0141 PMID: PMC8289964,	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Wissenschaftliche Tätigkeit: Willkommen bei der Impflotterie Sven Gottschling Schmerzmed. 2021; 37(2): 48-49. German. Published online 2021 Mar 9. doi: 10.1007/s00940-021-3067-8            PMCID: PMC7929732,</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeit: Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine Sven Gottschling, Oyedeji Ayonrinde, Arun Bhaskar, Marc Blockman, Oscar D'Agnone, Danial Schecter, Luis David Suárez Rodríguez, Sherry Yafai, Claude Cyr            Int J Gen Med. 2020; 13: 1317-1333. Published online 2020 Dec 1. doi: 10.2147/IJGM.S275049            PMCID: PMC7720894,</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeit: Altersübergreifende Schmerz- und Palliativmedizin Cannabisbasierte Arzneimitteltherapie Akupunktur</p>	
Dr. Greil, Christine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
PD Dr. med. Göppner, Daniela	Nein	Bristol-Myers Squibb (BMS), Novartis, Pierre Fabre	Nein	Nein	Bristol-Myers Squibb (BMS), Pierre Fabre, Novartis	Nein	Nein	Komplementärmedizin allgemein (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Haase, Heidemarie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Hack, Carolin	Nein	Nein	Novartis, Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo, Eisai, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DKG, AGO, DGS, AGE, Schriftführerin der Kommission Integrative Medizin der AGO, Schriftführerin der Kommission Integrative Medizin der AGO (kein finanzielles Einkommen) Mandatsträger der Kommission Integrative Medizin der AGO für die S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen AWMF-Reg.Nr 032-055OL (kein finanzielles Einkommen) Mandatsträger der Kommission Integrative Medizin der AGO für die S2k-Leitlinie Vaginalkarzinom AWMF-Reg.Nr 032-042 (kein finanzielles Einkommen) Leitlinienautor für die S2k-Leitlinie Vulvakarzinom AWMF-Reg.Nr 015-059 (kein finanzielles Einkommen) Experte für die S3-Leitlinie Cervixkarzinom AWMF-Reg.Nr 032/033OL , Wissenschaftliche Tätigkeit: Integrative Medizin, Mammographische Dichte, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie,	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Senologie, Integrative Medizin	
Hahne, Andrea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Fachausschuss Krebs-Selbsthilfe - Patientenbeirat der Dt. Krebshilfe / Vorsitzende, Mitglied: Haus der Krebs-Selbsthilfe - Bundesverband e.V. / Vorsitzende bis 2021 - Mitarbeit in Arbeitsgruppen, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft erblicher Tumorerkrankungen der Dt. Krebsgesellschaft / Mitglied, Mitglied: genomDE (BMG)/ Mitglied der Steuerungsgruppe, Mitglied: Arbeitsgruppen, Steering-Komitee und Projektbeirat des Dt. Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs / Patientenvertreterin, Mitglied: Klinisches Krebsregister Niedersachsen - Mitglied für Pat-V, Mitglied: GBA-Akkreditierung als Pat-V über DBR/BAG-SELBSTHILFE, Mitglied: BMBF: Nationale Dekade gegen Krebs - AG Prävention / Patientenvertreterin, Mitglied: Patientvertretung in S3-LL Mammakarzinom, Supportivtherapie und KAM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Patientenbeteiligung und Vertretung in Gremien und Forschung, Partizipation im	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Gesundheitswesen und Sozialpolitik, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: BRCA-Netzwerk: interne Fortbildungen und online-Seminare , Persönliche Beziehung: keine	
Harmuth, Elisabeth	Nein	Nein	DVSG Wannsee Akademie Humanistischer Verband Deutschland Campus Berlin	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DVSG Sprecherin der Landesarbeitsgemeinschaft Berlin  Mitglied der ASO der DKG , Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Förderung, Entwicklung, Aufbau eines Qualitätsmanagements für die Sozialarbeiter und Patientenmanager der Charité  Fachliche sowie disziplinarische Stellvertretende Leitung für o.g. Personengruppen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Teils Organisation von Sozialarbeitertagungen im Raum Berlin/Brandenburg , Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Hasenburg, Annette	keine	Astra Zeneca, GSK/MSD, LEO Pharma, PharmaMar, Promediceis GmbH, Roche Pharma AG, Tesaro Bio	AstraZeneca, Celgen, GSK, LEO Pharma, MedConcept GmbH, Med update GmbH,	Nein	AstraZeneca, Biontech, MSD, Novartis Pharma, Roche Pharma AG, AGO Research GmbH, Amgen, Daiiji,	Keine	Mitglied: Leiterin der ESGO Task Force Psychoonkologie seit 2011 ;  Vorstand ISG (Informationszentrum Sexualität und Gesundheit) des	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Germany GmbH	Medicultus, Pfizer, Promedicis GmbH, Softconsult, Roche Pharma AG, Streamedup! GmbH, Tesaro Bio Germany GmbH		Eisai, GBC, GILEAD, IRCCS-Instituto di Ricerche, Karyopharm Therapeutics Inc., Lilly, Novartis Pharma, Palleos healthcare GmbH, Roche Pharma Seagen, Tesaro, TRIO Canada, NOGGO Berlin		Universitätsklinikums Freiburg seit 2011;  Vorsitzende AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) seit 2022;  Mitgliedschaft: German Board and College of Obstetrics and Gynecology (GBCOG) Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. Deutscher Ärztinnen und Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Organkommission Ovar (AGO-OVAR) Studienleitgruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-SLG) International Psycho-Oncology Society (IPOS) International Society for Sexuality Cancer (ISSC), Wissenschaftliche Tätigkeit: s. Publikationsliste, Wissenschaftliche Tätigkeit: Direktorin der Klinik Schwerpunkt Gynäkologische	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Onkologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Ausbildung meiner MitarbeiterInnen, Persönliche Beziehung: Keine	
Henscher, Ulla	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Horneber, Markus	keine	keine	Roche/Lilly/As tra Zeneca	Nein	G-BA/BMBF	keine	Mitglied: nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Onkologie, Supportivtherapie, Integrative Onkologie, Kommunikation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Pneumologie, Palliativmedizin, Psychoonkologie, Schlafmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Huber, Roman	Abnoba Heilmittel GmbH	Nein	Nein	Firma Schwabe	Helixor Heilmittel	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Naturheilkunde, Phytotherapie, Anthroposophische Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Naturheilkunde, Phytotherapie, Anthroposophische Medizin	Mistel (moderat), Enthaltung für Mistel
Höckel, Michael	Nein	Nein	DGOP, LAK Hessen, AUO/AKO, KISS Kassel-SH-Gruppen	Nein	Drittmittel für Zubereitung und Betreuung Studienmedikation klin. Studien im Bereich Onkologie/ Hämatologie (Abbvie Deutschland, BMS, Roche, Amgen, GSK, MSD MorphoSys AG,	Nein	Mitglied: DGOP Vizepräsident; ADKA Mitglied und AMTS-Beauftragter; AG OPH der DKG Vorsitzender; Mitglied Koordinierungsgruppe AMTS des BMG bei der AKDÄ	Komplementärmedizin allgemein (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Allergan Sales LLC, Mirati Therapeutics). , Pharmazeutische Versorgungsforschung: Unterstützung Studienprojekt durch Fa. B Braun Melsungen AG.			
Prof. Dr. Hübner, Jutta	Innovationsfonds, für Gerichte	Nein	Hautkrebs-Netzwerk Deutschland, Landeskrebsgesellschaften, Institut für hausärztliche Fortbildung, LÄKT, ZAWIW Ulm; Landesapothekerkammern; AG PRIO in der DKG; Deutsche Psychologena-kademie	Artikel DÄB zur S3-Leitlinie	Nein	Nein	Mitglied: Ag PRIO in der Deutschen Krebsgesellschaft, Mitglied: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Komplementäre und Alternative Medizin; Information und Kommunikation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Komplementäre und Alternative Medizin; , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Zertifikatsfortbildung der AG PRIO zur Integrativen Onkologie	Komplementäre/ Alternative Medizin als Nebenwirkungsmanagement, übergreifend (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. Jonas, Sabine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Joos, Stefanie	Nein	Nein	Nein	Nein	Innovationsfonds	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Akupunktur Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Wissenschaftliche Tätigkeit: s. Medline	kein Thema (keine), keine



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Kahl, Christoph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Karin, Dick	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Keinki, Christian	Fosanis GmbH	Bristol-Myers Squibb	Amgen Inc.; Takeda Pharmaceutica I Company Ltd., AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Ipsen AG, Nationale Gesundheits-AKADEMIE NGA, Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e.V.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecher AK Kommunikation der AG PRIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Patientenzentrierte Information und Kommunikation	allgemein Komplementärmedizin (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Kemper, Claudia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Kirton, Sabine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Klose, Petra	Nein	Nein	Nein	Prof. Dr. S Kümmel, Dr. P. Voiß an den KEM	Nein	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Phytotherapie - Kuratorium Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Übersichtsarbeiten zu naturheilkundlichen Therapieoptionen	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dipl.Soz.Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM- Netzwerk)	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Langhorst, Jost	Medizinverlage Stuttgart , Repha GmbH , Dr. Schwabe Arzneimittel	Repha , Dr. Schwabe Arzneimittel	Falk Foundation , Galapagos Biopharma, Norgine , Takeda , Repha GmbH, Dr. Willmar Schwabe , AbbVie , Medice	Nein	Falk Pharma, Steigerwald Arzneimittelwerke GmbH , Dr. Willmar Schwabe , Techlab	nein	Mitglied: Leitlinienbeauftragter der Gesellschaft für Phytotherapie und der Deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde, Deutsche Schmerzgesellschaft, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin , Wissenschaftliche Tätigkeit: Phytotherapie, Lebensstil, naturheilkundliche Therapiestrategien und Komplementäre Verfahren; Wissentransfer von Naturheilkunde und Komplementärmedizin in medizinischen Leitlinien; Placebo/Nocebo- Forschung und Extinktion; Nonovasive Diagnostische Verfahren in der Gastroenterologie; Translationaler Forschungsschwerpunkt: "mukosale Immunität". , Wissenschaftliche Tätigkeit: Integrative Medizin und Naturheilkunde, chronische internistische Erkrankungen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehrstuhl für Naturheilkunde Universität Essen, Fortbildungsdozent zum Erwerb der Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren; Dozent im	Phytotherapeutika (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Rahmen des DGVS Zertifikat chronisch entzündliche Darmerkrankungen , Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Längler, Alfred	keine	bluevird	Nein	Nein	Software AG Stiftung	keine	Mitglied: WHO/Unicef-Initiativ Babyfreundliches Krankenhaus, Wissenschaftliche Tätigkeit: Komplementärmedizin in der Pädiatrie Vegetarische/vegane Ernährung Anthroposophische Medizin , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrie Kinderonkologie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Markmann, Susanne	Nein	MSD Pharma, Novartis Pharma	Novartis Pharma; MSD; Roche;	Nein	Roche, Novartis, AstraZeneca, Pfizer	Nein	Mitglied: BVF-Mitglied - Arbeitsgruppe MV Naturheilkunde, NATUM-MitgliedStellvertretende Vorsitzende und Gründerin des "Gemeinsam mehr Mut e.V. - Wege bei Krebs", Wissenschaftliche Tätigkeit: Teilnahme an klinischen Studien zur Versorgungsforschung	Vorträge im Rahmen von Brustkrebs (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Matthes, Harald	Nein	Nein	Nein	Nein	Ardeypharm	Weleda	Mitglied: DCCV e-V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Software AG Stiftung finanziert Stiftungsprofessur	Weleda Produkte (moderat), Enthaltung bei Weleda Produkten
Meyerhoff, Bianca	Nein, Nein	Nein, Nein	Nein	Nein	Nein, Nein	Nein, Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Wissenschaftliche	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	
Prof. Dr. Micke, Oliver	Nein	Merck Serono	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Gutartige Erkrankungen, Komplementäre und Alternative Medizin, Spiritualität	kein Thema (keine), keine
Frau Momberg, Annika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt: Versorgungsforschung, Publikation: Effect of question prompt lists for cancer patients on communication and mental health outcomes - A systematic review (Keinki et al., 2021)	nein (keine), keine
Dr. med. Nothacker, Monika	keine bezahlten Tätigkeiten	- Versorgungsforschungsprojekt INDIQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten - Vergütung wie angegeben - Steuergruppe Nationaler Krebsplan keine Vergütung, IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Netzwerk Universitätsmedizi , BMG, Netzwerk UNiversitätsmedizin2.0 , G-BA Innovationsfonds	nein	Mitglied: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Krebsgesellschaft (Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien und Leitlinienmethodik. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden),Qualitätsindikatoren , themenbezogene Reviews , Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit , Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Prott, Franz-Josef	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Vorsitzender des Berufsverbandes der deutschen Strahlentherapeuten	Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehrauftrag UKM	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rostock, Matthias	Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Am Deimelsberg 36, D-45276 Essen	Nein	Ärztekammer Hamburg	Nein	Hamburger Krebsgesellschaft	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Komplementärmedizin in der Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Komplementärmedizin in der Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Komplementärmedizin in der Onkologie (Fortbildung im Universitären Cancer Center Hamburg) , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Weiterbildungskurs Naturheilverfahren (Ärztekammer Hamburg)	kein Thema (keine), keine
Dr. Rotmann, Andre-Robert	Gedeon Richter	Daichi	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGO IMed	kein Thema (keine), keine
Rösler, Marie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft für Soziale Arbeit in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.	kein Thema (keine), keine
Dr. Salmen,	Gerichtsgutach	Advisory Boards der	SEAGEN,	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Jessica	ten sowie Beratertätigkeit für die Firma pm results	Firma Novartis und Eisai	Pfizer, Aurikamed, Klinik Harlaching München, Lilly, Roche, CLOVIS, Novartis, Astra Zeneca					
Schallenburgerr, Manuela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Schildmann, Jan	Nein	Nein	Nein	Nein	Durchführung eines BMBF Verbundprojektes zur KM	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft AEM, DGHO	kein Thema (keine), keine
PD Dr. med. Schmidt, Heike	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: · Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) · International Society of Geriatric Oncology (SIOG) · Elderly task force (ETF) · Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.(EbM Netzwerk)stellv. Mandatsträgerin S3 LL Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen und Mandatsträgerin S3 LL Supportive Therapie · European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<ul style="list-style-type: none"> <li>· Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Arbeitsgemeinschaften PSO, AGSMO, KOK</li> <li>· European Nursing Society (EONS)</li> <li>· Sachsen-Anhaltische Krebsgesellschaft e. V. (SAKG) (Mitglied des wissenschaftlichen Beirats)</li> </ul> , Wissenschaftliche Tätigkeit: HRQOL, geriatrische Onkologie	
PD Dr. med. Schuler, Markus	Nein	Nein	Nein	Nein	Stiftung Deutsche Krebshilfe	Nein	Mitglied: Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V. / Mitglied des Vorstands, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. / Leiter des AK Patient Reported Outcomes (PRO), Wissenschaftliche Tätigkeit: Medizinische Klinik I am Universitätsklinikum Dresden / wissenschaftlicher Mitarbeiter, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medizinische Onkologie	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Seeling, Stefanie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft Sektion Onkologische Pflegeforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitautorin der Leitlinie	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Komplementärmedizin in der Behandlung onkologische PatientInnen , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pflegewissenschaft, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hochschule Osnabrück	
Prof. Dr. Dr. Senninger, Norbert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Sesterhenn, Andreas	Nein	Nein	Bergischer Zahnärzte Verein Wuppertal	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat Steinmann, Diana	keine	keine	Nein	Lehmans Buch Strahlentherapie	keine	keine	Mitglied: DEGRO, AG LQ (Sprecherin), ARO (Mandatsträgerin S3 LL Komplementärmedizin in der Onkologie), GPOH, Dt. Gesellschaft für NHK, Dt. Zentralverein hom. Ärzte, Wisshom, Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische Radioonkologie Komplementäre Medizin/ Naturheilkunde Lebensqualität, Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische Radioonkologie Komplementäre Medizin/ Naturheilkunde, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Integrative Onkologie (gering), Limitierung von Leitungsfunktion



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Stoklossa, Cindy	IQTIG	Nein	Danone	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen	kein Thema (keine), keine
Dr. Strietzel, Cornelia	Nein	Nein	Pizer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Gewerkschaft Verdi, Mitglied: Sozialdemokratische Partei Deutschland	kein Thema (keine), keine
Dr. Ulrich, Claas	Nein	Nein	Galderma, Sanofi, Beiersdorf	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Valentini, Jan	Peer-Reviewed Zeitschriften	Nein	Im Rahmen wissenschaft. Projekte/ Kongresse	Nein	Innovationsfonds , Dt Krebshilfe - , BMBF , BMBF , MWK Ba Wü , KVC Stiftung	Nein	Mitglied: Mitglied u. Sprecher der AG Komplementärmedizin der DEGAM  , Mitglied: Mitglied Lenkungsgruppe FORUM Arbeitsgruppen für Komplementäre Medizin im Deutschsprachigen Raum, Mitglied: Mitgliedschaften der DGTCM, ECIM und AGTCM, Mitglied: Gründungsmitglied KOKON Verein, Wissenschaftliche Tätigkeit: s. <a href="https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/institute/allgemeinmedizin/forschung/komplementaere-und-integrative-medicin">https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/institute/allgemeinmedizin/forschung/komplementaere-und-integrative-medicin</a>  Primärärztliche Versorgung, Traditionelle Chinesische	Komplementäre Medizin (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Medizin, Akupunktur, Integrative Onkologie, Geriatrie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Primärärztliche Versorgung, Traditionelle Chinesische Medizin, Akupunktur., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: - Studiengang Humanmedizin: Lehre Vorlesungen und Praktikum Naturheilverfahren im QB 12 und Wahlfach, Blockpraktikum AM, GKU Allgemeinmedizin, Studienpatenprogramm - Studiengang Pflegewissenschaften, Hebammenwissenschaftgen: Lehre zu KIM - hausärztliches Weiterbildungsprogramm: Verbundweiterbildung Plus: Seminare „Einführung in die Komplementärmedizin“, „Komplementärmedizin in der Onkologie“, „Akupunktur und TCM“	
Groß (ehemals Voesch), Sabrina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS, Mitglied: DEGUM	kein Thema (keine), keine
Dr. Wagner, Steffen	Nein	Pfizer	Astra Zeneca Novartis MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BNGO e.V., Saarländische Krebsgesellschaft, Deutsche Krebsgesellschaft, Senologie, AGO, Berufsverband	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							der Frauenärzte, Mitglied: Natum e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: regelmäßige Kongreßberichterstattung ASCO, SABCS in "Frauenarzt" und "Journal Onkologie" für BNGO , Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: 1. Vorsitzender des saarländischen Krebsgesellschaft Ausrichtung Offene Krebskonferenz 2021	
M.Sc. Walter, Stefanie	AG PRiO der Deutschen Krebsgesellschaft	Stiftung Deutsche Krebshilfe	Webinare in Kooperation mit dem Landesverband der Kehlkopferierten e. V. Thüringen , Webinare in Verbindung mit dem Hautkrebsnetzwerk e. V.	Nein	Bundesverband der Kehlkopferierten e. V. bzw. seit 1. Mai 2022 Bundesverband Kehlkopf- und Kopf-Hals-Tumore e. V.	Nein	Mitglied: AG PRiO der Deutschen Krebsgesellschaft, Mitglied: Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG), Mitglied: VdK, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kommunikation zwischen Arzt/Ärztin und Patient*in, Kommunikation zwischen Angehörigen und Betroffenen, Versorgung von onkologischen Patient*innen, Versorgung von onkologischen Patient*innen in Bezug auf integrativer und komplementärer Medizin, Auswirkungen der Pandemie auf die Gesundheit onkologischer Patient*innen und ärztliche Fachberufe, , Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Die AG PRIO der Deutschen Krebsgesellschaft führt Weiterbildungen und Workshops zu Themen wie Ernährung, Sport, Komplementäre Medizin, Kommunikation, etc. durch. In diesem Rahmen habe ich Fortbildungen zu Kommunikation und zu Angehörigen gehalten	
Prof. Weimann, Arved	Nein	Nein	Fresenius Kabi Deutschland , B. Braun , Falk Foundation , Baxter , Hochschule Anhalt	Nein	Mucos	SECA	Mitglied: DGCH, DGAV, DGEM, DEGUM, DIVI, DKG European Society for Clinical Nutrition and Meatbolism (ESPEN), American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), Mitglied: Arbeitsgruppenleiter: Leitlinie Perioperative Ernährung (DGEM, ESPEN) Mandatsträger für die AWMF-Leitlinien Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Komplementärmedizin, POMGAT, Pankreas , Mitglied: Sächsische Landesärztekammer (SLAEK): Mitglied der Lebendspendekommission, Ärztliche Ausbildung , Mitglied: BÄK - AG Verfahrensgrundsätze und Ethik der STÄKO Organtransplantation , Mitglied: Referent Deutsche Akademie für Ernährungsmedizin e.V. (DAEM)und MemoMed für das Curriculum Ernährungsmmedizin	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							der BÄK , Wissenschaftliche Tätigkeit: Perioperative Ernährung - Konditionierung von viszeralchirurgischen Hochrisikopatienten , Wissenschaftliche Tätigkeit: Viszeralchirurgie / Perioperative Ernährung - Konditionierung von viszeralchirurgischen Hochrisikopatienten , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungsveranstaltung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Leipzig/Machern	
Prof. Dr. Weis, Joachim	Fort- und Weiterbildung Psychoonkologie	Selbsthilfegruppen FSH, BPS	WPO psychoonkologische Fortbildung	Nein	Selbsthilfe Forschung Patientenpartizipation Interventionsstudien DKH, EORTC, BMBF	keine	Mitglied: Fachgesellschaften PSO IPOS DGMP DGPs EORTC , Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zum Themengebiet Fatigue, Psychoonkologie, Lebensqualität, Selbsthilfe, Wissenschaftliche Tätigkeit: Patientenberatung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Vorstand Weiterbildung Psychoonkologie WPO, Persönliche Beziehung: keine	Fatigue und Bewegung; Psychoonkologie (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Wellmann, Bärbel	Nein	Nein	BRCA-Netzwerk e.V.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied als Beisitzerin des Vorstands des BRCA-Netzwerks e.V.	kein Thema (keine), keine
Wenzel, Gregor	Nein	Nein	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli	Nein	Nein	Nein	Nein	nein (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			chen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.					
Prof. Dr. Wörmann, Bernhard	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ASCO, ASH, DGHO, DKG, BDI, DGIM, EACR, ESMO, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämatologie, Medizinische Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämatologie, Medizinische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGHO, Persönliche Beziehung: none	kein Thema (keine), keine
Prof. van Oorschot, Birgitt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, Mitglied: DGP	kein Thema (keine), keine

## 11.6 Kommentare der Konsultationsphase

\*Kommentare ohne ID sind während der Einholung der formalen Zustimmungen von Organisationen oder direkt von Patientenvertretern eingegangen

### 11.6.1 Inhaltliches

ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
8	7.19.10 Ingwer; S 407	Es liegen Daten aus 2 systematischen Reviews mit insgesamt 8 RCTs und 12 weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Ingwer auf zytostatikainduzierte Übelkeit/ Erbrechen bei onkologischen Patienten vor. Ingwer kann zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese in der Therapie von zytostatikainduzierter Übelkeit/ Erbrechen bei	Es liegen Daten aus 2 systematischen Reviews mit insgesamt 8 RCTs und <b>13</b> weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Ingwer auf zytostatikainduzierte Übelkeit/ Erbrechen bei onkologischen Patienten vor. Ingwer kann zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese in der Therapie von zytostatikainduzierter Übelkeit/ Erbrechen bei diesen Patienten angewendet werden.	Es wurde aktuell noch ein weiteres RCT publiziert:  <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267223015265">www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267223015265</a>	Die Studie wurde aufgrund des Suchzeitraums (bis August 2022) nicht eingeschlossen  Beschluss: Aufnahme im Update

ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Entscheidung & Begründung
		diesen Patienten angewendet werden.			
9	7.19.10 Ingwer, S 409	Von den unten beschriebenen, späteren neun RCTs sind nur zwei von guter methodischer Qualität. Bezüglich der Fragestellung Inzidenz und Stärke der CINV waren drei Studien nicht signifikant, zwei RCTs hatten in Subgruppen signifikante Daten und vier Studien fanden signifikante Ergebnisse. Drei der Studien untersuchten Lebensqualität und Fatigue unter CINV, bei zwei Studien waren die Ergebnisse für	Von den unten beschriebenen, späteren <b>10</b> RCTs sind <b>drei</b> von guter methodischer Qualität. Bezüglich der Fragestellung Inzidenz und Stärke der CINV waren drei Studien nicht signifikant, zwei RCTs hatten in Subgruppen signifikante Daten und <b>fünf</b> Studien fanden signifikante Ergebnisse. <b>Vier</b> der Studien untersuchten Lebensqualität und Fatigue unter CINV, bei <b>drei</b> Studien waren die Ergebnisse für zusätzliche Ingwereinahme den Kontrollen signifikant überlegen..	Das RCT wurde entsprechend berücksichtigt. <a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267223015265">www.sciencedirect.com/science/artic le/pii/S2212267223015265</a>	Siehe Kommentar ID 8  Beschluss: Aufnahme im Update



ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Entscheidung & Begründung
		zusätzliche Ingwereinnahme den Kontrollen signifikant überlegen..			
10	7.19.10 Ingwer, S 413	Aufgrund der methodischen im Studiendesign sollten die Ergebnisse unter Vorbehalt interpretiert werden.	<p>Aufgrund der methodischen <b>Probleme</b> im Studiendesign sollten die Ergebnisse unter Vorbehalt interpretiert werden.</p> <p>In einem in Australien durchgeführten RCT (Crichton et al. (2023)) erhielten 103 TumorpatientInnen (Brustkrebs: 43 %) während drei Zyklen einer erstmaligen moderaten (60 %) bis hochemetogenen Chemotherapie ab Tag 1 bis 5 täglich 4 Kapseln à 300 mg Ingwerpulver (standardisiert auf Gingerole/Shogaole) oder Placebo, zudem Standardantimetika nach Bedarf.</p> <p>Messzeitpunkte: Ein Tag vor Therapiebeginn, Tag 1, 4 und 5-8 nach Chemotherapie: Hauptzielparameter war die auf CINV</p>	<p>Hier wurde das neue RCT eingefügt.</p> <p><a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267223015265">www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267223015265</a></p>	<p>Siehe Kommentar ID 8</p> <p>Beschluss: Aufnahme im Update</p>

ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierete Entscheidung & Begründung
			<p>infolge Chemotherapie bezogene Lebensqualität (Functional Living Index Emesis 5-Day Recall (FLIE-5DR)).</p> <p>Die Ingwergruppe zeigte gegenüber der Placebogruppe signifikante und klinisch relevante Verbesserungen beim Hauptzielparameter, zudem bei der auf Übelkeit bzw. auf Erbrechen bezogenen Lebensqualität während und nach der Chemotherapiezyklen sowie bei der Fatigue (alle <math>p=0,003</math> (multipler Bonferroni-Test)). Ingwer war damit auch gegen Übelkeit und Erbrechen in der posttherapeutischen Phase wirksam. Die Verträglichkeit war gut.</p> <p>Die sorgfältig durchgeführte Studie hat eine hohe Qualität: Sie zeichnet sich durch eine ausreichende Power, eine professionelle Statistik, eine exakte Charakterisierung des verwendeten Extraktes, die Verwendung von validierten Fragebögen und nur geringfügige Gruppenunterschiede bei den umfangreich charakterisierten Patienten aus. Einschränkungen</p>		

ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
			ergeben sich aus der problematischen Verblindung.		
13	7.19.17 Cannabi noide S. 482	Alle Artikel überschneiden sich in mindestens einem Mitautor (Fallon) und wurden entweder von der Pharmaindustrie GW Pharma Ltd. [973]; Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc [974], [975] oder von beiden finanziert [976].	Alle Artikel überschneiden sich in mindestens einem Mitautor (Fallon).	Kommentar: Studien, die im Zusammenhang mit Zulassungsprojekten stehen, werden zwangsläufig von der Pharmaindustrie induziert und müssen sich nicht nur vollumfänglich an die Vorgaben der Clinical Trials Regulation halten, sondern auch ihre Primär- und Sekundärparameter sehr sorgfältig definieren, weil die Studie ansonsten für die Zulassung nicht anerkannt werden würde. Die Anmerkung in der Leitlinie könnte von nicht wissenschaftlich geschulten Kreisen so interpretiert werden, dass Studien aus der Pharmaindustrie grundsätzlich mit geschönten Daten arbeiten.	Finanzierung einer Studie durch eine Pharmaindustrie sollte transparent dargestellt werden.  Beschluss: im Hintergrundtext deutlich schreiben, dass es sich um Zulassungsstudien handelt, weshalb Pharmaindustrie involviert ist
	7.4	Selen	Wunsch nach Hinweis oder neuer Empfehlung, dass der Selenspiegel erhoben und bei einem Mangel		Beschluss: Im Update wird dies in die verantwortliche AG gegeben, da für diese Empfehlung eine Recherche

ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
			substituiert und kontrolliert werden sollte (ähnlich wie bei Vitamin D)		durchgeführt bzw. die alte Recherche nachvollzogen werden müsste
	7.12	„Hinsichtlich des Einsatzes von Vitamin D bei Therapie assoziierter Osteoporose wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen“ verwiesen [DKG/AS ORS et al. 2020].“	Wunsch die Osteoporose Empfehlungen wieder in die KAM LL aufzunehmen	Patienten das Nachschlagen in einer weiteren LL ersparen	Herausnehmen der Empfehlung wurde von der Leitliniengruppe in der Aktualisierung konsentiert.  Beschluss: In der Patienten-LL aktives Verlinken der Leitlinie, sowie genauere Beschreibung der entsprechenden Empfehlung zur Erleichterung
	7.12	Vitamin D	Wunsch nach Beachtung der dkfz Studie <a href="https://www.dkfz.de/de/presse/pressemittelungen/2023/dkfz-pm-23-27-Verringerte-Krebssterblichkeit-bei-taeglicher-Vitamin-D-Einnahme.php">https://www.dkfz.de/de/presse/pressemittelungen/2023/dkfz-pm-23-27-Verringerte-Krebssterblichkeit-bei-taeglicher-Vitamin-D-Einnahme.php</a>		Beschluss: Keine Aufnahme; Studie beinhaltet größtenteils gesunde Patienten. Verabreichte Dosen sind sehr hoch.
	7.19.17	Cannabis NW	Frage, ob nicht Herzrhythmusstörungen als mögliche	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajad.13215">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajad.13215</a>	Beschluss: Aufnahme im Hintergrundtext zu Nebenwirkungen (Zusatzstudien)

ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
			NW von Cannabis genannt werden müssen		
		Patientenkapitel		Eingangs Statement einfügen „ <b>Auch im Rahmen komplementär-medizinischer Verfahren soll mit dem Patienten ein Therapieziel für die Therapie benannt werden.</b> “	Beschluss: kein Einfügen in aktueller Version, im Update soll Patientenkapitel überarbeitet werden
		Allgemein		Nach Rücksprache mit den von uns benannten Mandatsträgern anregen möchten, bei der zukünftigen Aktualisierung eine breitere Literaturlaufarbeitung zu den einzelnen Fragestellungen durchzuführen und auch Studien auf dem EbM Ila mit in die Bewertung einzubeziehen, wie es auch die AWMF vorgibt. Hier sehen unsere Mandatsträger noch Verbesserungspotenzial, um für möglichst viele klinische Fragestellungen den Anwendenden eine Hilfestellung für die jeweilige Fragestellung an die Hand zu geben.	Kein Gewinn, da dies ggf. nur zu mehr Statements führt; Orientierung an Methodik des Leitlinienprogramms: wenn RCTs, SRs/MAs vorliegen dann ist es nicht notwendig in dem Evidenzniveau nach unten zu gehen  Beschluss: Keine Änderung des Evidenzniveaus

## 11.6.2 Redaktionelles

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Entscheidung & Begründung
1	7.19.2, S. 364	Das Herbal Medicinal Product [...] hat Baldrianpulver [...] zur Besserung [...] aus Gründen der etablierten Nutzung ("well-established use") akzeptiert [614]	Baldrianpulver ersetzen durch: Baldrianwurzel- Trockenextrakte (DEV 3- 7,4:1, Auszugsmittel Ethanol 40 – 70 %)  2) Referenz [614] ändern in Monograph on European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix	Zu 1) "Powdered herbal substance" ist nur auf Basis von "traditional use" in der Monographie genannt. Siehe HMPC Monograph: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf</a>  Zu 2) Ref. [614]: Der Link für in der Referenzliste zum Draft der Kombinationsmonographie zu Baldrianwurzel + Hopfenzapfen Korrekte Quelle, siehe obiger Link zur HMPC-Monographie zu Baldrianwurzel.	Zu 1) Annehmen & Ändern  Zu 2) Annehmen & Ändern
2	7.19.3, S. 369 zu Meta- Analyse von Naser et al. (2011)	Fünf RCTs [...] mit N=1020 Patientinnen wurden ausgewertet [...]	Fünf RCTs [...] mit N=1020 Patientinnen <b>in der Peri- und Postmenopause</b> wurden ausgewertet [...]	Im Entwurfstext geht es in den Abschnitten davor und danach um Studien bei KrebspatientInnen. Naser et al. analysierten aber die Daten von Frauen in der Perimenopause und Postmenopause. Es könnte daher zu falschen Schlussfolgerungen kommen, wenn dies in diesem Abschnitt nicht erwähnt wird, siehe Abstract von Naser et al (2011): <a href="https://journals.lww.com/menopausejournal/abstract/2011/04000/suspected_black_cohosh_hepatotoxicity__no_evidence.7.aspx">https://journals.lww.com/menopausejournal/abstract/2011/04000/suspected_black_cohosh_hepatotoxicity__no_evidence.7.aspx</a>	Annehmen & Ändern
3	7.19.3, S. 369 Ende des	Die Auswertung der Fälle mittels eines leberspezifischen	<i>Ergänzung am Ende des Abschnitts:</i>	Im aktuelleren Assessment Report des HMPC (2018) wird auf weitere Verdachtsfälle, davon einzelne auch mit möglichem Zusammenhang, hingewiesen mit der	Annehmen & Ändern

ID	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
	Abschnittsbeginnend mit "Naser et al.", Zeile 8	Algorithmus ergab keine Hinweise auf einen sicheren Kausalzusammenhang.	Die Monographie der European Medicines Agency (EMA) und die am Markt befindlichen zugelassenen CR-haltigen Arzneimittel weisen auf besondere Vorsicht bei Patientinnen mit bestehenden oder früheren Lebererkrankungen hin. Die Therapie sollte sofort beendet werden, wenn Symptome einer Leberschädigung auftreten. Unter Nebenwirkungen wird darauf hingewiesen, dass über Fälle von Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von CR berichtet wurde.	Schlussfolgerung: <i>"Due to limited data, patients have to be carefully observed for signs of liver toxicity. Patients are advised to pay particular attention to symptoms of a possible liver injury (such as tiredness, loss of appetite, yellowing of skin and eyes or severe upper stomach pain with nausea and vomiting, or dark urine). To date based on available preclinical or clinical data, liver toxicity of CR preparations cannot be excluded."</i> ( <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf</a> )  Die EMA/HMPC-Monographie enthält entsprechende Vorgaben: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf</a> Auch die Produkttexte von CR-haltigen Arzneimitteln enthalten Vorsichtshinweise. Quellen: a) Fach- und Gebrauchsinformationen von CR-haltigen Arzneimitteln (Monopräparate, wie z.B. Remifemin) b) Arzneipflanzenlexikon Traubensilberkerze: <a href="https://arzneipflanzenlexikon.info/traubensilberkerze.php">https://arzneipflanzenlexikon.info/traubensilberkerze.php</a>	
4	7.19.10, Seite 407,	Ingwer ist in Pulverform als Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel	Ingwer ist in Pulverform als Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel erhältlich. Das Im	Aus dem Entwurfstext wird die Trennung zwischen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln nicht deutlich. Der Begriff "Angebote" ist sehr vage.	Annehmen & Ändern

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
	Abschnitt unten	erhältlich. Das Arzneimittel unterliegt strengen Auflagen einer standardisierten Produktion. Standardisierte Drogen- Extrakt- Verhältnisse finden sich nur in einigen der klinischen Studien nicht aber bei den auf den Markt befindlichen <b>Angeboten</b> . Ingwer ist in zahlreichen europäischen Ländern als Medikament mit den Bezeichnungen "medizinisch allgemein anerkannt" ("well- established use") gegen Reiseübelkeit und "traditional use" gegen leichte gastrointestinale Beschwerden zugelassen.	<b>Gegensatz zu Nahrungsergänzungsmitteln In unterliegen</b> Arzneimittel <del>unterliegt</del> strengen Auflagen einer standardisierten Produktion. <b>In klinischen Studien vorwiegend untersucht wurde die pulverisierte getrocknete Droge. Standardisierte Drogenextrakte</b> finden sich nur in einigen der klinischen Studien, nicht aber bei den am Markt befindlichen Arzneimitteln. Ingwer <b>wurzelpulver</b> ist in zahlreichen europäischen Ländern als Medikament <b>der</b> Kategorie "medizinisch allgemein anerkannt" ("well-established use") gegen Reiseübelkeit <b>zugelassen oder auf der Basis der traditionellen Verwendung</b> ("traditional use") gegen leichte gastrointestinale Beschwerden <b>registriert</b> .	Außerdem sollte explizit darauf hingewiesen werden, dass vorwiegend die Pulverdroge untersucht wurde.  In der Monographie der European Medicines Agency zu Ingwerwurzelstock (2012) wird in den beiden Kategorien (well-established-use und traditional-use) nur die pulverisierte Droge empfohlen. Quellen: EMA Monograph und Assessment Report: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf</a>  <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf</a>  Datenbank AMIS (Arzneimittelinformationssystem in <a href="http://www.pharmnet-bund.de">www.pharmnet-bund.de</a> ):  Marktsituation z.B. in Deutschland: Zwei zugelassene Arzneimittel (Reisekrankheit) mit Ingwerwurzelstockpulver als Wirkstoff. Ingwerextrakte als Arzneimittelwirkstoff gibt es nur als Vielstoff- Kombination mit anderen Pflanzenextrakten, z.B. in Produkten wie Enzian-Magentonikum, YamatoGast, Klosterfrau Melissengeist u.a. Die Zulassungen oder Registrierungen solcher Kombinationen beruhen auf der eigenen Produkthistorie und haben keinen Bezug auf die europäische Monographie zu Ingwer.  Nahrungsergänzungsmittel können Ingwerpulver oder speziell ausgelobte Ingwerextrakte enthalten, zu welchen es keine offizielle Monographie gibt.	



ID	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
			(Quelle EMA/HMPC-Monographie)		
5	7.19.10. Seite 411	Kommun et al. (2017 gaben Ingwer (20 mg/Tag) + Antiemetika [...]	Kommun et al. (2017 gaben <b>6-Gingerol (20 mg/Tag in Form eines standardisierten Ingwerextrakts)</b> + Antiemetika [...]	Die allgemeine Bezeichnung "Ingwer" ist bezogen auf die angegebene Dosis von 20 mg/Tag irreführend. Die Angabe bezieht sich auf 6-Gingerol (siehe Text im Originalartikel von Kommun et al. [832] unter Methodik): <i>"The 6-gingerol capsules contained 5 mg (1.4% w/w of ginger extract)." [...] Eligible patients were randomly assigned to receive 6-gingerol 10 mg or placebo orally twice daily.</i>	Annehmen & Ändern
6	7.19.10. Seite 412	Bossi et al. (2017) fand in seiner Studie mit 49% [...]	Bossi et al. (2017) <b>testete hyperkritischen CO<sub>2</sub>-Ingwerextrakt (160mg/Tag, entsprechen 64 mg Gingerol täglich</b> und fand in seiner Studie mit 49% [...]	Es sollte klargestellt werden, dass hier nicht "Ingwer", sondern ein bestimmter Ingwerextrakt geprüft wurde. Die Gesamt-Tagesdosis von 160 mg/Tag bezieht sich auf den Extrakt. Siehe Originalartikel von Bossi et al. [831] unter Methodik: <i>Each box contained [...] 120 gelatin soft gel capsules containing vegetable oil (110 mg) and 40 mg of standardized Ginger CO<sub>2</sub> supercritical extract (title Min in Gingerols: 16 mg, Min in Shogaoil 1.12 mg). Patients were instructed to take treatment per os 2 capsules in the morning and 2 in the late afternoon [...]. --&gt; 160 mg Ingwerextrakt täglich</i> Siehe Abschnitt Die Studienergebnisse im Einzelnen auf Seite 411 des Textentwurfs in der LL: "Fünf RCTs fanden beim Vergleich Ingwer (Tagesdosis zwischen <b>160 mg</b> und 2 g) vs. Placebo/UC [...]. --> die	Annehmen & Ändern

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierete Entscheidung & Begründung
				vergleichsweise niedrige Dosis von 160 mg/Tag bezieht sich auf den o.g. <b>Extrakt</b> in [831].	
7	7.19.18 Artemisi a annua / S. 493	Im Laufe der gesamten Beobachtungsdauer (Median = 42 Monate) war die Rückfallquote in A im Vergleich zu B nicht niedriger (A: n = 1, B: n = 6, Wiederauftreten HR = 0.16, p=0.091).	Im Laufe der gesamten Beobachtungsdauer (Median = 42 Monate) war die Rückfallquote in A im Vergleich zu B erheblich niedriger (A: n = 1, B: n = 6, Rezidiv: HR = 0.16).	In Abschnitt 3.4.2. Survival Analysis in Referenz 989 (Krishna et al. 2015) steht:  During a median follow up of 42 months, there were 6 recurrences in the placebo group and 1 recurrence in an artesunate recipient.... The hazard ratio of first disease recurrence is 0.16 (95%CI (0.02, 1.3)) in the artesunate group compared with placebo.  Der Text wurde entsprechend korrigiert.	Übernahme mit Anpassung: Im Laufe der gesamten Beobachtungsdauer (Median = 42 Monate) war die Rückfallquote in A im Vergleich zu B niedriger, <b>jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied</b> (A: n = 1, B: n = 6, Wiederauftreten HR = 0.16, <b>95% KI 0.02, 1.3</b> ; p=0.091).
11	Boswelli a  Zerebral e Ödeme (zu State ment 7.59), S 373	In einem Doppelblindversuch untersuchten Kirste et al. (2011) die Wirkung eines Boswellia serrata Trockenextrakts bei Patienten (n = 44) mit Hirntumoren [638]. Patienten, die sich einer Strahlentherapie zur Behandlung von	<b>In einer Pilotstudie (doppelblind, randomisiert)</b> untersuchten Kirste et al. (2011) die Wirksamkeit eines Boswellia serrata-Extraktes bei Patienten (n = 44), die eine Strahlentherapie zur Behandlung von primären Hirntumoren ( <b>Glioblastom</b> ) oder Hirnmetastasen <b>erhielten</b> [638]. Die	Die Studie [638] wurde ungenau wiedergegeben, wesentliche Informationen fehlten und wurden jetzt ergänzt. Die Bewertung ändert sich dadurch nicht.	Übernahme mit Anpassung: <b>In einer Pilotstudie (doppelblind, randomisiert)</b> untersuchten Kirste et al. (2011) die Wirksamkeit eines Boswellia serrata-Extraktes bei Patienten (n = 44), die eine Strahlentherapie zur Behandlung von primären Hirntumoren ( <b>Glioblastom</b> ) oder Hirnmetastasen <b>erhielten</b> [638]. Die <b>Verumgruppe nahm während der Therapie täglich</b>

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
		<p>primären Hirntumoren oder Gehirnmetastasen unterzogen, wurden durch Randomisierung einer von zwei Gruppen zugeordnet: Die Verumgruppe erhielt Boswellia serrata H15 Trockenextrakt Kapseln (4.200 mg/Tag), die Kontrollgruppe ein Placebopräparat (Lactose-Kapseln). Kapseln mit dem Boswellia serrata H15 Trockenextrakt waren zweischichtig, um den Geruch des H15-Phytotherapeutikum s zu überdecken. Am Ende der Strahlentherapie</p>	<p>Verumgruppe nahm während der Therapie täglich 3x4 Kapseln des Nahrungsergänzungsmittels H15 (4.200 mg nicht weiterspezifizierter Trockenextrakt/Tag) ein, die Placebogruppe Lactose-Kapseln. Die Boswellia-haltigen Kapseln waren zweischichtig, um den Weihrauchgeruch zu überdecken. Beide Gruppen erhielten bei Hirndrucksymptomen Dexamethason. Das mittels MRT gemessene Hirnödempvolumen nach Therapie wurde im Vergleich zum Ausgangswert direkt vor Beginn der Therapie bei 60% der Patienten der Boswelliagruppe und bei 26% der Patienten der Placebogruppe auf &lt;25% reduziert (p = 0,023). Es ergaben sich zudem Hinweise auf eine stärkere</p>		<p>3x4 Kapseln des Nahrungsergänzungsmittels H15 (4.200 mg nicht weiterspezifizierter Trockenextrakt/Tag) ein, die Placebogruppe Lactose-Kapseln. Die Boswellia-haltigen Kapseln waren zweischichtig, um den Weihrauchgeruch zu überdecken. Beide Gruppen erhielten bei Hirndrucksymptomen Dexamethason. Das mittels MRT gemessene Hirnödempvolumen nach Therapie wurde im Vergleich zum Ausgangswert <b>direkt vor Beginn der Therapie</b> bei 60% der Patienten der Boswelliagruppe und bei 26% der Patienten der Placebogruppe <b>um &gt;75% reduziert (Gruppenvergleich p=0.023)</b>. Es ergaben sich zudem Hinweise auf eine stärkere Reduktion des Tumolvolumens in der Boswellia-Gruppe (p=0.008). Bei den sekundären</p>

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierete Entscheidung & Begründung
		zeigten Patienten, die den H15-Extrakt einnahmen, im MRT ein signifikant geringeres Volumen des zerebralen Ödems als Patienten der Placebogruppe: Im Vergleich zum Ausgangswert und bei Messung unmittelbar nach Ende der Strahlentherapie und der Verum/Placebo-Behandlung wurde bei 60% der Patienten der Verumgruppe und bei 26% der Patienten der Placebogruppe eine Reduktion des Hirnödems von >75% festgestellt (p = 0,023). Die Ergebnisse müssen in größeren Studien	Reduktion des Tumorvolumens in der Boswellia-Gruppe. Bei den sekundären Endpunkten progressionsfreie Überlebenszeit, Lebensqualität, kognitive Funktion sowie beim Dexamethasonbedarf fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen [638]. Die Ergebnisse müssen in größeren Studien validiert werden.		Endpunkten progressionsfreie Überlebenszeit, Lebensqualität, kognitive Funktion sowie beim Dexamethasonbedarf fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen [638]. Die Ergebnisse müssen in größeren Studien validiert werden.

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierte Entscheidung & Begründung
		validiert werden [638], [670]. Sekundäre Endpunkte der Studie umfassten die progressionsfreie Überlebenszeit, die Lebensqualität sowie die kognitive Funktion, hier fand sich bei keinem der sekundären Endpunkte ein Unterschied zwischen den Gruppen, auch die erforderliche Steroiddosis war in den beiden Armen gleich.			
12	7.19.17 Cannabi noide S. 478	Zu den (Phyto-) Cannabinoiden gehören unter anderem Delta-9- Tetrahydrocann	Zu den (Phyto-) Cannabinoiden gehören unter anderem Delta-9- Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD).	Die Substanz Tetrahydrocannabinol gibt es nicht.	Annehmen & ändern

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Entscheidung & Begründung
		abinol (THC) und Cannabidiol (CBD).			
-	4.4	Einführungstext	Ausführlichere Erklärung von Homöopathie, insbesondere Komplexhomöopathie		Annehmen & ändern
-	7.12		Wunsch nach Hinweis zu 2 verschiedenen Maßeinheiten von Vit. D (nmol/L vs. ng/ml) bzw. Hinweis auf Verwechslungsgefahr evtl. plus Umrechnung		Annehmen & ändern
14	7.19.17 Cannabi noide S. 485	Da die Studien in Zentren über die ganze Welt durchgeführt wurden ist jedoch zu beachten, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Patienten die gleiche Grundversorgung	Da die Studien in Zentren über die ganze Welt durchgeführt wurden, ist jedoch zu beachten, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Patienten die gleiche Grundversorgung (insbesondere in der Opioidversorgung) erhielten.	Kommentar: Siehe S 482	siehe Kommentar ID 13 unter Inhaltliches

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierete Entscheidung & Begründung
		(insbesondere in der Opioidversorgung) bekamen. Zudem wurden alle Studien von einer Pharmaindustrie finanziert.			
15	7.19.17 Cannabi noide  S 486	In den Ergebnissen des primären Endpunkts wurde nicht zwischen akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen unterschieden, obwohl dies laut Studie im Selbstbericht getrennt erhoben wurde. Letztlich ist anzumerken, dass viele beteiligte Personen in dem Artikel direkte Kontakte zu Pharmaindustrien aufweisen.	In den Ergebnissen des primären Endpunkts wurde nicht zwischen akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen unterschieden, obwohl dies laut Studie im Selbstbericht getrennt erhoben wurde. Aufgrund all dieser Faktoren ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.	Kommentar: Siehe S 482	siehe Kommentar ID 13 unter Inhaltliches

ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierete Entscheidung & Begründung
		Aufgrund all dieser Faktoren ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.			
-	4.4	Empfehlung 4.25 vs. Statements 4.26 und 4.27	Empfundene Widersprüchlichkeit der Empfehlungen vs. Statements, Mittelverschreibung ja, aber keine Empfehlung für homöopathische Mittel?		In der Empfehlung 4.25 geht es um die Kombination von individuellen Einzelmitteln mit einer Erstanamnese.  In den Statements 4.26 und 4.27 geht es um Einzelmittel oder Komplexmittel ohne Anamnese.
-		Allgemein	Etwas irritiert hat mich zunächst, dass es auch die Empfehlungen gibt: kann weder für noch... eine Empfehlung ausgesprochen werden. Das ist ungewöhnlich, aber hilft beim Auffinden der verschiedenen Optionen. Bei Vitamin D wurde das aber nicht konsequent eingehalten. Die sollte-Empfehlung zur		Formulierungen mit „weder noch“ sind Statements. Hier reicht die vorliegende Evidenz nicht zur Formulierung von Empfehlungen aus.  Konsensbasierte Empfehlungen basieren nicht zwingend auf Evidenz, sondern können davon ab von den Experten konsentiert werden und werden dementsprechend als



ID	Kapitel/S eite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierete Entscheidung & Begründung
			<p>Spiegelbestimmung ist rein konsensbasiert und wird durch die ausgedehnten Literaturrecherchen nicht gestützt: es gibt keinen Nachweis, das dies nützt und insbesondere auch keinen für einen zu erreichenden Zielbereich. Das sollte man bei der nächsten Auflage nochmal deutlicher herausarbeiten. Man sollte auch deutlicher vor hohen Bolusdosen oder durch Kombination mit verschiedenen Präparaten oder Nahrungsergänzungsmitteln In oft zu hohen Tagesdosen warnen. Auch wenn da nicht der toxische Bereich erreicht wird, gibt es Hinweise auf unerwünschte Effekte, insbesondere erhöhtes Sturzrisiko.</p>		<p>Expertenkonsens gekennzeichnet.</p> <p>Es wurde ein Zusatz in den NW eingefügt, über hochdosiertes Vitamin D in Nahrungsergänzungsmitteln</p>

## 12 Literatur

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].

<b>Versionsnummer:</b>	<b>2.0</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>07/2021</b>
<b>Überarbeitung von:</b>	<b>05/2024</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>05/2029</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online