

# Konsultationsfassung S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen

Version 2.01 – November 2023

AWMF-Registernummer: 032-055OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich **NICHT** gestattet

## Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 21.12.2023 an:

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

Das ist neu!  
Das hat sich geändert!

## Wesentliche Neuerungen

Insgesamt wurden 6 Themen/Kapitel aktualisiert und dementsprechend die Empfehlungen/ Statements, sowie Hintergrundtexte bei Einbindung neuer Studien angepasst. Neben diesen wurden 4 neue Themen in die Leitlinie aufgenommen, zu denen neue Hintergrundtexte erstellt, sowie Empfehlungen/ Statements abgestimmt wurden.

Es erfolgte eine Überarbeitung/Aktualisierungsrecherche der Kapitel

- 4.4 Homöopathie ([Kapitel 4.4](#))
- 7.3 Carnitin ([Kapitel 7.3](#))
- 7.4 Selen ([Kapitel 7.4](#))
- 7.12 Vitamin D ([Kapitel 7.12](#))
- 7.19.10 Ingwer ([Kapitel 7.19.10](#))
- 7.19.13 Katzenkralle ([Kapitel 7.19.13](#))

Folgende Kapitel wurden neu recherchiert und erarbeitet:

- 7.17 Methadon ([Kapitel 7.17](#))
- 7.18 Zeolithe ([Kapitel 7.18](#))
- 7.19.17 Cannabinoide ([Kapitel 7.19.17](#))
- 7.19.18 Artemisia Annua ([Kapitel 7.19.18](#))

Zusätzlich wurden Änderungen in folgenden Kapiteln vorgenommen:

- 4.1 Akupunktur ([Kapitel 4.1](#))
- 7.19.4 Boswellia ([Kapitel 7.19.4](#))

Für eine detaillierte Übersicht der Änderungen in den Empfehlungskästen, siehe [Kapitel 10 Änderungen im Rahmen der Aktualisierung 2021/2011](#).

Weitere Änderungen:

- Erstellung eines Kapitels für Forschungsfragen ([Kapitel 8](#))
- Überarbeitung des Kapitels Qualitätsindikatoren ([Kapitel 9](#))
- Zusatzhinweis für Populationsspezifische Recherche in jedem Unterkapitel der Phytotherapeutika
- Anpassung der Empfehlungsnummern
- Bei Statements in denen Morbidität/Mortalität erhoben wurde, wurde auch Lebensqualität als Endpunkt hinzugefügt, wenn dies ebenfalls in den referierten Studien enthalten war ([Kapitel 4.5.1](#), [Kapitel 7.20.5](#), [Kapitel 7.19.18](#), [Kapitel 7.19.13](#), [Kapitel 7.19.10](#), [Kapitel 7.12](#), [Kapitel 5.4](#), [Kapitel 5.2](#), [Kapitel 4.5.1](#))
- Grammatik- und Rechtschreibprüfung
- Redaktionelle Anpassungen in den Empfehlungen/ Statements mit Differenzierung/Streichung von „heterogen“ und „widersprüchlich“
- Aktualisierung der Verfahrensübersichten ([Kapitel 3.2](#), [Kapitel 11.2](#) und [Kapitel 11.3](#))

# Inhalt

<b>Wesentliche Neuerungen .....</b>	<b>2</b>
<b>1 Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>8</b>
1.1 Herausgeber .....	8
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en) .....	8
1.3 Finanzierung der Leitlinie .....	8
1.4 Kontakt .....	8
1.5 Zitierweise .....	9
1.6 Besonderer Hinweis .....	9
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	9
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	10
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	11
1.9.1 Koordination .....	11
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	11
1.9.3 Arbeitsgruppen .....	16
1.9.4 Patientenbeteiligung .....	17
1.9.5 Methodische Begleitung .....	17
1.10 Abkürzungsverzeichnis .....	18
<b>2 Einführung .....</b>	<b>22</b>
2.1 Geltungsbereich und Zweck .....	22
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung .....	22
2.1.2 Adressaten .....	23
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	24
2.2 Grundlagen der Methodik .....	24
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung .....	25
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung .....	29
2.2.3 Statements .....	30
2.2.4 Expertenkonsens (EK) .....	30
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte .....	30
<b>3 Allgemeines .....</b>	<b>33</b>

3.1	Patienteninformation und -aufklärung .....	33
3.2	Übersicht evidenzbasierter komplementärer Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumorthherapie .....	38
3.2.1	Angst/ Ängstlichkeit .....	38
3.2.2	Anorexie/ Kachexie .....	39
3.2.3	Appetit .....	39
3.2.4	Dermatitis .....	39
3.2.5	Depressivität .....	40
3.2.6	Distress .....	41
3.2.7	Ejektionsfraktion.....	41
3.2.8	Ein- und Durchschlafstörungen.....	41
3.2.9	Entspannung .....	42
3.2.10	Erektile Dysfunktion.....	42
3.2.11	Fatigue .....	43
3.2.12	Hämatologische Toxizität .....	44
3.2.13	Hand-Fuß-Syndrom .....	45
3.2.14	Hepatotoxizität.....	45
3.2.15	Ileus .....	45
3.2.16	Kognitive Beeinträchtigung .....	45
3.2.17	Lebensqualität .....	46
3.2.18	Lymphödem.....	50
3.2.19	Menopausale Symptome .....	50
3.2.20	Mukositis (Mukosa).....	51
3.2.21	Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgensuppression.....	52
3.2.22	Neuropathie.....	52
3.2.23	Neutropenie.....	53
3.2.24	Ototoxizität .....	53
3.2.25	Schmerz .....	53
3.2.26	Schulterbeweglichkeit .....	55
3.2.27	Senkung der Komplikationsraten.....	55
3.2.28	Stimmung/ Affekt .....	55
3.2.29	Stress .....	55
3.2.30	Toxizität – chemotherapieassoziiert.....	56
3.2.31	Toxizität – radiotherapieassoziiert .....	57
3.2.32	Übelkeit & Erbrechen .....	57
3.2.33	Wohlbefinden .....	58
3.2.34	Wundheilung .....	59
3.2.35	Xerostomie .....	59
3.2.36	Zerebrale Ödeme .....	59



<b>4</b>	<b>Medizinische Systeme (whole medical systems)</b> .....	<b>60</b>
4.1	Akupunktur.....	60
4.2	Akupressur .....	88
4.3	Anthroposophische Medizin .....	95
4.4	Homöopathie .....	108
4.5	Klassische Naturheilverfahren.....	114
4.5.1	Hydro-/ Balneotherapie .....	116
<b>5</b>	<b>Manipulative Körpertherapien</b> .....	<b>118</b>
5.1	Bioenergiefeldtherapien.....	118
5.1.1	Reiki.....	120
5.1.2	Therapeutic Touch.....	126
5.1.3	Healing Touch .....	131
5.1.4	Polarity Therapie.....	134
5.2	Chirotherapie/ Osteopathie/ Cranio- Sacral-Therapie.....	137
5.3	Hyperthermie: Elektro- und Ganzkörperhyperthermie .....	141
5.4	Reflextherapie.....	148
5.5	Schwedische Massage.....	156
5.5.1	Massage vs. Aktive Vergleichsgruppe mit Berührung .....	158
5.5.2	Massage vs. Aktiver Vergleichsgruppe mit Aufmerksamkeit .....	162
5.5.3	Massage vs. passive Vergleichsgruppe .....	167
5.5.4	Massage vs. Aromatherapiemassage .....	173
5.5.5	Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe .....	175
5.5.6	Nebenwirkungen von Massage .....	179
5.6	Shiatsu/ Tuina.....	182
5.7	Sport/ Bewegung.....	185
<b>6</b>	<b>Mind-Body-Verfahren</b> .....	<b>194</b>
6.1	Meditation.....	194
6.2	Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR) .....	201
6.3	Multimodale und Integrative Verfahren .....	208
6.4	Tai Chi/ Qigong .....	213

6.5	Yoga .....	217
<b>7</b>	<b>Biologische Therapien .....</b>	<b>227</b>
7.1	Ketogene Diäten.....	227
7.2	Folsäure .....	234
7.3	Carnitin.....	238
7.4	Selen.....	253
7.5	Vitamine .....	267
7.6	Vitamin A.....	269
7.7	Vitamin B1 .....	273
7.8	Vitamin B6 .....	274
7.9	Vitamin B12 .....	277
7.10	Amygdalin/ « Vitamin B17 » .....	279
7.11	Vitamin C.....	281
7.12	Vitamin D.....	284
7.13	Vitamin E .....	301
7.14	Vitaminkombinationen .....	311
7.15	Spurenelement Zink .....	317
7.16	Enzyme (Proteasen): Bromelain, Papain, Mischpräparate.....	328
7.17	Methadon.....	347
7.18	Zeolithe .....	350
7.19	Phytotherapeutika .....	352
7.19.1	Aloe Vera.....	352
7.19.2	Baldrian .....	364
7.19.3	Cimicifuga racemose (Traubensilberkerze) .....	366
7.19.4	Boswellia serrata.....	371
7.19.5	Ginkgo .....	375
7.19.6	Ginseng.....	383
7.19.7	Granatapfel.....	389
7.19.8	Guarana.....	397
7.19.9	„Heilpilze“.....	402
7.19.10	Ingwer .....	407

7.19.11	Mistel .....	417
7.19.12	Johanniskraut .....	458
7.19.13	Katzenkralle .....	464
7.19.14	Leinsamen .....	466
7.19.15	Rhabarber.....	470
7.19.16	Mariendistel (Silybum marianum) .....	473
7.19.17	Cannabinoide .....	477
7.19.18	Artemisia annua.....	492
7.20	Sekundäre Pflanzenstoffe .....	494
7.20.1	Curcumin.....	494
7.20.2	Isoflavone.....	498
7.20.3	Epigallocatechingallat .....	508
7.20.4	Lycopin.....	515
7.20.5	Resveratrol .....	521
<b>8</b>	<b>Forschungsfragen .....</b>	<b>524</b>
<b>9</b>	<b>Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>526</b>
<b>10</b>	<b>Änderungen im Rahmen der Aktualisierung 2021/2011 .....</b>	<b>527</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>534</b>
11.1	Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung an komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden bei Patienten .....	534
11.2	Übersicht Empfehlungen zu komplementären Verfahren/ Methoden.....	537
11.2.1	Positiv-Empfehlungen.....	537
11.2.2	Negativ-Empfehlungen .....	544
11.3	Übersicht zu Krebsbedingten Symptomen und komplementären Verfahren und Methoden .	546
11.3.1	Positiv-Empfehlungen.....	546
11.3.2	Negativ-Empfehlungen .....	554
<b>12</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>559</b>
<b>13</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>562</b>
<b>14</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>563</b>

# 1 Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1 Herausgeber

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

## 1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO)



Prävention und Integrative Onkologie  
eine Arbeitsgemeinschaft der  
Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie  
und Geburtshilfe DGGG



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.  
Wissenschaftliche Fachgesellschaft seit 1885

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie DGHO



Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO



DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR RADIOONKOLOGIE E.V.

## 1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Kuno-Fischer-Straße 80  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)

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

## 1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 2.01, 2023, AWMF-Registernummer: 032-055OL

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>;

Zugriff am [tt.mm.jjj]

## 1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## 1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie

darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

## 1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Aktualisierung (2023) der Langversion der S3-Leitlinie Komplementärmedizin für onkologische Patienten. Neben der Langversion gibt es die folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Kurzversion der Leitlinie
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle
- Laienversion (Patientenleitlinie)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-055OL>)
- Leitlinienprogramm Onkologie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))



iOS App



Android App



## 1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1 Koordination

Funktion	Vertreter
Leitlinienkoordination	Prof. Dr. Jutta Hübner
Leitlinien-Sekretariat und Evidenzaufarbeitung	Jennifer Dörfler, M.Sc.; Maren Freuding, Dipl. Psych.; Annika Momberg, M.Sc.
Leitliniensteuergruppe	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO: Prof. Dr. Franz-Josef Prott Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG: Prof. Dr. Matthias Beckmann Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO: Prof. Dr. Matthias Rostock Deutsche Krebsgesellschaft DKG: Prof. Dr. Jutta Hübner Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde DGNHK: Prof. Dr. Holger Cramer Gesellschaft für Phytotherapie GPT: Prof. Dr. Jost Langhorst

### 1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Folgende Fachgesellschaften, Arbeitsgruppen der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Berufsverbände, Selbsthilfevertreter und Organisationen wurden Anfang Mai 2022 vom Leitliniensekretariat angeschrieben und haben bei der Erstellung der Leitlinie durch die angegebenen Mandatsträger ihre Zustimmung zur Mithilfe im Erarbeitungsprozess bestätigt. In der folgenden Tabelle sind erstgenannt die Mandatsträger und zweitgenannt die stellvertretenden Mandatsträger.

**Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)**

<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)</b>	<b>Personen</b>
Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)	Prof. Dr. Jan Schildmann
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der DKG und DDG (ADO)	PD. Dr. Daniela Göppner Dr. Claas Ulrich
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)	Prof. Dr. Annette Hasenburg
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	PD Dr. Markus Schuler
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Pauline Dürr Michael Höckel
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Christoph Kahl Prof. Dr. Birgit van Oorschot
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRIO)	Prof. Dr. Jens Büntzel Dr. Christian Keinki
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Stephanie E. Combs Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Dipl. Soz. Päd. Marie Rösler
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Markus Horneber Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis
BRCA-Netzwerk e. V.	Andrea Hahne Bärbel Wellmann
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)	PD Dr. Antje Fahrig Prof. Dr. Oliver Micke
Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.	Dr. Andre-Robert Rotmann Dr. Steffen Wagner
Berufsverband der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG-BV)	Prof. Dr. Dr. Dr. Shahram Ghanaati Dr. Sabine Jonas



<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)</b>	<b>Personen</b>
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Reinhild Georgieff Dr. Susanne Markmann
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e.V. (BNHO)	Dr. Stefan Fuxius
Bundesverband Kehlkopf- und Kopf-Hals-Tumore	Karin Dick Stefanie Walter
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS)	Dipl.-Phys. Dr.-Ing. Lothar Eberhardt
Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)	Pauline Dürr Michael Höckel
Bundesverband pharmazeutisch-technischer AssistentInnen e.V. (BVpta)	Peggy Becker Bianca Meyerhoff
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)	PD. Dr. Daniela Göppner Dr. Claas Ulrich
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl Prof. Dr. Dr. Norbert Senninger
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.v. (DEGAM)	Dr. Katharina Glassen Prof. Dr. Stefanie Joos Dr. Jan Valentini
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Arved Weimann
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Dr. Kersten Borchert Dr. Christine Greil
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Dr. Sabrina Groß Prof. Dr. Harald Matthes
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann Prof. Dr. Annette Hasenburg
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.	Prof. Dr. Andreas Sesterhenn

<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)</b>	<b>Personen</b>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Matthias Rostock Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DEGIM)	Prof. Dr. Roman Huber
Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)	Prof. Dr. Holger Cramer Prof. Dr. Jost Langhorst
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Sven Gottschling
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)	Manuela Schallenburger Prof. Dr. Stefanie Seeling
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Oliver Micke Prof. Dr. Franz-Josef Prott
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann Dr. Jessica Salmen
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	Dr. Cornelia Strietzel
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e.V. (DVSG)	Elisabeth Harmuth Cindy Stoklossa
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Ulla Henscher
Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)	Heidemarie Haase Sabine Kirton
Gesellschaft für Phytotherapie GPT	Dr. Petra Klose Prof. Dr. Jost Langhorst
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. Alfred Längler
Kommission Integrative Medizin der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie AGO (AG IMed)	PD Dr. Carolin Hack Prof. Dr. Annette Hasenburg
Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (EbM-Netzwerk)	Prof. Dr. Claudia Kemper PD Dr. Heike Schmidt

Folgende Fachgesellschaften wurden zum Start der Leitlinien-Aktualisierung angeschrieben, haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie DGEpi,
- Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie dggö,
- Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin DGPharMed,
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie DGP
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V. DGPMR
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG).

Folgende Arbeitsgruppen wurden zum Start der Leitlinien-Aktualisierung angeschrieben, haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Pneumologisch-onkologische Arbeitsgemeinschaft POA
- Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie ABO
- Abteilung Experimentelle Krebsforschung AEK
- Arbeitsgemeinschaft Erbliche Tumorerkrankungen AET
- Arbeitsgemeinschaft HNO/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie AHMO
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie AOP
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie AOT
- Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikationen in der Onkologie ATO
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie AUO
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie CAO
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie-Viszeralchirurgie CAO-V: heute ACO
- Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege KOK
- Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft NOA

Folgende Berufsverbände wurden zum Start der Leitlinien-Aktualisierung angeschrieben, haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Deutsche Uro- Onkologen d-uo (vorher: IQUO Interessenverband für Qualitätssicherung niedergelassener Uro-Onkologen)
- BDI Berufsverband Deutscher Internisten e.V.

Folgende Personen sind aus verschiedenen Gründen während des Prozesses aus der Leitlinie ausgestiegen:

- Herr Dipl.-Med. Ulrich Freitag (BVF)
- Herr Dr. phil. nat. Jürgen Brust (BNHO)
- Frau Peggy Becker (BVpta)
- Frau Dr. Carmen Loquai (DDG)
- Frau Doreen Sallmann (AG AIO)

Für die BVF wurde Fr. Georgieff als neues Mitglied mandatiert und für die DDG übernahmen andere Mitglieder aus der Leitlinie die Mandatierung (Tabelle 1). Weitere Personen wurden nicht nachbesetzt, da die Organisationen durch die 2. mandatierte Person weiterhin vertreten wurden (BVpta, AG AIO, BNHO).

### 1.9.3 Arbeitsgruppen

**Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder**

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe A: Medizinische Systeme (whole medical systems) – Kapitel 4	<b>Prof. Dr. Matthias W. Beckmann</b> Dr. Stefan Fuxius, Dr. Katharina Glassen, Prof. Dr. Sven Gottschling, PD Dr. Carolin Hack, Prof. Dr. Stefanie Joos, Prof. Dr. Alfred Längler, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann, Dr. Jan Valentini, Stefanie Walter
Arbeitsgruppe B: Mind-body based Therapy – Kapitel 6	<b>Dr. Markus Horneber, Dr. Petra Klose</b> Andrea Hahne, Manuela Schallenburger, PD Dr. Heike Schmidt, Prof. Dr. Stefanie Seeling, Dr. Cornelia Strietzel, Prof. Dr. Joachim Weis
Arbeitsgruppe C: Manipulative und Körpertherapien (body based) – Kapitel 5	<b>Prof. Dr. Franz-Josef Prott</b> PD Dr. Antje Fahrig, Ulla Henscher, Dr. Sabine Jonas, Prof. Dr. Claudia Kemper, Prof. Dr. Jan Schildmann
Arbeitsgruppe D: Biologische Therapien I (biological based) – Kapitel 7.1 bis 7.18	<b>Prof. Dr. Jens Büntzel, Prof. Dr. Jutta Hübner</b> Dr. Kersten Borchert, Prof. Dr. Stephanie E. Combs, Pauline Dürr, Dipl.-Phys. Dr.-Ing. Lothar Eberhardt, Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl, Prof. Dr. Dr. Dr. Shahram Ghanaati, Dr. Christine Greil, Michael Höckel, Dr. Christian Keinki, Sabine Kirton, Prof. Dr. Oliver Mücke, Dipl. Soz. Päd. Marie Rösler, Dr. Jessica Salmen, Prof. Dr. Dr. Norbert Senninger, Prof. Dr. Andreas Sesterhenn, Prof. Dr. Arved Weimann, Bärbel Wellmann, Prof. Dr. Birgit van Oorschot
Arbeitsgruppe E: Biologische Therapien II (biological based) – Kapitel 7.19 bis 7.20	<b>Prof. Dr. Holger Cramer, Prof. Dr. Jost Langhorst, Prof. Dr. Matthias Rostock</b> Dr. Sabrina Groß, PD. Dr. Daniela Göppner, Elisabeth Harmuth, Prof. Dr. Annette Hasenburg, Prof. Dr. Roman Huber, Prof. Dr. Christoph Kahl, Sabine Kirton, Dr. Petra Klose, Prof. Dr. Harald Matthes, Bianca Meyerhoff, Dr. Andre-Robert Rotmann, PD Dr. Markus Schuler, Cindy Stoklossa, Dr. Claas Ulrich, Dr. Steffen Wagner, Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.

### 1.9.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wird unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

**Tabelle 3: Beteiligte Selbsthilfegruppen**

Selbsthilfegruppen	Mandatsträger
Bundesverband Kehlkopf- und Kopf-Hals-Tumore e. V.	Stefanie Walter Stellv. Karin Dick
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe	Dr. Lothar Eberhardt
Frauenselbsthilfe nach Krebs FSH	Sabine Kirton Stellv. Heidemarie Haase
Hilfe bei fam. Brustkrebs und Eierstockkrebs BRCA-Netzwerk	Bärbel Wellmann Stellv. Andrea Hahne

Am 06.09.2022 fand ein Treffen der Leitlinienkoordination und aller beteiligten Patientenvertreter statt, um im Voraus zu besprechen, wie die Patientenvertreter noch besser in die Leitlinienarbeit eingebunden werden können.

### 1.9.5 Methodische Begleitung

Bei allen organisatorischen Fragen zum Leitlinienentwicklungsprozess sowie zur Unterstützung der Moderation standen folgende Ansprechpartner stets zur Seite:

**Tabelle 4: Methodische Begleitung**

Organisation: Funktionen	Vertreter
AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Med. Fachgesellschaften)-Institut für Medizinisches Wissensmanagement	Dr. Monika Nothacker
Onkologie-Leitlinienprogramm Berlin OL- Office	Dr. Markus Follmann, Thomas Langer, Dipl.-Soz. Wiss.; Gregor Wenzel, Dipl. Biologe

## 1.10 Abkürzungsverzeichnis

**Tabelle 5: Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Erläuterung
ADT	Androgen-Deprivations-Therapie
AG	Arbeitsgruppe
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIMSS	Aromatasehemmer assoziierte muskuloskelettale Symptome
ANOVA	Analysis of Variance
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BFI	Brief Fatigue Inventory
BMI	Körpermasseindex
BPI	Brief-Pain-Inventory
BSF	Berlin Mood Questionnaire
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunoubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncvin), Predniso(lo)n
CINP	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CINV	Chemotherapy induced nausea and vomiting
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CML	chronische myeloische Leukämie
CR	Komplette Remission
CRF	Cancer related Fatigue
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

Abkürzung	Erläuterung
CTX	Chemotherapie
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
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
HD	High dose, Hochdosis
HR	Hazard ratio
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IG	Interventionsgruppe
ITT	Intent To Treat

Abkürzung	Erläuterung
IU	internationale Einheiten
KAM	Komplementäre und alternative Medizin
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
KOKON	Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie
LSQ	Life Satisfaction Questionnaire
MA	Metaanalyse
MD	Mittelwertsdifferenz
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory-20, Fragebogen
MRS	Mood Rating Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
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
PD	Privat Dozent
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PG	Placebogruppe



Abkürzung	Erläuterung
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)
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTX	Radiotherapie
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-5
SCL-90-R	Symptom-Checkliste-90-R
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF	Schlüsselfrage
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SR	Systematischer Review
TOI	Trial Outcome Index, Skala des FACT-B
UC	Urothelkarzinom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)

## 2 Einführung

### 2.1 Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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 Anzahl verschiedener Verfahren der komplementären und alternativen Medizin und die zeitgleiche fehlende Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärzten zu den Themen.

Der Bedarf an einer Aktualisierung begründet sich zusätzlich in der Veröffentlichung neuer wissenschaftlicher Daten auf dem Gebiet der Komplementärmedizin seit der 1. 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 „Komplementärmedizin für onkologische Patientinnen und Patienten“ 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 Onkologie ist es, Ärzten und weiterem 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 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 Therapieadhärenz (dadurch ggf. auch indirekt zu verbesserten Therapieergebnissen) sowie zu einem Schutz von Patienten vor Nebenwirkungen und Interaktionen führen. Sowohl für den einzelnen, wie für die Solidargemeinschaft sollen unnötige Ausgaben vermieden werden.

Die in der Leitlinie zu beantwortenden Fragen richten sich nach dem Nutzerverhalten in Deutschland und sollen die häufig genutzten bzw. diskutierten Methoden bzw. die aus Sicht der Experten wie der Patienten aus anderen Gründen besonders wichtigen Methoden betreffen. Zu diesen anderen Gründen gehören die Bedeutung einer Methode für eine kleinere Patientengruppe, Hinweise auf einen möglichen besonderen Nutzen oder Schaden durch die Methode oder eine hohe ökonomische Bedeutung. Die der Leitlinie zugrundeliegende Evidenz, beinhaltet ausschließlich Studien mit onkologischen Patienten. Eine Aufnahme von Studien mit Probanden ohne onkologischen Hintergrund wäre zu weitreichend und würde die Aussagekraft der Empfehlungen und Statements der Leitlinie für onkologische Patienten einschränken, da nicht garantiert werden könnte, dass die Ergebnisse auch für diese spezifische Stichprobe zutreffend sind.

Bisher liegen nur wenige Untersuchungen aus Deutschland vor, die das Nutzerverhalten im Detail analysieren.

## 2.1.2

### Adressaten

#### Patientenzielgruppe

Die S3-Leitlinie Komplementäre Medizin ist eine Querschnittsleitlinie, die für alle Patienten mit onkologischen Erkrankungen gelten soll. Soweit wie möglich werden die Empfehlungen spezifiziert für einzelne Tumorarten. Für genauere Informationen zu einzelnen Krebserkrankungen und deren Behandlung sei auf die organspezifischen Leitlinien der AWMF verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/>).

#### Versorgungsbereich

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

Hierbei sind auch Patienten in palliativer Versorgung eingeschlossen. Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

#### Anwenderzielgruppe

Die Empfehlungen dieser Querschnittsleitlinie richten sich an folgende 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

- Berufsverbände im Gesundheitswesen (z. B. Diätassistenten)
- 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 (GBA), 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.

### 2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Stand: 13.10.2023

Die aktualisierte Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird aufbeträgt maximal fünf Jahre geschätzt nach der letzten inhaltlichen Überarbeitung. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese in einer neuen Version der Leitlinie unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/> 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).

## 2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

## 2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur ersten Klassifikation des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien wurde in dieser Aktualisierung das in der folgenden Tabelle aufgeführte Instrument des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet:

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
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance)	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

Questions	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
	control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect		provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**		
<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.

Nicht aktualisierte Kapitel verblieben mit der Bewertung mit der Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version von 2009:

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
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)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	RCT; e.g., <80% follow-up)	patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	split-sample or databases		review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of case-control 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 case-control 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	Expert opinion without	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on	Expert opinion without	Expert opinion without explicit critical



Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	physiology, bench research or "first principles"	explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	appraisal, or based on economic theory or "first principles"

### 2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt ([1]). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle "Konsensusstärke" den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung"), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

**Tabelle 6: Konsensusstärke**

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigten

**Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Zwischen den Kapiteln und den Arbeitsgruppen, die sich mit substanzgebundenen Methoden wie Vitaminen, Spurenelementen und anderen Nahrungsergänzungsmitteln oder Phytotherapeutika, sowie Manipulativen Körpertherapien (AG C, D, E) und jenen die sich mit medizinischen Systemen beschäftigen (AG A) gab es zwei grundsätzlich unterschiedliche Haltungen und damit Entscheidungen im Empfehlungsgrad.

In der Arbeitsgruppe A („Medizinische Systeme“) wurde zu Methoden wie Akupunktur und Akupressur, die in kontrollierten Studien im Vergleich zu Placebo oder Standard Care nicht besser abschnitten oft ein Empfehlungsgrad 0 (kann) konsentiert. Bei den Substanzgebundenen Verfahren (Arbeitsgruppen D und E: „Biologische Therapien I und II“) und den Themen der Arbeitsgruppe C (Manipulative Körpertherapien wurde bei fehlendem Nachweis einer Verbesserung des Endpunktes ein Empfehlungsgrad B „Sollte nicht“ ausgesprochen oder auf die Formulierung einer Empfehlung verzichtet (Statement).

Die grundlegenden Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

### 2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen (evidenzbasiert) oder auf Expertenmeinungen (konsensbasiert) beruhen.

### 2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung eines Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung".

### 2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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 Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Experten, Moderatoren, Mitarbeiterinnen des LL-Büro und Doktoranden sind nicht stimmberechtigt.

Die Interessenserklärungen wurden bei Antritt des Mandats und damit vor der 1. Konsensuskonferenz abgefragt, um eventuelle Veränderungen zu erfassen. Die Ergebnisse wurden im Leitlinienreport aufgeführt. Die Leitliniengruppe umfasste inklusive Methodiker, sowie stellvertretende Mandatsträger ca. 72 Personen.

Interessen wurden von allen Mitgliedern mittels des AWMF-Formblatts erhoben und durch folgende Mitarbeiter gesichtet und bewertet:

- 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 Interessenserklärungen erfolgte durch die 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 Interessenskonflikt (0): bei keinerlei Interessenskonflikten oder keiner Relevanz dieser zu Themen der Leitlinie
- Geringer Interessenskonflikt (1): bei Angabe von Industriedrittmitteln für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie
- Moderater Interessenskonflikt (2): bei Mitgliedschaft in einem Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie
- Hoher Interessenskonflikt (3): bei Eigentümerinteressen, Besitz von Geschäftsanteilen, persönliche Beziehungen zu einer Firma im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie

### **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 Interessenskonflikt): 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.

Themengruppen wurden anhand der angegebenen Substanzen ermittelt.

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

Konsultationssfassung

## 3 Allgemeines

### 3.1 Patienteninformation und -aufklärung

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	Alle Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zur aktuellen und geplanten Anwendung von komplementären Maßnahmen befragt werden und gezielt auf mögliche Interaktionen zwischen diesen Anwendungen und der Krebstherapie hingewiesen werden.  siehe hierzu auch den Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden <a href="#">Kapitel 11.1</a>	
	Starker Konsens	

Die umfangreiche Dokumentation in dieser Leitlinie zeigt, dass für die meisten Methoden der komplementären und alternativen Medizin nur wenig wissenschaftliche Daten vorliegen.

Während einige Studien einen Benefit in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen der onkologischen Therapie oder für die Lebensqualität zeigen, gibt es nur in wenigen Studien systematisch erfasste Daten zu potenziellen Schäden in Form von Nebenwirkungen und Interaktionen.

Hier gibt es großen Forschungsbedarf. Aktuelle Projekte zur Etablierung von Online-Datenbanken zu möglichen Interaktionen haben das Ziel größerer Transparenz und leichter Zugänglichkeit, sind aber in ihrer Wertigkeit noch nicht beurteilbar.

Hilfreich können hier standardisierte Abläufe der Sprechstunde und standardisierte Fragebögen sein, sowohl im Erstkontakt als auch in den Wiederholungssitzungen [2], [3].

3.2	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	Alle Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zum Interesse an Informationen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen befragt werden und bei Interesse soll auf verlässliche Informationsquellen verwiesen werden.	
	Starker Konsens	

Das Interesse von Patienten mit einer Tumorerkrankung an komplementärer und alternativer Medizin ist hoch. Im Durchschnitt nutzen ca. die Hälfte aller Patienten im Verlaufe ihrer Erkrankung und Therapie oder nach Abschluss der Therapie mindestens eine dieser Methoden oder Verfahren. In einigen Patientengruppen werden Nutzerraten von über 90 % gefunden. Hierzu gehören insbesondere die Patientinnen mit Brustkrebs.

Der typische Nutzer ist eher weiblich und hat einen hohen Bildungsstand. Die Nutzerrate ist auch bei jüngeren Menschen höher als bei älteren [4], [5], [6].

Die Nutzung von komplementärer Medizin erfolgt aus unterschiedlichen Gründen. Zunächst einmal gibt es eine Gruppe von Patienten, die damit gezielt Nebenwirkungen lindern wollen oder allgemein ihre körperlichen Kräfte während der Therapie unterstützen oder nach Abschluss der Therapie schneller regenerieren möchten. Eine zweite Gruppe wünscht sich eine Unterstützung und damit Verbesserung der Wirksamkeit der konventionellen Therapie. Ein häufiges Motiv ist aber auch der dringende Wunsch selber aktiv werden zu können und zum Therapieerfolg beizutragen. Eine kleinere Gruppe der Patienten möchte auch alleine mit alternativer Therapie die Krebserkrankung „bekämpfen“ [4]. Deshalb ist es wichtig Krebspatienten über seriöse Informationsquellen, die evidenzbasierte Informationen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen geben, zu informieren. Seriöse Gesundheitsinformationen sollten aktuell, sachlich richtig, laienverständlich, ausgewogen, werbefrei und transparent bezüglich der Informationsquelle und der Interessenslage des Anbieters sein [7]. Das Manual Patienteninformation des Ärztliche Zentrums für Qualität in der Medizin beschreibt wie unter Anwendung von Qualitätskriterien, der Einbeziehung wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie der Bedürfnisse der Patienten evidenzbasierte Patienteninformationen erstellt werden können [8].

3.3	Konsensbasierte Empfehlung	2020
EK	Wenn Ärztinnen und Ärzte ihren onkologischen Patienten komplementärmedizinische Maßnahmen empfehlen, sollen sie diese auf mögliche Qualitätskriterien für Anbieter hinweisen. Unseriöse Methoden sollen zum Schutz des Patienten klar benannt werden.	
	Starker Konsens	

Dem Interesse der Patienten an komplementären Maßnahmen können Ärzte und Ärztinnen in unterschiedlichen Formen begegnen. Sie können Informationen zu dem Thema geben, zu komplementären Therapien Empfehlungen geben oder auch komplementäre Maßnahmen ausführen. Die vorliegende Leitlinie bietet eine gute Grundlage, um Evidenzbasierte Empfehlungen auszusprechen. Führt die Empfehlung jedoch dazu, dass der Patient dafür einen Anbieter finden muss, dann ist die Suche nach einem seriösen Anbieter wichtig.

Zur Identifikation von unseriösen Angeboten wurden 10 Kriterien im Arznei-Telegramm gelistet (2003). Um seriöse Anbieter zu identifizieren wurden 8 Kriterien in einem Konsensusprozess im Rahmen des von der Deutschen Krebshilfe geförderten Netzwerkprojektes KOKON (Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie) erarbeitet. Der Prozess und die Kriterien wurden in einer wissenschaftlichen Zeitschrift publiziert [9] und eine Broschüre mit den Kriterien für Patienten ist frei zugänglich ([http://www.iki.usz.ch/forschung/PublishingImages/Seiten/kokon-kto/KSKAV\\_Kriterien\\_Serioese\\_KMAnbieter\\_20200624%20mit%20logo\\_V1.pdf](http://www.iki.usz.ch/forschung/PublishingImages/Seiten/kokon-kto/KSKAV_Kriterien_Serioese_KMAnbieter_20200624%20mit%20logo_V1.pdf)).

3.4	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	Ärztliche und nichtärztliche Anbieter und Berater zu komplementärmedizinischen Maßnahmen sollen Wissen zu onkologischen Erkrankungen haben, sich zu den entsprechenden Maßnahmen fortgebildet haben, sowie die Wirkweise, Indikationen und Kontraindikationen sowie die Grenzen dieser Maßnahmen bei onkologischen Patienten kennen.	
	Konsens	

Die Beratung zu oder die Anwendung von komplementärmedizinischen Maßnahmen erfordert in der jeweiligen Berufsgruppe entsprechende Kenntnisse. Solange diese Kenntnisse nicht regelhaft in der Aus- und Weiterbildung vermittelt werden, sind spezifische Fortbildungen eine Möglichkeit die Lücke zu schließen. Für die Ausführung einer komplementärmedizinischen Maßnahme, aber auch um Patienten Empfehlungen zu geben, ist es wichtig über die Wirkweise, Indikationen und Kontraindikationen sowie die Grenzen der entsprechenden komplementärmedizinischen Maßnahmen Bescheid zu wissen. Fortbildungsmöglichkeiten für Ärztinnen und Ärzte bestehen z.B. schon über Fachgesellschaften (z.B. Deutsche Krebsgesellschaft (PRIO) und Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (Kommission IMED)).

Jedoch ist nicht nur Wissen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen gefordert, sondern im Sinne der Patientensicherheit auch zu der onkologischen Erkrankung selber und deren Therapie. Das „klassische“ Behandlungsteam von Krebspatienten setzt sich aus unterschiedlichen Berufsgruppen mit unterschiedlichen Kompetenzen zusammen. Gemeinsam ist ihnen jedoch, dass sie Wissen zu onkologischen Erkrankungen haben. Kommen nun Behandler für komplementärmedizinische Maßnahmen hinzu, die bisher nicht Teil des „klassischen“ Behandlungsteam waren, dann ist es wichtig, dass sie sich dieses Wissen aneignen.

Diese und weitere relevante Kompetenzen (u.a. im Bereich der Kommunikation und Haltung gegenüber den Patienten) wurden international diskutiert. Basierend auf einer systematischen Übersichtsarbeit und einem internationalen Konsensusprozess wurden Kernkompetenzen für Gesundheitspersonal in der Integrative Onkologie für sieben Berufsgruppen (Ärzte, Psychologen, Pflege, Yogainstruktoren, TCM (Traditionelle Chinesische Medizin) - Therapeuten, Naturheilkunde-Therapeuten, Patientenberater (Navigatoren)) definiert. Insgesamt wurden 37 Kernkompetenzen beschrieben (n = 11 zu Wissen, n = 17 zu Fertigkeiten und n = 9 zu Fähigkeiten), die eine Basis für die zukünftige Aus-, Fort- und Weiterbildung bilden. Die vollständige Liste der Kompetenzen wurde open access publiziert [\[10\]](#).

Diese Kompetenzen gelten auch für Beratende in der Integrativen Onkologie, sie waren eine der sieben Berufsgruppen. Sie benötigen gleichermaßen fundiertes Wissen über die onkologischen Behandlungsmethoden, ggf. auch unterschiedliche Behandlungsstrategien, die Möglichkeiten der supportiven Therapie und über ein breites Spektrum an Methoden der Integrativen Onkologie.

3.5	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	Die Beratung zu komplementärmedizinischen Maßnahmen soll einer systematischen, auf die Bedürfnisse der Patienten ausgerichteten Gesprächsführung folgen, sowie die aktuelle Evidenz berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

Beratungen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen werden von verschiedenen Berufsgruppen durchgeführt. Ziel einer Beratung zur Integrativen Onkologie ist auch ein Patienten-Empowerment und um dies zu erreichen, benötigt es einen systematischen Ablauf des Gesprächs und entsprechende kommunikative Fähigkeiten. Dem Patienten werden Möglichkeiten aus den komplementärmedizinischen Maßnahmen aufgezeigt, durch eine umfassende Aufklärung über die Indikation, Kontraindikation und mögliche Wechselwirkungen wird er befähigt selber Entscheidungen zu Methoden zu treffen, die zu seiner Therapie passen und die begleitend zur laufenden konventionellen Therapie ohne erhöhtes Risiko angewendet werden können. Eine Beratung hat also per se nicht das Ziel, eine konkrete Methode zur Anwendung zu bringen, sondern die Entscheidungsfähigkeit des Patienten zu fördern. Je nach Berufsgruppe können aber auch andere Schritte damit verknüpft werden, so können z.B. Patienten zusammen mit ihren Ärzten zu einer Entscheidung kommen (sog. shared decision making), oder es können sich auch konkrete Maßnahmen anschließen.

Für ein Beratungsgespräch zur Komplementärmedizin wurden von der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft basierend auf einer systematischen Literaturrecherche und einem Delphiverfahren Empfehlungen und Standards publiziert [\[3\]](#):

- Setting der Beratung: Im Sinne der Zugänglichkeit für Patienten sollen Beratungsangebote entweder an die Regelversorgung angegliedert oder aber niedrigschwellig erreichbar sein.
- Qualifikation der Beratenden: Beratungen erfordern nicht nur spezifischen Fachwissen über KAM-Verfahren, sondern auch onkologische Expertise und Kompetenzen in Gesprächsführung und Beratung, die durch entsprechende Weiterbildungen zu erwerben und zu erhalten sind
- Vorbereitung der Beratung: Die Vielfalt von KAM Methoden mit den jeweiligen Variationen sowie die individuelle Krankheits- und Therapiesituation erfordert eine Vorbereitung. Dies kann sowohl auf der Grundlage einer onkologischen als auch einer allgemeinen Anamnese der Patienten und ihrer aktuellen Bedürfnisse und Fragen erfolgen. Diese Informationen können a priori in schriftlicher Form oder mündlich bei einem Erstkontakt gesammelt werden.
- Auf Wunsch sollten Begleitpersonen von Anfang an in den Prozess der Beratung einbezogen werden. bzw. diese ggfs. an andere psychoonkologische Beratungsangebote weiterverwiesen werden.
- Ablauf der Beratung: Das Verständnis des Patienten zu seiner Krankheitssituation und der Therapie sollte erfragt werden – hierzu eignet es sich, z.B. den Patienten in eigenen Worten die Vorgeschichte und aktuelle Situation berichten zu lassen (aktives Zuhören, Erkennen von emotionalen Bezügen). Damit kann auch das laienärztliche Verständnis der



Krebserkrankung erfasst werden. Einstellungen zu KAM und Erwartungen an KAM sollten ebenso wie die bisherigen Erfahrungen mit KAM und der aktuelle Gebrauch erfragt werden.

- Wissens- und Verständnislücken des Patienten zur Krankheitssituation sollten vor Beginn der eigentlichen komplementärmedizinischen Beratung geschlossen werden. Dabei sollten persönliche Einstellungen des Patienten respektiert werden. Respektvolle Kommunikation bedeutet allerdings auch, divergierende Vorstellungen zwischen dem Krankheitskonzept des Patienten und der Beraterin/des Beraters zu benennen (...).
- Die Frage, ob weitere Fragen durch den ersten Teil des Gesprächs hinzugekommen sind, sollte geklärt werden und anschließend die Beantwortung der Fragen des Patienten auf der Basis vorliegender Evidenzen erfolgen. Die selbst definierten Ziele der komplementärmedizinischen Interventionen (z.B. Verbesserung der Prognose, Linderung von Nebenwirkungen der konventionellen Therapie, aktiver Beitrag) sowie die persönlichen Krankheits- und Gesundheitsvorstellungen der Patienten sollten, wenn möglich berücksichtigt werden.
- Die Beratung erfolgt individuell orientiert an den Bedürfnissen, Fähigkeiten und Ressourcen des Patienten.
- Dies erfordert den Einbezug eines breiten Spektrums an KAM-Verfahren als Beratungshintergrund, aber auch anderer supportiver Maßnahmen, gesundheitsfördernder Verfahren oder Therapieangebote, z.B. Physiotherapie, Ernährungsmedizin und Ernährungstherapie, körperliche Aktivität.
- In jeder Beratung sollte darauf geachtet werden, ob und inwieweit ein Bedarf an psychologischer Unterstützung bzw. psychoonkologischer / psychotherapeutischer Begleitung bei dem Patienten besteht und der Patient ggf. auf eine Beratungsmöglichkeit hingewiesen werden.
- Die wesentlichen Inhalte der Beratung sollten in schriftlicher, laienverständlicher Form zusammengefasst und dem Patienten zugesandt werden. Eine Zusammenfassung für die behandelnden Ärzte ist sinnvoll und sollte mit dem Patienten besprochen werden.
- Wenn möglich, sollte ein Follow-Up angeboten werden.

Dass Ärzte lernen können ein solches systematisches Gespräch zu komplementärmedizinischen Maßnahmen zu führen, konnte im Rahmen einer großen randomisierten von der Deutschen Krebshilfe geförderten Studie gezeigt werden [11]. Nach dem KOKON-KTO Training (bestehend aus 6 Stunden e-Learning und 2 Tagen Workshop) waren alle teilnehmenden onkologisch tätigen Ärzte befähigt, das Thema komplementäre Methoden systematisch und individualisiert in nur 20 min. mit Patienten zu besprechen. Beim KOKON-KTO Training handelt es sich um ein systematisch entwickeltes Konzept, was auf die Implementation in die Praxis ausgerichtet ist. Im e-Learning wird Wissen vermittelt und im Workshop die Umsetzung des Gesprächs trainiert. Der Leitfaden für den Gesprächsablauf ist online verfügbar (<http://www.iki.usz.ch/forschung/Seiten/kokon-kto.aspx>).

Der Ablauf des KOKON-KTO Gesprächs besteht aus folgenden Schritten [11]: Den Kontext berücksichtigen, informieren über Dauer und Ziel des Gesprächs, Erfassen der Nutzung und des Interesses an komplementären Methoden, priorisieren der Gesprächsthemen, so das in 20 min durchführbar, Empfehlungen aussprechen: (a) Generell Bewegung und Entspannung + ggf. Ernährung, aber individuell angepasst; b) situationsspezifisch zu bestimmten komplementären Methoden), Besprechen: Zuraten/

Akzeptieren/ Abraten bei spezifischen komplementären Methoden, Konkretisieren: Empfehlungen zusammenfassen und konkretisieren, um die Implementierung zu unterstützen.

Hilfreich können hier standardisierte Abläufe der Sprechstunde und standardisierte Fragebögen sein, sowohl im Erstkontakt als auch in den Wiederholungssitzungen [2], [3]

3.6	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	Die Leitliniengruppe empfiehlt die verstärkte Aus-, Weiter- und Fortbildung des medizinischen Fachpersonals zur Komplementärmedizin zur Verbesserung der qualitätsgerechten Anwendung der Komplementärmedizin als Therapie in der Onkologie.	
	Starker Konsens	

## 3.2 Übersicht evidenzbasierter komplementärer Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumorthherapie

Die angegebenen Endpunkte sind alphabetisch sortiert.

Einen Fragebogen um die Nutzung von komplementären Verfahren bei onkologischen Patienten zu erfassen, findet sich im [Kapitel 11.1](#)

### 3.2.1 Angst/ Ängstlichkeit

*\*Angstsymptome sind hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Angststörung (ICD F40) zu verstehen.*

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Brustkrebspatientinnen	während und nach adjuvanter Therapie, Endpunkt Ängstlichkeit
Kann	Meditation	( <a href="#">Kapitel 6.1</a> )	Brustkrebspatientinnen (1) & Patienten mit Leukämie (2)	(1) während der Radiotherapie, sowie vor Mastektomie; (2) während der Chemotherapie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Patienten mit Kolorektalkarzinom	nach Abschluss von adjuvanter Chemo-/Radiotherapie
Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	( <a href="#">Kapitel 5.1</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Kunsttherapie	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.2 Anorexie/ Kachexie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Cannabinoide (THC, THC:CBD)	( <a href="#">Kapitel 7.19.17</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.3 Appetit

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	( <a href="#">Kapitel 7.3</a> )	Onkologische Patienten	mit Tumorkachexie

### 3.2.4 Dermatitis

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Soll Nicht	Aloe Vera-haltige Cremes, Lotions oder Aloe Vera Gele	( <a href="#">Kapitel 7.19.1</a> )	Onkologische Patienten	Vorbeugung der Radiodermatitis (strahleninduzierte Dermatitis)

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Boswellia serrata (topisch appliziert)	( <a href="#">Kapitel 7.19.4</a> )	Onkologische Patienten	Strahleninduzierte Dermatitis

### 3.2.5 Depressivität

\* *Depressivität ist hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Depression (ICD F32) zu verstehen.*

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Onkologische Patienten	während und nach adjuvanter Therapie
Kann	Meditation	( <a href="#">Kapitel 6.1</a> )	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo- / Radiotherapie
Kann	Tai Chi/Qigong	( <a href="#">Kapitel 6.4</a> )	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo- / Radiotherapie
Kann	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Patienten mit Kolorektalkarzinom	nach Abschluss von adjuvanter Chemo- / Radiotherapie
Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	( <a href="#">Kapitel 5.1</a> )	Onkologische Patienten	
-	Johanniskraut	( <a href="#">Kapitel 7.19.12</a> )		In Anlehnung an die NVL Depression
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Kunsttherapie	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Onkologische Patienten	

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.6 Distress

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.7 Ejektionsfraktion

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	( <a href="#">Kapitel 7.3</a> )	Onkologische Patienten	nach Anthracyclin-Chemotherapie
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Natriumselenit	( <a href="#">Kapitel 7.4</a> )	Patienten mit Non-Hodgkins-Lymphom	während Chemotherapie (CHOP), unbekannter Selenspiegel

### 3.2.8 Ein- und Durchschlafstörungen

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Sollte	Tai Chi/Qigong	( <a href="#">Kapitel 6.4</a> )	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Onkologische Patienten	
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Kann	Anthroposophische Komplexbehandlung	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Überlebende nach Brustkrebs	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Baldrianextrakt	( <a href="#">Kapitel 7.19.2</a> )	Onkologische Patienten (unterschiedliche Krebsentitäten)	unter tumorspezifischer Therapie
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Bryophyllum pinnatum	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massagen	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Reduktion von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Meditation	( <a href="#">Kapitel 6.1</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.9 Entspannung

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.10 Erektile Dysfunktion

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Patienten mit Prostatakrebs	erektile Dysfunktion oder urologische Symptome

### 3.2.11 Fatigue

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Soll	Körperliche Aktivität und Sport	( <a href="#">Kapitel 5.7</a> )	Onkologische Patienten	
Sollte	Tai Chi/ Qigong	( <a href="#">Kapitel 6.4</a> )	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Sollte	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Onkologische Patienten	
Kann	Akupressur	( <a href="#">Kapitel 4.2</a> )	Onkologische Patienten	
Kann	Ginseng	( <a href="#">Kapitel 7.19.6</a> )	Onkologische Patienten	
Kann	(ärztlich geleitetes) individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot	( <a href="#">Kapitel 6.3</a> )	Brustkrebspatientinnen	während und nach onkologischer Therapie
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie
Kann	anthroposophische Komplexbehandlung	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Überlebende nach Brustkrebs	

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	( <a href="#">Kapitel 5.1</a> )	Onkologische Patienten	
Sollte nicht	Guarana-Trockenextrakt	( <a href="#">Kapitel 7.19.8</a> )	Onkologische Patienten	Patienten, die unter einer Chemotherapie bedingten Fatigue litten, Hier wird Lebensqualität im Zusammenhang mit Fatigue betrachtet
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Bryophyllum pinnatum (Phytotherapeutische Dosierung)	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	( <a href="#">Kapitel 7.3</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Kunsttherapie	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Meditation	( <a href="#">Kapitel 6.1</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massagen	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Reduktion von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zink	( <a href="#">Kapitel 7.15</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention von Fatigue durch Zinksupplementation

### 3.2.12 Hämatologische Toxizität

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zeolith	( <a href="#">Kapitel 7.18</a> )	Onkologische Patienten unter Oxaplatin Chemotherapie	



### 3.2.13 Hand-Fuß-Syndrom

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin B6	( <a href="#">Kapitel 7.8</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.14 Hepatoxizität

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zeolith	( <a href="#">Kapitel 7.18</a> )	Onkologische Patienten unter Oxaplatin Chemotherapie	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Mariendistel (Silybum marianum)	( <a href="#">Kapitel 7.19.16</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt chemotherapieinduzierte Hepatoxizität

### 3.2.15 Ileus

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Kolonkarzinom patienten	Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation, Endpunkt postoperativer Ileus

### 3.2.16 Kognitive Beeinträchtigung

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Brustkrebspatientinnen	unter adjuvanter Chemotherapie
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie
Kann	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Ginkgo biloba	( <a href="#">Kapitel 7.19.5</a> )	Brustkrebspatientinnen	Endpunkt Zytostatikabedingt
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Meditation	( <a href="#">Kapitel 6.1</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.17 Lebensqualität

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Soll	Körperliche Aktivität und Sport	( <a href="#">Kapitel 5.7</a> )	Onkologische Patienten	
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Onkologische Patienten	während und nach onkologischer Therapie, Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Kann	(ärztlich geleitet) individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot	( <a href="#">Kapitel 6.3</a> )	Brustkrebspatientinnen	während und nach onkologischer Therapie, Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Kann	Klassische Homöopathie	( <a href="#">Kapitel 4.4</a> )	Onkologische Patienten	zusätzlich zu Tumortherapie
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Kann	Meditation	( <a href="#">Kapitel 6.1</a> )	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie und in palliativer Versorgung, Endpunkt globale und

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
				tumorspezifische Lebensqualität
Kann	subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt ( <i>Viscum album L.</i> )	( <a href="#">Kapitel 7.19.11</a> )	Patienten mit soliden Tumoren	Endpunkt globale Lebensqualität
Kann	Tai Chi/Qigong	( <a href="#">Kapitel 6.4</a> )	Onkologische Patienten	während und nach onkologischer Therapie, Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Kann	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie, Endpunkt globale und krebspezifische Lebensqualität
Soll Nicht	Vitamin E und Beta-Carotin (Vitamin A)	( <a href="#">Kapitel 7.14</a> )	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	Während Radiotherapie
Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	( <a href="#">Kapitel 5.1</a> )	Onkologische Patienten	
Sollte nicht	Ketogene Diät	( <a href="#">Kapitel 7.1</a> )	Patientinnen mit Ovarial- oder Endometriumkarzinom	Patientinnen hatten keine laufende Therapie und waren nicht untergewichtig, Endpunkt mentale und physische Funktionalität
Sollte nicht	Vitamin B12 und Folsäure	( <a href="#">Kapitel 7.14</a> )	Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium)	Während Chemotherapie; normwertige Vitamin B12/Folsäure-Spiegel
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	anthroposophische Behandlungen	( <a href="#">Kapitel 4.3</a> )	Onkologische Patienten	

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
	n (wie die Einnahme natürlicher Präparate, Kunsttherapie, Bestrahlung mit buntem Licht, Musik- und Sprachtherapie, Heileurythmie, Diät, therapeutische Massage, Hydrotherapie und teilweise auch Misteltherapie)			
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	<a href="#">(Kapitel 7.3)</a>	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Epigallocatechingallat (Grüner Tee)	<a href="#">(Kapitel 7.20.2)</a>	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	"Heilpilze"	<a href="#">(Kapitel 7.19.9)</a>	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	in Deutschland registrierte homöopathische Einzelmittel (bewährte und individuelle Indikation)	<a href="#">(Kapitel 4.4)</a>	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	in Deutschland registrierte homöopathische	<a href="#">(Kapitel 4.4)</a>	Onkologische Patienten	

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
	Komplexmittel			
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massagen	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Cannabinoid e (THC oder THC:CBD)	( <a href="#">Kapitel 7.19.17</a> )	Kopf-Hals-Tumorpatienten	z.T. als sekundären Endpunkt erhoben
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Reflextherapie (Fußreflexzonenmassage)	( <a href="#">Kapitel 5.4</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Chirotherapie, Osteopathie oder Cranio-Sacral-Therapie	( <a href="#">Kapitel 5.2</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin D	( <a href="#">Kapitel 7.12</a> )	Onkologische Patienten ohne Spiegelmessungen	über die Kompensation eines Mangels hinaus
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Ingwer	( <a href="#">Kapitel 7.19.10</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	medizinisches System "klassische Naturheilverfahren"	( <a href="#">Kapitel 4.5</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Hydro- oder Balneotherapie	( <a href="#">Kapitel 4.5.1</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Katzenkrallen	( <a href="#">Kapitel 7.19.13</a> )	Onkologische Patienten	

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Artemisia annua	( <a href="#">Kapitel 7.19.18</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Resveratrol	( <a href="#">Kapitel 7.20.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.18 Lymphödem

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Senkung des Lymphödemvolumens

### 3.2.19 Menopausale Symptome

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Onkologischen Patienten	Endpunkt Hitzewallungen
Kann	Cimicifuga racemosa	( <a href="#">Kapitel 7.19.3</a> )	Brustkrebspatientinnen	Endpunkt therapieassoziierte menopausale Symptome
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Patientinnen mit Brustkrebs oder anderen gynäkologischen Tumoren	nach adjuvanter Therapie
Kann	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie
Soll Nicht	Isoflavone	( <a href="#">Kapitel 7.20.2</a> )	Patientinnen mit Brustkrebs	
Soll Nicht	Vitamin E	( <a href="#">Kapitel 7.13</a> )	Brustkrebspatientinnen	Endpunkt Hitzewallungen

### 3.2.20 Mukositis (Mukosa)

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Natriumsele nit	( <a href="#">Kapitel 7.4</a> )	Patientinnen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs	Patienten mit Selendefizit, Endpunkt Mukosa des Beckenbereichs (Diarrhö)
Kann	Natriumsele nit/Selenium	( <a href="#">Kapitel 7.4</a> )	Patienten mit fortgeschrittene n Kopf-Hals Tumoren	Patienten mit Selendefizit, Endpunkt Mukosa des Mundes
Kann	Zink (Supplement ation)	( <a href="#">Kapitel 7.15</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention bestrahlungsinduzierter Mukositis
Soll Nicht	Vitamin E	( <a href="#">Kapitel 7.13</a> )	Patienten mit Kopf-Hals- Tumoren	unter Strahlentherapie, Endpunkt Prävention und Therapie therapieinduzierter Mukositis
Soll Nicht	Zink	( <a href="#">Kapitel 7.15</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention und Therapie Chemotherapie- bedingter Mukositis
Sollte nicht	Vitamin E	( <a href="#">Kapitel 7.15</a> )	Onkologischen Patienten	Endpunkt Prävention und Therapie Chemotherapie- bedingter Mukositis
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Aloe Vera- haltige Mundspülun gen	( <a href="#">Kapitel 7.19.1</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Strahlentherapie- bzw. Chemotherapie- induzierte Stomatitis
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Aloe Vera- haltige Rektalsalbe	( <a href="#">Kapitel 7.19.1</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Strahleninduzierte Proktitis
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Aloe Vera- Säfte	( <a href="#">Kapitel 7.19.1</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Prophylaxe und Behandlung von Stomatitis

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Kurkuma bei topischer Applikation	( <a href="#">Kapitel 7.20.1</a> )	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	Endpunkt strahlentherapieassoziierte Mukositis
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Natriumsele nit	( <a href="#">Kapitel 7.4</a> )	Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie	mit Selendefizit, unter Behandlung mit hochdosierter Chemotherapie und anschließender allogener Stammzelltransplantation, Endpunkt Chemotherapie-induzierte Mukositis

### 3.2.21 Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgensuppression

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Isoflavone	( <a href="#">Kapitel 7.20.2</a> )	Patienten mit Prostatakarzinom	

### 3.2.22 Neuropathie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Soll Nicht	Carnitin	( <a href="#">Kapitel 7.3</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Verbesserung der peripheren taxan-induzierten Neuropathie
Soll Nicht	Vitamin E	( <a href="#">Kapitel 7.13</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Vorbeugung und Therapie der chemotherapie-induzierten Polyneuropathie
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Kombination aus Vitamin B1 und Vitamin B6	( <a href="#">Kapitel 7.14</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Auftreten bzw. Schwere von Neuropathie



Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin B12 (isolierte Gabe)	( <a href="#">Kapitel 7.9</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Polyneuropathie
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zeolithe	( <a href="#">Kapitel 7.18</a> )	Onkologische Patienten unter Oxaliplatin Chemotherapie	Endpunkt periphere Neuropathie

### 3.2.23 Neutropenie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Sollte nicht	Vitamin B12 und Folsäure	( <a href="#">Kapitel 7.14</a> )	Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium)	Während Chemotherapie; normwertige Vitamin B12/Folsäure-Spiegel

### 3.2.24 Ototoxizität

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Soll Nicht	Vitamin E	( <a href="#">Kapitel 7.13</a> )	Onkologische Patienten	cisplatininduziert

### 3.2.25 Schmerz

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Sollte	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Brustkrebspatientinnen	Endpunkt durch Aromataseinhibitoren hervorgerufenen Gelenkschmerz
Sollte	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Tumorschmerzen

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Patienten mit Chemotherapie-induzierten peripheren neuropathischen Schmerzen	Endpunkt neuropathische Schmerzen
Kann	Elektroakupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Patienten nach Prostatektomie	Endpunkt postoperative Schmerzen
Kann	Elektroakupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Patienten während Hirntumoroperationen	Endpunkt postoperative Schmerzen
Kann	(ärztlich geleitet) individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot	( <a href="#">Kapitel 6.3</a> )	Brustkrebspatientinnen	während und nach onkologischer Therapie
Kann	Ohr-Akupressur	( <a href="#">Kapitel 4.2</a> )	Patienten mit Tumorschmerzen	Endpunkt Tumorschmerzen
Kann	Cannabinoiden (kombinierte Einnahme von THC und CBD)	( <a href="#">Kapitel 7.19.17</a> )	Onkologische Patienten	unzureichend wirksame Opioidtherapie
Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	( <a href="#">Kapitel 5.1</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Cannabinoid e (THC oder CBD als Einzelsubstanz)	( <a href="#">Kapitel 7.19.17</a> )	Onkologische Patienten unter Opioidbehandlung	

### 3.2.26 Schulterbeweglichkeit

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.27 Senkung der Komplikationsraten

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Carnitin	( <a href="#">Kapitel 7.3</a> )	Patienten mit Leberzell- und Gallengangkarzinom	Präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nach Leberteilektomie

### 3.2.28 Stimmung/ Affekt

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.29 Stress

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	achtsamkeitsbasierte Atemtechnik	( <a href="#">Kapitel 6.1</a> )	Onkologische Patienten	während der Applikation der Chemotherapie und in palliativmedizinischer

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
				Versorgung, Endpunkt akute Stressperzeption
Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	( <a href="#">Kapitel 6.2</a> )	Onkologischen Patienten	während und nach adjuvanter Therapie
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.30 Toxizität - chemotherapieassoziiert

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Soll Nicht	Vitamin C (oral, in höheren Dosen)	( <a href="#">Kapitel 7.11</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Senken der therapieassoziierten Toxizität
Soll Nicht	Vitamin E	( <a href="#">Kapitel 7.13</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Verbesserung der Chemotherapie-induzierten Toxizität (genauer: Periphere Neuropathie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Candidiasis, Blutungen)
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin C (hochdosiert, intravenös)	( <a href="#">Kapitel 7.11</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Toxizität (genauer: Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Hospitalisierungsdauer)
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin D	( <a href="#">Kapitel 7.12</a> )	Onkologische Patienten ohne Spiegelmessungen	Endpunkt Toxizität (genauer: Diarrhö, Neutropenie), Gabe über die Kompensation eines Mangels hinaus
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zink	( <a href="#">Kapitel 7.15</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention von Xerostomie und

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
				Fatigue durch Zinksupplementation

### 3.2.31 Toxizität - radiotherapieassoziiert

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Soll Nicht	Kombination aus Vitamin E und Vitamin A (Beta-Carotin)	( <a href="#">Kapitel 7.14</a> )	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	Endpunkt Verträglichkeit der Radiotherapie
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin D	( <a href="#">Kapitel 7.12</a> )	Onkologische Patienten ohne Spiegelmessungen	Endpunkt Toxizität (genauer: Radiodermatitis)
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zink	( <a href="#">Kapitel 7.15</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention von Dysgeusie, Xerostomie, Ösophagitis, Dermatitis und Pharyngitis durch Zinksupplementation

### 3.2.32 Übelkeit & Erbrechen

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupressur (Fingerdruck oder Akupressurband)	( <a href="#">Kapitel 4.2</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Chemotherapie- oder Radiotherapie-induzierte Übelkeit
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Patienten mit platinbasierter Chemotherapie	während Chemotherapie, zusätzlich zur antiemetischen Therapie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Ingwer	( <a href="#">Kapitel 7.19.10</a> )	Onkologische Patienten	zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese, Endpunkt zytostatikainduzierte Übelkeit/Erbrechen
Kann	Cannabinoid e (THC/CBD)	( <a href="#">Kapitel 7.19.17</a> )	Onkologische Patienten	Chemotherapie-induzierte Übelkeit mit nicht ausreichender Wirksamkeit der leitliniengerechten Antiemese
Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	( <a href="#">Kapitel 5.1</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Übelkeit
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	( <a href="#">Kapitel 6.5</a> )	Onkologische Patienten	
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Onkologische Patienten	während Radiotherapie, Endpunkt Vorbeugung in Übelkeit und Erbrechen
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Epigallocatechingallat	( <a href="#">Kapitel 7.20.3</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention radiotherapie-induzierter gastrointestinaler Beschwerden

### 3.2.33 Wohlbefinden

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	( <a href="#">Kapitel 5.5</a> )	Onkologische Patienten	Endpunkt Allgemeines Wohlbefinden

### 3.2.34 Wundheilung

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Epigallocatechingallat (Grüner Tee)	( <a href="#">Kapitel 7.20.3</a> )	Onkologische Patienten	

### 3.2.35 Xerostomie

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Patienten mit Kopf-Hals Tumoren	während Radio-/Chemotherapie
Kann	Akupunktur	( <a href="#">Kapitel 4.1</a> )	Onkologische Patienten	nach adjuvanten Radiotherapie, Endpunkt Reduktion subjektiver Symptome
Sollte nicht	Kombination von Vitamin C und Vitamin E	( <a href="#">Kapitel 7.14</a> )	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	Endpunkt: Vorbeugung strahlentherapie-induzierter Xerostomie

### 3.2.36 Zerebrale Ödeme

Empfehlungsstärke	Intervention	Kapitel	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kann	Boswellia serrata	( <a href="#">Kapitel 7.19.4</a> )	Patienten mit Hirntumoren	ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie, Endpunkt: Verminderung des zerebralen Ödems

## 4 Medizinische Systeme (whole medical systems)

Darunter werden ganzheitliche Behandlungsmethoden beschrieben, die sich durch eine die konventionelle Medizin meist ergänzende, eigene medizinische Krankheits- und Behandlungstheorie auszeichnen. Dieses Kapitel umfasst die klassischen Naturheilverfahren, Akupunktur und Akupressur aus der traditionellen chinesischen Medizin, anthroposophische Medizin und Homöopathie.

### 4.1 Akupunktur

4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer systematischen Übersichtsarbeit und zwei RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit platinbasierter Chemotherapie vor. Akupunktur kann, zusätzlich zur antiemetischen Therapie, zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[12]</a> , <a href="#">[13]</a> , <a href="#">[14]</a>	
	Konsens	

4.2	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei onkologischen Patienten während Radiotherapie vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Akupunktur zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen während Radiotherapie bei Patienten mit dieser Indikation gegeben werden.	
	<a href="#">[15]</a>	
	Starker Konsens	



4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen heterogene Daten aus zwei systematischen Reviews und vier weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur auf Hitzewallungen bei onkologischen Patienten vor. Akupunktur hat weniger Nebenwirkungen als eine medikamentöse Therapie mit Gabapentin/ Venlafaxin bei vergleichbarer Wirkung. Akupunktur kann zur Reduktion der Hitzewallungen bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[16]</a> , <a href="#">[17]</a> , <a href="#">[18]</a> , <a href="#">[19]</a> , <a href="#">[20]</a> , <a href="#">[21]</a>	
	Starker Konsens	

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse über 4 RCTs und einem weiteren RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Senkung von Gelenkschmerzen vor, die bei Brustkrebspatientinnen durch Aromataseinhibitoren hervorgerufen wurden. Akupunktur sollte bei diesen Patientinnen empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[22]</a> , <a href="#">[23]</a> , <a href="#">[24]</a>	
	Konsens	

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus zwei systematischen Reviews über 9 RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Senkung von Tumorschmerzen bei onkologischen Patienten vor. Akupunktur sollte zur Senkung der Tumorschmerzen und/ oder Einsparung von Analgetika bei diesen Patienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[25]</a> , <a href="#">[26]</a>	
	Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Elektroakupunktur zur Senkung postoperativer Schmerzen bei Patienten vor, die einer Prostatektomie unterzogen wurden. Elektroakupunktur kann postoperativ als analgetisches und Analgetika-sparendes Verfahren bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[27]	
	Konsens	

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Elektroakupunktur zur Senkung postoperativer Schmerzen bei Patienten während Hirntumoroperationen vor. Elektroakupunktur kann während Hirntumoroperationen zur kurzfristigen postoperativen Senkung von Schmerzen und bei Schmerzmittelbedarf erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	[28]	
	Konsens	

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse und zwei RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Chemotherapie-induzierten peripheren neuropathischen Schmerzen vor. Akupunktur kann bei diesen Beschwerden erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	[29], [30], [31]	
	Starker Konsens	

4.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Ergebnisse aus zwei Metaanalysen über 6 und 5 RCTs und drei weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Senkung der Cancer Related Fatigue bei onkologischen Patienten vor. Akupunktur kann zur Senkung der Cancer Related Fatigue bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[16]</a> , <a href="#">[32]</a> , <a href="#">[33]</a> , <a href="#">[34]</a> , <a href="#">[35]</a>	
	Konsens	

4.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegt ein systematisches Review über 4 RCTs und 3 weitere RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Reduktion von Ein- und Durchschlafstörungen bei onkologischen Patienten vor. Akupunktur kann zur Reduktion von Ein- und Durchschlafstörungen bei diesen Patienten erwogen werden, wenn eine gezielte Verhaltenstherapie aufgrund mangelnder Verfügbarkeit nicht angeboten werden kann oder die Patienten diese ablehnen.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[15]</a> , <a href="#">[32]</a> , <a href="#">[36]</a> , <a href="#">[37]</a>	
	Starker Konsens	

4.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review über 4 RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung von Symptomen der Xerostomie während einer Radio-/Chemotherapie vor. Akupunktur kann während einer Radio-/Chemotherapie zur Vorbeugung von Symptomen der Xerostomie und zur Anregung des Speichelflusses bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[38]</a>	
	Starker Konsens	

4.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review über 5 RCTs und einer Metaanalyse über 2 dieser RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Reduktion der subjektiven Symptome der Xerostomie nach einer adjuvanten Radiotherapie bei onkologischen Patienten vor. Akupunktur kann in dieser Situation zur Reduktion der subjektiven Symptome der Xerostomie erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	[38], [39]	
	Starker Konsens	

4.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review über 6 RCTs und 3 weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation bei Kolonkarzinompatienten vor. Akupunktur kann zur Verringerung der Zeit bis zum ersten Stuhlgang und zur Senkung des Opioidverbrauchs als zusätzliche Maßnahme bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	[40], [41], [42], [43]	
	Starker Konsens	

4.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur auf die subjektive und objektive kognitive Beeinträchtigung bei Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Chemotherapie vor. Akupunktur kann bei diesen Patientinnen zur Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	[44]	
	Konsens	

4.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 3 Metaanalysen, einer systematischen Übersichtsarbeit und 13 weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. Akupunktur kann zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[16]</a> , <a href="#">[29]</a> , <a href="#">[34]</a> , <a href="#">[45]</a> , <a href="#">[33]</a> , <a href="#">[14]</a> , <a href="#">[13]</a> , <a href="#">[32]</a> , <a href="#">[19]</a> , <a href="#">[31]</a> , <a href="#">[46]</a> , <a href="#">[18]</a> , <a href="#">[24]</a> , <a href="#">[35]</a> , <a href="#">[43]</a> , <a href="#">[47]</a>	
	Konsens	

4.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 3 RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Reduzierung von Depressivität* bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren vor. Akupunktur kann zur Reduktion von Depressivität* bei diesen Patientinnen erwogen werden.  *Depressivität ist als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32)	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[19]</a> , <a href="#">[46]</a> , <a href="#">[48]</a>	
	Starker Konsens	

4.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 3 RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Reduzierung der Angst bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren vor. Akupunktur kann zur Reduktion der Angst bei diesen Patientinnen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[46]</a> , <a href="#">[48]</a> , <a href="#">[49]</a>	
	Starker Konsens	

Akupunktur ist das Stechen definierter Punkte der Körperoberfläche mit Nadeln zu therapeutischen Zwecken. Im Chinesischen wird der Begriff Zhen Jiu verwendet, was „Stechen und Abbrennen“ bedeutet und zeigt, dass zu dem Stechen auch lokale

Wärmeanwendungen (Moxibustion) gerechnet werden. Das basale Konzept der Akupunktur besteht in der Annahme, dass durch das Einstechen von Nadeln in definierte Körperstellen Störungen des Organismus positiv beeinflusst werden können.

Aus traditioneller Sicht vermag die Nadeltherapie den Qi-Fluss in den Leitbahnen zu regulieren, pathogene Faktoren zu vertreiben, Obstruktionen aufzulösen und Disharmonien der inneren Organe zu behandeln. Aus westlich-naturwissenschaftlicher Sicht kann Akupunktur als Reizereignis verstanden werden, das über lokale und systemische Angriffspunkte, schmerzhemmende und regulationsfördernde Mechanismen auf neuronaler, vegetativer und hormoneller Ebene auslöst.

Elektroakupunktur ist eine Form der Akupunktur, bei der elektrischer Strom zwischen zwei Akupunkturadeln geleitet wird. Eine einfache Abwandlung der Akupunktur ist die Akupressur, die sich deshalb auch für die Selbstbehandlung eignet. Hier werden die Akupunkturpunkte durch Fingerdruck stimuliert.

Beim Einsatz von Akupunktur in der Onkologie geht es nicht darum, die Grunderkrankung, sondern vielmehr entstehende Symptome zu behandeln. Dabei ist es unerheblich, ob diese durch den Tumor oder die Therapie verursacht werden. Zur Beurteilung der Evidenz liegen einige Übersichtsarbeiten und einzelne klinische Studien vor.

#### Überblick:

Es liegen Daten [2 SRs über je 1 und 3 RCTs, 3 MAs über je 16, 2 und 4 RCTs und 12 weitere RCTs] zum Einfluss von Akupunktur auf chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen, Hitzewallungen, Nebenwirkungen, Lymphödem, subjektive und objektive kognitive Beeinträchtigung, Lebensqualität, Arthralgie (Aromataseinhibitoren-induzierter Gelenkschmerz), neuropathischen Schmerz, Fatigue, Depressivität und Angst bei Patienten mit Brustkrebs vor. Bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen liegen Daten [3 MAs über je 1, 8 und 6 RCTs, 1 SR über 3 RCTs und 12 weitere RCTs] zum Einfluss von Akupunktur auf Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Krebschmerzen, Reduktion der Schmerzmedikation, Cancer related Fatigue, Lebensqualität, Depressivität, Angst und Schlafqualität vor.

Weitere Daten zum Einfluss von Akupunktur auf verschiedene Parameter liegen für Patienten mit spezifischen Krebsdiagnosen vor: 1 RCT zu Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit gynäkologischem Krebs, sowie 1 RCT hierzu bei Patienten mit Magenkarzinom, 1 RCT zur Wiederherstellung der Blasenfunktion nach Operation bei Rektumkarzinompatienten, sowie 1 RCT hierzu bei Cervix-Karzinom Patienten, 1 SR über 1 RCT zu Lebensqualität bei Patienten mit Astrozytom Grad II mit Hemiparese, 1 RCT zu Krebschmerzen bei Patienten mit multiplem Myelom nach autologer Stammzelltransplantation, 1 RCT zu postoperativem Schmerz bei Patienten mit Prostata-Karzinom, die einer Prostatektomie unterzogen wurden, sowie 1 RCT zu diesem Parameter bei Patienten mit Meningeom und Gliom nach Hirntumoroperation, 1 RCT zu chemotherapieinduzierten neuropathischen Schmerzen bei Patienten mit multiplen Myelomen, 1 MA über 6 RCTs zu postoperativem Ileus bei Kolonkarzinompatienten, sowie 1 RCT hierzu bei Rektumkarzinompatienten und 2 weitere RCTs bei Magen-Karzinom Patienten, sowie 1 SR über 7 RCTs zu Xerostomie und Speichelfluss bei Patienten mit Kopf- und Halskarzinom.

#### Übelkeit und Erbrechen während Chemotherapie (zu Empfehlung 4.1)

Es liegen Daten aus zwei RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit/Erbrechen unter Chemotherapie vor, die Ergebnisse zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und verzögertem Erbrechen (CINV) bei Patienten mit platinbasierter Chemotherapie vorweisen. Eine systematische Übersichtsarbeit hatte Übelkeit/Erbrechen als sekundären Zielparameter erfasst.

In der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Garcia et al. (2013) wurde ein RCT eingeschlossen, das bei  $n = 104$  Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen Elektroakupunktur gegen Sham-Akupunktur und gegen Antiemetika (jeweils zusätzlich zu Standardtherapie, 1x täglich über 5 Tage, 9 Tage follow-up) testete [12]. Erster Zielparameter war die Anzahl der Emesis-Perioden. Weiterer Zielparameter waren die Anzahl der Emesis-freien Tage. Post-Intervention waren Übelkeit und Erbrechen in der Verum-Akupunkturgruppe signifikant geringer als in beiden Kontrollgruppen: versus Sham betrug die Standardmittelwertdifferenz  $SMD = 1.10$  ( $p = 0.01$ ), versus Antiemetikum  $SMD = 0.80$  ( $p < 0.001$ ). Die Emesis-freien Tage waren in der Verum-Akupunkturgruppe signifikant größer verglichen sowohl mit Sham-Akupunktur also auch mit Antiemetika. Nach dem Follow-up hatten sich die Werte der drei Gruppen wieder angeglichen. Die Qualität dieser Studie wurde mit geringem Bias Risiko bewertet, i.e. die Studien-Methodik erscheint gut. Angaben zu unerwünschten Ereignissen wurden nicht gemacht.

In dem ersten RCT wurden 70 Patienten mit gynäkologischen Tumoren vor Beginn des ersten Chemotherapie-Zyklus Akupunktur im Punkt P6 gegen eine Pseudo-Placebo Gruppe verglichen, welche 8mg Ondansetron (keine nachweislichen Effekte auf verzögerte Übelkeit) erhielt [13]. Zum nächsten Zyklus wurden die Gruppen getauscht. Zusätzlich erhielten alle Teilnehmerinnen für 3 Tage 5mg Dexamethasone (oral) und bei Bedarf alle 12 Stunden 4mg Ondansetron. Primärer Zielparameter war die Response-Rate, sekundäre Zielparameter waren Übelkeit, Erbrechen, Bedarfsmedikation, Nebenwirkungen und Lebensqualität. Das Ergebnis bezüglich des primären Zielparameters war für die Prävention von akuter CINV nicht signifikant, allerdings zeigte die Akupunkturgruppe eine signifikant höhere Rate bei der Prävention von verzögerter CINV (52,8% und 35,7%,  $p = 0.02$ ). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtete die Akupunkturgruppe auch über eine signifikant geringere verzögerte Übelkeit (45,7% und 65,7%,  $p = 0.004$ ), aber nicht über weniger akute Übelkeit oder weniger Erbrechen (weder akut noch verzögert). Die Akupunkturgruppe erzielte zudem einen signifikant niedrigeren Übelkeits-Score ( $p < 0.001$ ) als die Placebo-Gruppe und sie benötigte weniger Dosierungen von zusätzlichem oralem Ondansetron ( $p = 0.002$ ). Die Nebenwirkungen waren in der Akupunkturgruppe mit weniger häufiger Verstopfung ( $p = 0.02$ ) und Schlaflosigkeit ( $p = 0.01$ ) ebenfalls signifikant geringer. Insgesamt waren die FACT-G-Werte (Functional Assessment of Cancer Therapy - General) zur Lebensqualität in der Akupunkturgruppe signifikant höher ( $p = 0.03$ ). Die unerwünschten Ereignisse beliefen sich auf 42 in der Akupunktur- und 66 in der Ondansetron-Gruppe.

In dem zweiten RCT haben Zhou et al. (2017)  $n = 56$  Magenkarzinompatienten unter Chemotherapie (Oxaliplatin-Paclitaxel) in zwei gleich große Gruppen randomisiert [14]. Die erste Gruppe erhielt zusätzlich zwei Wochen lang täglich eine 30-minütige Akupunkturbehandlung. Sowohl die Kontroll- als auch die Akupunkturgruppe erhielten keine weitere Antiemese, was bei dieser emetogenen Chemotherapie nicht der Standardbehandlung entspricht. Die Endpunkte wurden nicht priorisiert: Krankenhausverweildauer, Erbrechen, Durchfall, therapieinduzierte Bauchschmerzen und Lebensqualität. Die Übelkeit hielt in der Kontrollgruppe bzw. in der Versuchsgruppe  $32 \pm 5$  Minuten und  $11 \pm 3$  Minuten täglich an ( $p < 0.05$ ). Im

Durchschnitt trat in der Versuchsgruppe  $2 \pm 1$  Mal täglich und in der Kontrollgruppe  $4 \pm 1$  Mal täglich Erbrechen auf ( $p < 0.05$ ). Bei den Patienten, die Akupunktur erhielten, wurden keine unerwünschten Ereignisse beobachtet. Die Krankenhausverweildauer war in der Akupunkturgruppe ebenfalls signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe ohne Zusatzbehandlung ( $p < 0.05$ ). Der durchschnittliche Lebensqualitätswert war in der Versuchsgruppe höher als in der Kontrollgruppe ( $p < 0.05$ ). Im Durchschnitt trat Durchfall in der Versuchsgruppe  $1 \pm 1$  Mal täglich und in der Kontrollgruppe  $3 \pm 1$  Mal täglich auf ( $p < 0.05$ ). Die Bauchschmerzen hielten in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe  $7 \pm 2$  Minuten und  $16 \pm 5$  Minuten täglich an ( $p < 0.05$ ). Es gab keine Akupunktur-bedingten unerwünschten Nebenwirkungen.

#### Übelkeit und Erbrechen während Radiotherapie (zu Statement 4.2)

Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei onkologischen Patienten während Radiotherapie vor.

In dem RCT von Enblom et al. (2012) wurden  $n = 237$  Patienten verschiedener Krebsentitäten (Colon, Gynäkologisch, Rektal, Hoden, Pankreas) unter Radiotherapie (29% zusätzlich unter Chemotherapie) in zwei Gruppen randomisiert und zusätzlich über 5 Wochen 2-3 x pro Woche entweder mit Verum-Akupunktur oder mit Sham-Akupunktur behandelt [15]. Primärer Zielparameter war Zahl der Patienten mit Episoden von Übelkeit und Erbrechen. Weitere Endpunkte waren Schmerz, Anorexie, Schlafqualität und der Verbrauch von Anti-Emetika. Kein Endpunkt erbrachte signifikante Gruppenunterschiede. In beiden Gruppen ereigneten sich je zwei schwere und 3 leichte unerwünschte Ereignisse.

#### Übelkeit/Anorexie während Stammzelltransplantation

Für die Daten zu „Übelkeit/Anorexie während Stammzelltransplantation“ siehe Ergebnisse von Deng et al. (2018, 2020) unter Abschnitt „Schmerz“ Absatz „Während Stammzelltransplantation“ [50], [51].

#### Hitzewallungen-menopausale Beschwerden (zu Empfehlung 4.3)

Es liegen widersprüchliche Daten aus zwei Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen und vier weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur auf Hitzewallungen bei onkologischen Patienten vor. Akupunktur hat weniger Nebenwirkungen als eine medikamentöse Therapie mit Gabapentin/ Venlafaxin.

In der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Pan et al. (2018) wurde der Einfluss von Akupunktur auf hormonbedingte Nebenwirkungen bei Mamma-Karzinompatientinnen betrachtet [16]. Insgesamt 16 RCTs wurden eingeschlossen. Primärer Zielparameter war Hitzewallungen, sekundäre Parameter waren Fatigue, Antihormontherapie-induzierte Schmerzen, Steifigkeit, Gastrointestinale - und menopausale Symptome und Lebensqualität. Hitzewallungen hatten 6 RCTs untersucht.

Erzielten die Einzelstudien durchaus signifikante Ergebnisse zugunsten Akupunktur, hatten die Metaanalysen mit Ausnahme der Skala zu Steifigkeit keine signifikanten Gesamtwerte mehr. In 4 RCTs mit  $n = 456$  Patientinnen war Akupunktur gegen Sham-Akupunktur über Follow-up Zeiträume von 4-26 Wochen verglichen worden. Die Studien waren moderat heterogen. Die Standardmittelwertdifferenz SMD betrug  $-0.15 [-0.40 / 0.08]$ , ( $p \geq 0.05$ ).



In 2 RCTs mit  $n = 218$  Teilnehmerinnen war Akupunktur einer Entspannung über Follow-up Zeiträume von 4-26 Wochen gegenübergestellt worden. Die beiden Studien zeigten keine Heterogenität, die SMD betrug  $-0.13 [-0.58 / 0.32]$ , ( $p \geq 0.05$ ).

Menopausale Probleme waren in 3 RCTs untersucht worden. Ein RCT mit  $n = 59$  Probanden verglich Körper-Akupunktur versus Sham-Akupunktur: Post Intervention und 22-Wochen-Follow-up zeigte sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur ( $p = 0.004$  und  $p = 0.001$ ). 1 RCT ( $n = 44$ ) verglich Akupunktur mit einer Östrogen/ Progesteron Medikation. Nach 12-104 Wochen-Follow-up ergaben sich zunächst vergleichbare Kurzeiteffekte (keine signifikanten Gruppenunterschiede bis Woche 39 ( $p \geq 0.05$ )), danach signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Medikation ( $p = 0.002$  und  $p = 0.039$ ). 1 TCT ( $n = 38$ ) hatte Akupunktur gegen Entspannung getestet: Hier gab es nach 12-36 keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $p \geq 0.05$ ). Es gab in den Studien keine unerwünschten Ereignisse, die durch die Akupunkturbehandlung ausgelöst worden waren.

Diese Arbeit von Pan weist eine gute Qualität auf, die Qualität der Primärstudien ist mehrheitlich moderat bis fraglich.

Die Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Hervik et al. (2016) untersuchte mögliche Nebenwirkungen von nicht hormonellen pharmakologischen Interventionen bei Überlebenden nach Brustkrebs mit Hitzewallungen [17]. Es wurde u.a. ein Vergleich zwischen nicht hormonellen Medikamenten und Akupunktur durchgeführt. Zwei Studien mit  $n = 108$  Teilnehmern führten diesen Vergleich durch (die eine Studie s. u. Walker et al. [2010]). Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der Akupunktur festgestellt, mit einem Chancenverhältnis Odds Ratio OR von 1.75 (95% Konfidenzintervall (KI) 0.09-2.75;  $p = 0.02$ ) und keiner Heterogenität zwischen den beiden Studien. In den Akupunkturgruppen ereigneten sich 5 leichte unerwünschte Ereignisse, in den Venlafaxin/Gabapentin-Armen 41. Da alle Studien (sowohl die Studien in den Metaanalysen als auch die zwei RCTs) in der Berichterstattung erhebliche methodische Mängel sichtbar werden lassen, müssen die Ergebnisse mit gewisser Vorsicht interpretiert werden.

In dem RCT von Walker et al. (2010) wurden  $n = 50$  Brustkrebspatientinnen unter Hormontherapie (Tamoxifen oder Arimidex) in zwei Gruppen randomisiert [19]. Die eine Gruppe erhielt über 12 Wochen Körperakupunktur, die andere Gruppe in der ersten Woche 37.5mg, dann 75 mg Venlafaxine (oral). Primärer Endpunkt war die Frequenz der Hitzewallungen. Sekundäre Endpunkte waren die Lebensqualität, Depressivität und Sicherheit. Beide Gruppen zeigten eine Woche nach Therapieende eine signifikante Abnahme der Hitzewallungen, ebenso von depressiven u.a. Symptomen der Lebensqualität, einschließlich einer signifikanten Verbesserung der psychischen Gesundheit. Diese Veränderungen waren in beiden Gruppen ähnlich, was darauf hinweist, dass Akupunktur genauso wirksam war wie Venlafaxin, wobei die Studie nicht als Unterlegenheitsstudie ausgelegt war.

Zwei Wochen nach der Behandlung zeigte die Venlafaxin-Gruppe einen signifikanten Anstieg der Hitzewallungen, während die Hitzewallungen in der Akupunkturgruppe etwa 4 Wochen lang auf einem niedrigen Niveau blieben. In der Venlafaxin-Gruppe traten zahlreiche Nebenwirkungen auf (z. B. Übelkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Angstzustände), während solche in der Akupunkturgruppe ausblieben. Im Akupunkturarm ereigneten sich keine unerwünschten Ereignisse, im Venlafaxinarm dagegen 18. Die Risk of Bias Bewertung der Studie findet in allen Bereichen ein hohes oder unklares Risiko, so dass die Studienergebnisse nur bedingt anwendbar sind.

Lesi et al. (2016) haben in einem RCT Brustkrebspatientinnen (davon über 80% unter antihormoneller Therapie) entweder nur mit Standardtherapie (n = 85) oder zusätzlich einmal wöchentlich über 12 Wochen mit manueller Körperakupunktur (n = 105) behandelt [18]. Primärer Endpunkt war die Zahl und Stärke der Hitzewallungen, sekundäre Zielparameter waren menopausale Beschwerden und Lebensqualität. In der Akupunkturgruppe war die Häufigkeit und Stärke der Hitzewallungen im Vergleich zur Kontrolle nach Intervention und nach Woche 26 signifikant niedriger ( $p < 0.05$ ). Gleiches Ergebnis erzielten die Ergebnisse bezüglich menopausaler Symptome und Lebensqualität ( $p < 0.05$ ). Bei zwölf Patientinnen im Akupunkturarm traten leichte unerwünschte Ereignisse auf (Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und eine Menstruationsblutung). Es wurden keine schwerwiegenden und 12 leichte Nebenwirkungen im Akupunkturarm berichtet.

Bokmand et al. (2013) haben in einem 3-armigen RCT mit n = 94 Mamma-Karzinom Patientinnen (teilweise unter antihormoneller Therapie) mit Hitzewallungen untersucht: Verglichen wurde eine 5-wöchige (1x pro Woche) zusätzliche Verum-Körperakupunktur gegen zusätzliche Sham-Akupunktur und alleinige Standardbehandlung [20]. Die Gruppenvergleiche sowohl nach Intervention und 12 Wochen Follow-up ergaben einen signifikanten Vorteil ( $p < 0.05$ ) in der Verum-Akupunkturgruppe gegenüber beiden Kontrollen. Im Akupunkturarm ereigneten sich 4 leichte, im Sham-Arm 8 leichte unerwünschte Ereignisse und im Standard-Arm 1 leichtes unerwünschtes Ereignis. Die methodische Qualität dieser Studie recht gut, die vorgelegten Daten entsprechend verlässlich.

Frisk et al. (2012) haben n = 44 Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der adjuvanten Therapie (teilweise unter Tamoxifen) über 12 Wochen zusätzlich zur Standardbehandlung mit Elektroakupunktur oder Hormonen (Östrogen-Progesteron Kombination) behandelt [21]. Post-Intervention und nach einem Jahr Follow-Up waren die Hitzewallungen in der hormonbehandelten Gruppe signifikant geringer/schwächer als in der Akupunkturgruppe, bezüglich der globalen Lebensqualität gab es zu beiden Messzeitpunkten keine Gruppenunterschiede. Durch die Akupunkturbehandlung waren keine unerwünschten Ereignisse ausgelöst worden.

### Schmerz

#### Gelenkschmerzen (zu Empfehlung 4.4)

Es liegen Daten aus zwei Metaanalyse über 4 RCTs, sowie ein weiteres RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Verminderung von Gelenkschmerzen vor, die bei Brustkrebspatientinnen durch Aromataseinhibitoren hervorgerufen wurden.

Chen et al. (2017) haben 4 RCTs mit n = 181 Patientinnen mit Brustkrebs zu Akupunktur bei Aromatasehemmer-induzierten Arthralgien untersucht [22]. In den Studien wurde zusätzlich zur Standardtherapie entweder Ohr-, Elektro- oder Körperakupunktur durchgeführt, die Kontrollgruppen erhielten Standardtherapie ohne weitere Behandlung (Wartegruppe) oder Sham-Akupunktur. Primärer Endpunkt war die Beeinflussung des Gelenkschmerzes, weitere Zielparameter waren Steifigkeit, Funktion/Beeinträchtigung und Sicherheit.

Für die Variable Gelenkschmerzen wurde Akupunktur + Standardbehandlung versus Standard in 1 RCT (n = 45) verglichen. Unmittelbar nach Intervention und nach 12 Wochen-Follow-up gab es signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur ( $p < 0.01$ ).

Die Qualität der Primärstudien war gut.

In der Metaanalyse von Chiu et al. (2017) zu Akupunktur und krebsbedingten Schmerzen ergaben sich für die Variable Arthralgie (Antihormontherapie-induzierter Schmerz) bei dem Vergleich von Verum-Akupunktur mit Sham-Akupunktur (3 RCTs) nach der Intervention keine signifikanten Gruppenunterschiede (Standardmittelwertdifferenz SMD =-0.65) [23].

Die Qualität der Primärstudien war gut. Allerdings wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet.

In dem RCT von Hershman et al. (2018) wurden Brustkrebspatientinnen (teilweise unter antihormoneller Therapie) zusätzlich zur Standardtherapie 1-2 über 6 Wochen mit Körperakupunktur (n = 110) oder mit Sham-Akupunktur (n = 59) behandelt, in einem dritten Studienarm wurden nicht zusätzlich behandelt (Warteliste, n = 57) [24]. Primärer Zielparameter war der Einfluss auf die Arthralgien, sekundäre Parameter waren Steifigkeit, Funktion/Beeinträchtigung, Opioidverbrauch und Sicherheit. Nach der Intervention zeigte sich die Körperakupunktur der Sham-Akupunktur und der Warteliste im Hinblick auf jeden der Zielparameter jeweils signifikant überlegen ( $p < 0.05$ ). Nach weiteren 6 Wochen blieben die Ergebnisse der Körperakupunkturgruppe weiterhin denen der Warteliste signifikant überlegen, die Akupunktur- und Sham-Akupunktur hatten sich bezüglich Funktion und Lebensqualität angeglichen, bezüglich Gelenkschmerzen und Steifigkeit blieb die Körperakupunktur der Sham-Akupunktur signifikant überlegen. Im Akupunkturarm ereigneten sich 106 leichte, im Sham-Arm 55 leichte unerwünschte Ereignisse. Die Qualität in der Studienmethodik und Berichterstattung ist gut, die erzielten Daten damit verlässlich.

#### Tumorschmerzen (zu Empfehlung 4.5)

Es liegen Daten aus zwei systematischen Reviews/Meta-Analysen über 9 RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Senkung von Tumorschmerzen bei onkologischen Patienten vor.

He et al. (2020) haben in einer methodisch einwandfreien Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse insgesamt 8 RCTs aufgenommen, die Akupunktur/Akupressur zur Verbesserung von krebsbedingten Schmerzen untersucht hatten [25]. In den Primärstudien wurde manuelle Akupunktur, Elektro- oder Ohrakupunktur zusätzlich zur Standardbehandlung mit Standardtherapie/Warteliste oder Sham-Akupunktur verglichen. Die Patienten wiesen unterschiedliche Tumordiagnosen auf und befanden sich in unterschiedlichen Therapiephasen (post OP, unter Chemo-/Radiotherapie, palliativ). Primärer Zielparameter war Schmerz, sekundäre Parameter waren Analgetika-Verbrauch und Sicherheit.

Beeinflussung der Schmerzen: Bei 3 RCTs (n = 255) wurde zusätzliche Akupunktur mit alleiniger Standardtherapie verglichen. Die Akupunkturgruppe zeigte nach der Intervention einen signifikanten Schmerzurückgang, die mittlere Differenz MD betrug -1.63 [-2.14 / -1.13] ( $p < 0.051$ ). Heterogenität wurde nicht berichtet.

Bei 7 RCTs (n = 398) wurde die Kontrollgruppe zusätzlich mit Sham-Akupunktur behandelt. Die Akupunkturbehandlungen bestanden aus Körper-, Elektro- oder Ohrakupunktur: Die Verum-Akupunktur zeigte sich der Sham-Akupunktur insgesamt signifikant überlegen: MD=-1.38 [-2.13/-0.64] ( $p < 0.05$ ). Die Heterogenität war hoch ( $I^2 = 81\%$ ).

Die Subgruppenanalysen: 3 RCTs (n = 220) behandelten mit manueller Körperakupunktur, Verum-Akupunktur war signifikant überlegen: MD = -0.88 [-1,75 / -0.01] (p < 0.05). 2 RCTs (n = 104) nutzten Elektroakupunktur, und es wurde kein Gruppenunterschied erzielt: MD = -0.84 [-2.43 / 0.75] (p ≥ 0.05). 2 RCTs (n = 74) behandelten mit Ohrakupunktur und erzielten eine signifikant bessere Schmerzlinderung in der Verum-Gruppe: MD = -2,98 [-5.37 / -0.59] (p < 0.05). In den Studien ereigneten sich lediglich sehr leichte unerwünschte Ereignisse. Die Qualität der Evidenz wurde mit GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ermittelt und ergab moderate Qualität.

In dem Cochrane Review von Paley et al. (2015) zu Akupunktur und tumorbedingten Schmerzen sind zwei RCTs mit fortgeschrittenem Pankreas- und Gastrointestinalen Karzinomen eingeschlossen [26], eines davon wurde nicht in He et al. (2020) besprochen [25]. Ein RCT (n = 60) hat Akupunktur mit Sham-Akupunktur (je zusätzlich zu Standardbehandlung) verglichen, hier war die Schmerzreduktion mit Hilfe der Akupunktur der Placebo-Akupunktur signifikant höher (p < 0.001). Das andere RCT verglich Akupunktur mit Analgetika (n = 48), hier gab es zwischen den Gruppen jedoch nach Intervention keine Unterschiede. Durch die Akupunktur wurden keine unerwünschten Ereignisse ausgelöst. Die methodische Bewertung der beiden Studien fiel schlecht aus, so dass die Datenqualität wenig Aussagekraft zu haben scheint.

#### Postoperativer Schmerz (zu Empfehlung 4.6 & 4.7)

Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Elektroakupunktur zur Senkung postoperativer Schmerzen bei Patienten vor, die einer Prostatektomie unterzogen wurden.

Ntritsou et al. (2014) haben n = 70 Prostata-Karzinom Patienten in zwei Gruppen randomisiert und zusätzlich zur Standardtherapie (Tramadol + Ketamin) präoperativ entweder mit Elektroakupunktur oder mit Sham-Akupunktur behandelt [27]. Endpunkte (primär und sekundär nicht definiert) waren der postoperative Schmerz, Druckschmerzschwellen, Nebenwirkungen der Opioide, Analgetikaverbrauch und Angst. 45 Minuten bis 24 Stunden nach OP zeigte sich die Verum-Akupunktur der Sham-Akupunktur sowohl in der Schmerzstärke als auch bei den Schmerzschwellen signifikant überlegen (p < 0.05). Bei den Nebenwirkungen hatten die Patienten der Verumgruppe signifikant weniger Darmgeräusche, bei anderen Parametern, wie Übelkeit/Erbrechen, Juckreiz, Müdigkeit gab es keine Gruppenunterschiede. Die Verumgruppe benötigte signifikant weniger Analgetika als die Sham-Gruppe. Bei der Angst gab es wiederum keine Gruppenunterschiede. Opioid-induzierte Nebenwirkungen wurden berichtet, jedoch keine zu Akupunktur. Die methodische Qualität dieser Studie ist gut, die Daten also verlässlich.

Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Elektroakupunktur zur Senkung postoperativer Schmerzen bei Patienten während Hirntumoroperationen vor.

An et al. (2014) hatten 81 Meningiom und Gliom-Patienten während OP nur mit Standardbehandlung oder zusätzlich mit Elektroakupunktur behandelt [28]. Primärer Zielparameter war der postoperative Schmerz, sekundäre Endpunkte waren Übelkeit/Erbrechen, Schwindel und Anorexie.

Der postoperative Schmerz war in der Akupunkturgruppe 1-6 Stunden postoperativ signifikant geringer (p < 0.05), nach 24-48 Stunden gab es keine Gruppenunterschiede mehr. Auch der Analgetikaverbrauch war in der Akupunkturgruppe 1-6 Stunden nach

OP signifikant geringer, danach glichen sich die Gruppen an. Was Übelkeit und Erbrechen anging, so gab es keinerlei Gruppenunterschiede. Schwindelgefühle und Anorexie zeigten sich in der Akupunkturgruppe bis 24 Stunden post OP signifikant weniger ausgeprägt. Angaben zu unerwünschten Ereignissen liegen nicht vor. Die methodische Qualität dieser Studie ist gut, die Daten also verlässlich.

#### Chemotherapie-induzierte periphere neuropathische Schmerzen

Es liegen Daten aus einer Cochrane Metaanalyse und einem weiteren RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Chemotherapie-induzierten peripheren neuropathischen Schmerzen vor.

Ju et al. (2017) haben in einem Cochrane Review Akupunktur bei neuropathischen Schmerzen überprüft [29]. Eine Primärstudie mit Tumorkranken wurde eingeschlossen. 104 Patienten mit multiplem Myelom erhielten Standardbehandlung + Methylcobalamin oder zusätzlich noch über 12 Wochen Akupunkturbehandlung. Hauptzielparameter war der neuropathische Schmerz, Nebenzielparameter waren Lebensqualität und Sicherheit. Post-Intervention war Akupunktur der Standardbehandlung signifikant überlegen. Neuropathischer Schmerz: SMD = -5.50 [-6.36 / -4.65], ( $p < 0.01$ ). Lebensqualität: Die Standardmittelwertdifferenz SMD betrug -4.10 [-4.79 / -3.41], ( $p < 0.01$ ). Es gibt keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen. Die Primärstudie war allerdings nicht von hoher Qualität, i.e. mit hohem Bias-Risiko behaftet.

Im RCT von Molassiotis et al. (2019) wurden  $n = 87$  Ovarial-Karzinom, Kopf- / Hals-Karzinom, Mamma-Karzinom, Kolorektal-Karzinom und Myelom-Patienten während und nach Chemotherapie entweder nur mit Standardtherapie oder über 8 Wochen zusätzlich 2x pro Woche mit Akupunktur behandelt [31]. Primärer Endpunkt war der neuropathische Schmerz, sekundäre Punkte waren Lebensqualität, Toxizität und Sicherheit. Zu keinem Messzeitpunkt (Post-Intervention, 14, 20 Wochen) gab es signifikante Gruppenunterschiede für den primären Zielparameter „Stärkster Schmerz der letzten Woche“. Bei den sekundären Parametern „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung“ war die Akupunktur direkt nach Intervention signifikant wirksamer als die Kontrolle. Die Lebensqualität hatte sich in der Akupunkturgruppe post-Intervention signifikant im Vergleich zur Kontrolle verbessert ( $p = 0.045$ ), in der Folgezeit glichen sich die Gruppen jedoch wieder an. Gleiches gilt für chemotherapiebedingte Toxizität, die sich nur direkt nach Interventionsende signifikant zwischen den Gruppen zugunsten der Akupunktur unterschieden. Diese Studie zeigt eine hohe methodische Qualität auf. Im Akupunkturarm gab es durch die Chemotherapie 16 sensorische und 21 motorische, im Standardarm 25 sensorische und 28 motorische unerwünschte Ereignisse. Das Bias-Risiko dieses RCTs ist niedrig, die methodische Durchführung dieser Studie gut.

#### Prophylaxe Chemotherapie-induzierter peripherer neuropathischer Schmerzen

Des Weiteren liegt eine RCT von Greenlee et al. (2016) zur Prävention von Chemotherapie-induzierten peripheren neuropathischen Schmerzen bei Brustkrebs vor [30]. Greenlee et al. (2016) hat in einem 2-armigen RCT  $n = 63$  Mamma-Karzinompatientinnen vor Beginn der Chemotherapie über 12 Wochen (pro Woche 1x) neben der Standardbehandlung entweder mit Elektroakupunktur oder mit Sham-Akupunktur behandelt. Direkt nach Ende der 12 Wochen fanden sich keine Gruppenunterschiede, nach einem 16-wöchigen Follow-up hatten die mit Sham-Akupunktur Behandelten signifikant weniger Schmerzen als die Verum-Patienten. Im

Akupunkturarm wurde 1 leichtes unerwünschtes Ereignis verzeichnet. Das methodisch gut durchgeführte RCT zeigte somit keinen Benefit durch E-Akupunktur zur Prävention von Chemotherapie-induzierten peripheren neuropathischen Schmerzen bei Brustkrebs.

#### Schmerz während Stammzelltransplantation

Hierzu existiert ein RCT: Denk et al. (2018) haben n = 63 Patienten mit multiplem Myelom unter Stammzelltransplantation eine Woche lang mit Standardtherapie und täglich als add-on mit Akupunktur oder Sham-Akupunktur behandelt [50]. Zum Messzeitpunkt 2 und 4 Wochen nach Eingriff gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Schmerzreduktion. Bezüglich des Analgetikaverbrauchs gab es nach 2 Wochen ebenfalls keine Unterschiede in den Gruppen. Nach 4 Wochen jedoch benötigten die Teilnehmer in der Verum-Akupunkturgruppe, die zu Baseline noch keine Opiode benötigten, signifikant weniger Schmerzmittel, bei den Teilnehmern, die zu Beginn bereits Opiode einnahmen, gab es keine Signifikanz. Sekundäre Zielparameter waren Übelkeit und Anorexie: Nach zwei Wochen war die Übelkeit und die Anorexie in der Verum-Gruppe signifikant verbessert im Vergleich zu Placebo, nach 4 Wochen gab es keine Unterschiede mehr. Es ereigneten sich keine unerwünschten Ereignisse. Die Studie ist von methodisch guter Qualität.

#### Schmerzen, allgemein

2 RCTs untersuchten dieses Symptom als sekundären Zielparameter:

Garland et al. (2019) verglich zusätzlich zur Standardtherapie Akupunktur mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) bei n = 160 Patienten mit verschiedenen Krebsentitäten nach adjuvanter Therapie [32]. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen, i. e. 240 Minuten insgesamt. Primärer Zielparameter war die Schwere der Insomnie, sekundärer Parameter war u.a. Schmerzen allgemein. Akupunktur versus CBT zeigte Post Intervention einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Akupunktur ( $p < 0.05$ ), nach 20 Wochen-Follow-up gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied mehr.

In dem RCT von Enblom et al. (2012) wurden n = 237 Patienten verschiedener Krebsentitäten (Colon, Gynäkologisch, Rektal, Hoden, Pankreas) unter Radiotherapie (29% zusätzlich unter Chemotherapie) in zwei Gruppen randomisiert und zusätzlich über 5 Wochen 2-3 x pro Woche entweder mit Verum-Akupunktur oder mit Sham-Akupunktur behandelt [15]. Primärer Zielparameter war Zahl der Patienten mit Episoden von Übelkeit und Erbrechen. Weiterer Endpunkt war u.a. Schmerz. Kein Endpunkt erbrachte signifikante Gruppenunterschiede.

In dem RCT von Brinkhaus et al. (2019) wurden Mamma-Karzinompatientinnen vor und unter Chemotherapie präventiv über 6 Monate entweder zusätzlich zur Standardtherapie mit Körperakupunktur oder nur mit Standardtherapie behandelt [33]. Primärer Zielparameter war die Lebensqualität, sekundärer Parameter war u.a. Neurotoxizität. Zu den beiden Messzeitpunkten, nach 3 und 6 Monaten, zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Toxizitätssymptomatik.

#### Cancer Related Fatigue (zu Empfehlung 4.9)

Es liegen Ergebnisse aus einer Metaanalyse über 6 RCTs und 2 weiteren RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Senkung der Cancer Related Fatigue bei



onkologischen Patienten vor. Zudem gibt es eine Metaanalyse mit 5 RCTs, die Fatigue als Nebenzielparameter untersucht hatten.

Zeng et al. (2014) haben in die Metaanalyse 6 RCTs mit Patienten verschiedener Krebsentitäten aufgenommen [34]. In 3 RCTs wurde zusätzlich zur Standardbehandlung entweder mit Verum- oder mit Sham-Akupunktur behandelt (n = 121), in 4 RCTs erhielt die Kontrollgruppe nur Standard (n = 464) (ein RCT hatte 3 Kontrollarme). Der Follow-up Zeitraum betrug 2-10 Wochen. Hauptzielparameter war Fatigue, Nebenzielparameter waren Lebensqualität und Depressivität.

Die RCTs, die Akupunktur gegen Sham-Akupunktur verglichen, zeigten nach 2 aber auch bis 10 Wochen post Intervention einen signifikanten Vorteil der Verum-Akupunktur: Die Standardmittelwertdifferenz SMD betrug -0.82 [-1.90 / 0.26], ( $p \geq 0.05$ ). Der Vergleich zwischen zusätzlicher Akupunktur und Nur-Standardbehandlung ergab einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Akupunktur SMD = -1.72 [-3.09 / -0.35] ( $p < 0.05$ ). Die Heterogenität zwischen den Studien war jedoch groß ( $I^2 = 83\%$  bzw.  $96\%$ ). Lebensqualität und Depressivität wurde in den 3 RCTs, die Akupunktur versus Sham-Akupunktur untersuchten, erhoben: Die beiden Kontrollgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede 2-10 Woche post-Intervention: SMD = 0.99 [-0.70 / 2.68], ( $p \geq 0.05$ ) bzw. SMD = 1.38 [-1.02 / 3.79], ( $p \geq 0.05$ ).

In den RCTs wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, in 2 der RCTs werden unerwünschte Ereignisse genannt, die nicht im Zusammenhang mit Akupunktur stehen. Die Primärstudien sind methodisch von unterschiedlicher, eher mittlerer Qualität. Daher sind die erhobenen Daten nicht uneingeschränkt verlässlich.

In der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Pan et al. (2018) wurde der Einfluss von Akupunktur auf hormonbedingte Nebenwirkungen bei Brustkrebspatientinnen betrachtet [16]. Insgesamt 16 RCTs wurden eingeschlossen. Primärer Zielparameter war die Veränderung von Hitzewallungen, sekundäre Parameter waren Fatigue, Antihormontherapie induzierte Schmerzen, Steifigkeit, Gastrointestinale - und menopausale Symptome und Lebensqualität.

Fatigue wurde in 4 RCTs (n = 177) analysiert, die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. 2 RCTs (n = 56) verglichen zusätzliche Akupunktur mit reiner Standardbehandlung. Nach einem 4-26-wöchigem Follow-up betrug die Standardmittelwertdifferenz SMD = 0.17 [-2.13 / 2.49] ( $p \geq 0.05$ ) (starke Heterogenität  $I^2 = 91\%$ ). In 2 RCTs war Akupunktur einer Edukation gegenübergestellt worden: nach 4-26 Wochen SMD = -0.35 [-1.48 / 0.77], ( $p \geq 0.05$ ) (starke Heterogenität  $I^2 = 79\%$ ).

Deng et al. (2013) haben n = 101 Krebspatienten mit unterschiedlichen Tumoren nach Ende der jeweiligen Chemotherapie 6 Wochen lang (1x pro Woche) entweder mit Körperakupunktur oder mit Sham-Akupunktur als add-on zur Standardbehandlung behandelt [35]. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Fatigue, sekundäre Punkte waren Lebensqualität, Angst/Depressivität. Nach der Intervention hatte sich bei keinem der Endpunkte ein signifikanter Gruppenunterschied ergeben. Die dokumentierten 11 unerwünschten Ereignisse standen wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Akupunkturbehandlung. Die Studie wurde methodisch gut durchgeführt, die Daten sind also verlässlich.

Garland et al. (2019) verglich zusätzlich zur Standardtherapie Akupunktur mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) bei n = 160 Patienten mit verschiedenen Krebsentitäten nach adjuvanter Therapie [32]. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen,

i. e. 240 Minuten insgesamt. Primärer Zielparameter war die Schwere der Insomnie, sekundärer Parameter war u.a. Fatigue. Akupunktur versus CBT zeigte Post Intervention und nach 20 Wochen keinen signifikanten Gruppenunterschied.

#### Prophylaxe Cancer Related Fatigue

In dem RCT von Brinkhaus et al. (2019) wurden Mamma-Karzinompatientinnen vor und unter Chemotherapie präventiv über 6 Monate entweder zusätzlich zur Standardtherapie mit Körperakupunktur oder nur mit Standardtherapie behandelt [33]. Primärer Zielparameter war die Lebensqualität, sekundärer Parameter war u.a. Fatigue. Zu den beiden Messzeitpunkten, nach 3 und 6 Monaten, zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Fatiguesymptomatik.

#### Ein- und Durchschlafstörungen (zu Empfehlung 4.10)

Es liegt ein systematisches Review über 4 RCTs und 3 weitere RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Senkung von Ein- und Durchschlafstörungen bei onkologischen Patienten vor. In zwei RCTs war die Schlafqualität ein Nebenzielparameter.

Choi et al. (2017) hat 4 RCTs mit Patienten unterschiedlicher Entitäten zur Frage der Wirksamkeit von Akupunktur (4-10 Wochen) bei krebisbedingten Schlafstörungen untersucht (zwei weitere RCTs liegen nur in chinesischer Sprache vor und wurden daher nicht berücksichtigt) [36].

Zusätzlich zur Standardtherapie wurde in je 2 RCTs Körper- und Elektroakupunktur verwendet. Die Kontrollgruppen erhielten in je 2 RCTs Sham-Akupunktur oder Medikamente (Fluoxetin oder Östrogen/Progesteron). In einem der RCTs (Akupunktur vs. Sham-Kontrolle) gab es einen dritten Studienarm, in der es nur Standardbehandlung gab. Die Schlafqualität war erster Zielparameter, weiterer Zielpunkt war die Sicherheit.

In den 4 RCTs waren die Ergebnisse widersprüchlich. Die 2 Studien mit manueller Körperakupunktur zeigten jeweils einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Verum-Akupunktur: Körperakupunktur im Vergleich zu Sham (Relatives Risiko RR = 0.53 [0.33, 0.88],  $p = 0.01$ ), im Vergleich zu Standard (RR: 0.53 [0.33, 0.83],  $p = 0.005$ ) und im Vergleich zu Hormongaben (mittlerer Unterschied MD,  $-3.52 [-4.22, -2.82]$ ,  $p < 0.00001$ ). Bei den beiden RCTs mit Elektroakupunktur blieben die Ergebnisse nicht-signifikant.

Die methodische Qualität der Primärstudien zeigt Mängel, die erhobenen Daten sind daher nicht vollkommen verlässlich.

Garland et al. (2017) haben in einem RCT  $n = 58$  Brustkrebspatientinnen nach adjuvanter Behandlung (64% unter antihormoneller Therapie) in zwei Gruppen randomisiert [37]. Eine Gruppe erhielt neben der Standardbehandlung 8 Wochen lang 1-2 x pro Woche eine Elektroakupunkturbehandlung, die andere Gruppe zusätzlich Gabapentin 900mg/Tag. Erster Zielparameter war die Schlafqualität, zudem wurde die Sicherheit erhoben. Post-Intervention war die Schlafqualität in der Akupunkturgruppe der Gabapentin-Kontrolle signifikant überlegen ( $p = 0.04$ ).



Garland et al. (2019) verglichen zusätzlich zur Standardtherapie Akupunktur mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) bei  $n = 160$  Patienten mit verschiedenen Krebsentitäten nach adjuvanter Therapie [32]. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen, i. e. 240 Minuten insgesamt. Primärer Zielparameter war die Schwere der Insomnie, sekundäre Parameter waren Schlafqualität und Schlafmittelgebrauch. Nach Abschluss der Intervention und nach einem Follow-up nach 20 Wochen war die Schwere der Schlaflosigkeit und auch die Schlafqualität in der mit CBT- Behandelten-Gruppe signifikant denen der Akupunktur-Behandelten überlegen. Schwere Unerwünschte Ereignisse gab es in der Akupunkturgruppe keines, in der CBT Gruppe 2.

In dem RCT von Enblom et al. (2012) wurden  $n = 237$  Patienten verschiedener Krebsentitäten (Colon, Gynäkologisch, Rektal, Hoden, Pankreas) unter Radiotherapie (29% zusätzlich unter Chemotherapie) in zwei Gruppen randomisiert und zusätzlich über 5 Wochen 2-3 x pro Woche entweder mit Verum-Akupunktur oder mit Sham-Akupunktur behandelt [15]. Primärer Zielparameter war Zahl der Patienten mit Episoden von Übelkeit und Erbrechen. Weiterer Endpunkt war u.a. Schlafqualität. Kein Endpunkt erbrachte signifikante Gruppenunterschiede.

#### Xerostomie (zu Empfehlung 4.11 & 4.12)

Es liegen Daten aus einem systematischen Review über 4 RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung von Symptomen der Xerostomie während einer Radio- / Chemotherapie vor.

Assy et al. (2018) hat in der systematischen Übersichtsarbeit 7 RCTs zu Xerostomie bei Krebs untersucht [38]. 6 RCTs wurden ausgeschlossen, da keine onkologischen Patienten untersucht wurden oder eine zu kleine Stichprobe untersucht wurde ( $n < 25$ ). Die Patienten hatten Kopf-Hals-Tumore und befanden sich unter und nach Radiotherapie. Untersucht wurde Körper- und Ohrakupunktur, die Kontrollgruppen erhielten Standardbehandlung (orale Hygiene) oder Sham-Akupunktur. Die Interventionen dauerten im Schnitt 7 Wochen. Zielparameter waren die Beeinflussung der Xerostomie und des Speichelflusses.

Eine Studie ( $n = 23$ ) untersuchte den Einfluss einer präventiven Akupunkturbehandlung zu Beginn der Radioiodtherapie. In der Studie reduzierte die zusätzliche echte Körperakupunktur die Xerostomie-Symptomatik signifikant deutlicher im Vergleich zu einer Sham-Behandlung oder alleiniger Standardbehandlung (Mundhygiene). Die Symptomlinderung hielt bis zu 26 Wochen an und blieb der alleinigen Standardbehandlung gegenüber signifikant überlegen ( $p < 0.05$ ).

Der Speichelfluss zeigte, dass die zusätzliche Akupunkturbehandlung bei der Beeinflussung des Speichelflusses (spontan und evoziert) der alleinigen Standardbehandlung direkt nach Therapie und 26 Wochen danach signifikant überlegen war.

3 RCTs ( $n = 275$ ) hatten die Symptomreduktion und die Speichelflussstimulation während und nach Radiotherapie untersucht.

Die Xerostomiesymptome sanken in den Verum-Akupunkturgruppen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant.

Der Speichelfluss (spontan und evoziert) war zu keinem der Messzeitpunkte (Post-Intervention, 6 Monate Follow-Up) zwischen den Gruppen signifikant verändert. Es wurden keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen gemacht. Diese Übersichtsarbeit

weist zahlreiche methodische Schwächen auf, wohingegen die Primärstudien teilweise methodisch solide erscheinen.

Zwei der Studien (n = 46 ausgewertete Probanden), die den Speichelfluss nach Radiotherapie untersucht hatten, wurden in dem Cochrane Review von Furness et al. (2013) quantitativ analysiert und erzielten einen signifikanten Gruppenunterschied Post-Intervention zugunsten der Verum-Akupunktur im Vergleich zur jeweiligen Sham-Kontrollgruppe, sowohl für den evozierten ( $I^2 = 0\%$ , Standardmittelwertdifferenz SMD = 0.72 [0.14 - 1.30], ( $p = 0.01$ )) als auch den spontanen Speichelfluss ( $I^2 = 0\%$ , SMD = 0.76 [0.18 - 1.35], ( $p = 0.01$ )) [39].

#### Postoperativer Ileus (zu Empfehlung 4.13)

Es liegen Daten aus einer Metaanalyse [40] über 6 RCTs und 3 weiteren RCTs [41], [42], [43] zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation bei Kolonkarzinompatienten vor. Verglichen wurde manuelle Körperakupunktur (3 RCTs) oder Elektroakupunktur (3 RCTs) über einen Zeitraum von 3-10 Tagen mit Treatment as Usual oder Sham-Akupunktur bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und einer Stichprobe mit Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen nach der Operation (N = 518). Zielparameter waren die Zeit bis zum ersten Flatus, Zeit bis zum ersten Stuhlgang, Opioidverbrauch, postoperativer Schmerz, Risiko eines postoperativen Ileus, sowie die Krankenhausverweildauer. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur in der Zeit bis zum ersten Flatus im Vergleich zu Treatment as Usual (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.50). Im Vergleich zur Sham-Akupunktur ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.36). Für die Zeit bis zum ersten Stuhlgang ergaben sich im Vergleich zu UC keine signifikanten Gruppenunterschiede (standardisierte Mittelwertsdifferenz -0.47). Im Vergleich zu Sham-Akupunktur war Verum-Akupunktur jedoch signifikant überlegen (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.40). Für den Opioidverbrauch ergaben sich im Vergleich zu Treatment as Usual signifikante Gruppenunterschiede (UC: standardisierte Mittelwertsdifferenz -0.53), im Vergleich zur Sham-Akupunktur war der Gruppenunterschied nicht signifikant (SHAM: standardisierte Mittelwertsdifferenz - 0.34).

Für die anderen Zielparameter wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Die Metaanalysen wurden mittels random und Fixed Effects Models neu kalkuliert, da die Autoren der Metaanalyse die Analysen nach der Akupunkturart und nicht nach der Kontrollgruppe aufgeteilt hatten. Die Primärstudien sind methodisch von unterschiedlicher, teilweise eher mittlerer Qualität.

Ein weiteres RCT [41] mit größtenteils unklarem Risiko systematischer Verzerrungen verglich manuelle Körperakupunktur über 5 Tage mit Treatment as Usual bei Patienten mit Magen-karzinom nach Operation. In der Zeit bis zum ersten Flatus ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur. Für die anderen Parameter (Zeit bis zum ersten Stuhlgang, Beginn Wasserlassen, Beginn Essensaufnahme und Krankenhausverweildauer) wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden.

Ein weiteres RCT [42] verglich manuelle Körperakupunktur über eine individuelle Dauer bis zur Besserung der Symptome mit einer Kontrollgruppe, welche Neostigmin 1mg intramuskulär erhielt und Treatment as Usual. Für die Variablen Zeit bis zum ersten Flatus oder ersten Stuhlgang, Zeit bis zum ersten Darmgeräusch und Sicherheit ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Akupunktur und

Treatment as Usual. Gruppenunterschiede zwischen Akupunktur und Neostigmin wurden nicht berichtet.

Ein weiteres RCT [43] untersuchte die Wirkung von Akupunktur auf die Wiederherstellung der autonomen Nervenfunktion des Beckens. Dabei wurde manuelle Körperakupunktur und Elektroakupunktur (Länge der Intervention nicht berichtet) mit Treatment as Usual bei n = 120 Rektal-Karzinompatienten, die sich einer Operation unterzogen hatten und sich zum Teil unter Chemo-/Radiotherapie befanden, verglichen. Beide Gruppen erhielten außerdem ergänzend Beckenbodentraining. Für die Zielparameter Zeit bis zum ersten Darmgeräusch, Zeit bis zum ersten Flatus, Zeit bis zum ersten Stuhlgang und Zeit bis zur ersten flüssigen Nahrungsaufnahme ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur nach der Intervention. Für die anale Inkonsistenz ergaben sich bei 4-12 Wochen follow-up ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur. Alle drei Studien weisen erhebliche methodische Mängel auf, weshalb sie nicht als Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung herangezogen wurden.

#### Kognitive Beeinträchtigung (zu Empfehlung 4.14)

Es liegen Daten aus einem RCT [44] zur Wirksamkeit von Akupunktur auf die subjektive und objektive kognitive Beeinträchtigung bei Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Chemotherapie vor. Dieses RCT verglich eine manuelle Körperakupunktur über 8 Wochen mit fünfmal wöchentlichen Anwendungen (N = 39) mit Treatment as Usual (N = 36). Zielparameter waren subjektive und objektive Maße der chemotherapiebedingten kognitiven Beeinträchtigung bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen. Nach Abschluss der Intervention ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur für die subjektiven Messungen der kognitiven Beeinträchtigung. Für die objektiven Maße anhand neuropsychologischer Testungen ergaben sich lediglich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur für 2 von 5 Untertests. Das RCT weist ein überwiegend unklares bis hohes Risiko systematischer Verzerrungen auf, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Ein weiteres RCT [52], untersuchte die Wirkung einer präoperativen manuellen Körperakupunktur auf die kognitiven Funktionen bei älteren onkologischen Patienten (N = 96), die sich einer teilweisen Magenentfernung in Folge von Magenkrebs unter Vollnarkose unterzogen. Die Kontrollgruppe erhielt Standardversorgung ohne aktive Intervention. Primäre Zielparameter waren Kognition und postoperative Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Hypoxämie, Agitation). Nach der Operation ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur für Kognition. Hinsichtlich der postoperativen Symptome ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur für Agitation, nicht jedoch für die anderen Variablen. Auch diese Studie weist jedoch erhebliche methodische Mängel auf, sodass die erhobenen Daten nicht uneingeschränkt verlässlich sind.

#### Lebensqualität (zu Empfehlung 4.15)

Es liegen Daten zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Verbesserung der Lebensqualität als primärem Zielparameter aus einem systematischen Review über 1 RCT vor. In einem weiteren RCT wurde untersucht, inwieweit die prophylaktische Anwendung von Akupunktur die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie

beeinflussen kann. Zudem gibt es drei Metaanalysen mit 9 RCTs und 13 weitere RCTs, die Lebensqualität als Nebenzielparameter untersucht hatten.

Die systematische Übersichtsarbeit von Pan-Weisz et al. (2019) hat eine Primärstudie zur Verbesserung der Lebensqualität von Hirntumor-Patienten unter Akupunktur aufgenommen [45].

In der Studie wurden 58 Patienten mit Astrozytom zusätzlich zur Standardbehandlung über 8 Wochen entweder mit standardisierter oder individualisierter Körperakupunktur behandelt. Verglichen wurde gegen eine Kontrollgruppe, die nur die Standardtherapie erhalten hatte. Primärer Endpunkt war die Lebensqualität, sekundäre Endpunkte waren die motorischen und sensorischen Fähigkeiten. Bezüglich der globalen Lebensqualität ergaben sich Post Intervention keine Gruppenunterschiede, ebenso für die Subskala Schmerz. Die individualisierte Akupunktur war in den Subskalen Fatigue, Schlaf und Anorexie den beiden anderen Vergleichsgruppen überlegen ( $p < 0.01$ ). Die Risk of Bias Bewertung dieser Studie fiel schlecht aus, so dass die Ergebnisse nicht verlässlich erscheinen können.

In der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Pan et al. (2018) wurde der Einfluss von Akupunktur auf hormonbedingte Nebenwirkungen bei Mamma-Karzinompatientinnen betrachtet [16]. Insgesamt 16 RCTs wurden eingeschlossen. Primärer Zielparame-ter waren Hitzewallungen, sekundärer Parameter war u.a. Lebensqualität. Die Veränderung der Lebensqualität wurde in 5 Studien ( $n = 241$ ) analysiert, weder beim Vergleich mit Standardtherapie noch mit Edukation ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede: In 3 RCTs ( $n = 96$ ) wurde zusätzlich zur Standardtherapie Akupunktur angewandt, die Kontrollgruppe erhielt nur Standardbehandlung. Nach Behandlung und einem Follow-up von 4-26 Wochen betrug die Standardmittelwertdifferenz  $SMD = -0.29 [-1.30 / 0.70]$  ( $p \geq 0.05$ ), die Heterogenität war groß  $I^2 = 86\%$ . In 2 RCTs ( $n = 145$ ) wurde Akupunktur versus Edukation verglichen: Nach 4-26 Wochen-Follow-up  $SMD = -0.09 [-0.45 / 0.26]$  ( $p \geq 0.05$ ) (keine Heterogenität).

Zeng et al. (2014) haben in die Metaanalyse 6 RCTs mit Patienten verschiedener Krebsentitäten aufgenommen [34]. In 3 RCTs wurde zusätzlich zur Standardbehandlung entweder mit Verum- oder mit Sham-Akupunktur behandelt ( $n = 121$ ), in 4 RCTs erhielt die Kontrollgruppe nur Standard ( $n = 464$ ) (ein RCT hatte 3 Kontrollarme). Der Follow-up Zeitraum betrug 2-10 Wochen. Hauptzielparameter war Fatigue, Nebenzielparameter war u.a. Lebensqualität.

Lebensqualität wurde in den 3 RCTs, die Akupunktur versus Sham-Akupunktur untersuchten, erhoben. Die beiden Kontrollgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede 2-10 Woche post-Intervention:  $SMD = 0.99 [-0.70 / 2.68]$ , ( $p \geq 0.05$ ) bzw.  $SMD = 1.38 [-1.02 / 3.79]$ , ( $p \geq 0.05$ ).

Ju et al. (2017) haben in einen Cochrane Review Akupunktur bei neuropathischen Schmerzen überprüft [29]. Eine Primärstudie zu Krebs wurde eingeschlossen. 104 Patienten mit multiplem Myelom erhielten Standardbehandlung + Mecobalamin oder zusätzlich noch über 12 Wochen Akupunkturbehandlung. Hauptzielparameter war der neuropathische Schmerz, Nebenzielparameter war u.a. Lebensqualität. Post-Intervention war Akupunktur der Standardbehandlung signifikant überlegen. Die Standardmittelwertdifferenz  $SMD$  betrug  $-4.10 [-4.79 / -3.41]$ , ( $p < 0.01$ ).

In dem RCT von Brinkhaus et al. (2019) wurden  $n = 150$  Mamma-Karzinompatientinnen vor und unter Chemotherapie präventiv über 6 Monate entweder zusätzlich zur Standardtherapie mit Körperakupunktur oder nur mit Standardtherapie behandelt [33]. Primärer Zielparameter war die Lebensqualität, sekundärer Parameter waren Fatigue, Neurotoxizität und Sicherheit. Zu den beiden Messzeitpunkten (3 und 6 Monate) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Lebensqualität, weder global noch in den Subskalen. Die Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse ergab keine Signifikanz zwischen den Gruppen (Akupunktur 518 vs. Kontrolle 561). Die Durchführung der Studie ist von hoher Qualität, die Daten daher verlässlich. Als sekundären Zielparameter wurde Lebensqualität in 2 Metaanalysen mit 8 RCTs und in 14 weiteren RCTs erhoben.

Rithirangsrroj et al. (2015) haben in einem RCT mit 70 Patienten mit gynäkologischen Tumoren vor Beginn des ersten Chemotherapie-Zyklus Akupunktur im Punkt P6 gegen 8mg Ondansetron verglichen, zum nächsten Zyklus wurden die Gruppen getauscht [13]. Zusätzlich erhielten alle Teilnehmerinnen für 3 Tage 5mg Dexamethasone (oral) und bei Bedarf alle 12 Stunden 4mg Ondansetron. Primärer Zielparameter war die Response-Rate, sekundärer Zielparameter war u.a. Lebensqualität. Insgesamt waren die FACT-G-Werte zur Lebensqualität in der Akupunkturgruppe signifikant höher ( $p=0.03$ ).

In Zhou et al. (2017) wurden  $n = 56$  Magenkarzinom Patienten unter Chemotherapie (Oxaliplatin Paclitaxel) in zwei gleich große Gruppen randomisiert [14]. Die erste Gruppe erhielt zusätzlich zwei Wochen lang täglich eine 30-minütige Akupunkturbehandlung. Die Endpunkte wurden nicht priorisiert: Krankenhausverweildauer, Erbrechen, Durchfall, therapieinduzierte Schmerzen und Lebensqualität. Der durchschnittliche Lebensqualitätswert war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe ( $p < 0.05$ ).

Garland et al. (2019) verglich zusätzlich zur Standardtherapie Akupunktur mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) bei  $n = 160$  Patienten mit verschiedenen Krebsentitäten nach adjuvanter Therapie [32]. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen, i. e. 240 Minuten insgesamt. Primärer Zielparameter war die Schwere der Insomnie, sekundärer Parameter war u.a. Lebensqualität, global. Akupunktur versus CBT zeigte Post Intervention und nach 20 Wochen keinen signifikanten Gruppenunterschied.

In dem RCT von Walker et al. (2010) wurden  $n = 50$  Brustkrebspatientinnen unter Hormontherapie (Tamoxifen oder Arimidex) in zwei Gruppen randomisiert [19]. Die eine Gruppe erhielt über 12 Wochen Körperakupunktur, die andere Gruppe in der ersten Woche 37,5mg, dann 75 mg Venlafaxine (oral). Primärer Endpunkt war die Frequenz der Hitzewallungen. Sekundärer Endpunkt war die u.a. Lebensqualität. Beide Gruppen zeigten eine Woche nach Therapieende eine signifikante Verbesserung.

In einem RCT [18] wurden Brustkrebspatientinnen (davon über 80% unter antihormoneller Therapie) entweder nur mit Standardtherapie ( $n = 85$ ) oder zusätzlich einmal wöchentlich über 12 Wochen mit manueller Körperakupunktur ( $n = 105$ ) behandelt. Primärer Endpunkt war die Zahl und Stärke der Hitzewallungen, sekundärer Zielparameter war u.a. Lebensqualität. In der Akupunkturgruppe war diese im Vergleich zur Kontrolle nach Intervention und nach Woche 26 signifikant besser ( $p < 0.05$ ).

Frisk et al. (2012) haben  $n = 44$  Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der adjuvanten Therapie (teilweise unter Tamoxifen) über 12 Wochen zusätzlich zur Standardbehandlung mit Elektroakupunktur oder Hormonen (Östrogen-Progesteron

Kombination) behandelt. Post-Intervention und nach einem Jahr Follow-Up gab es bezüglich der globalen Lebensqualität keine Gruppenunterschiede [21].

Im RCT von Molassiotis et al. (2019) wurden 87 Ovarialkarzinom, Kopf/Hals-Tumoren, Brustkrebs, kolorektalen Karzinomen und Myelom-Patienten während und nach Chemotherapie entweder nur mit Standardtherapie oder über 8 Woche zusätzlich 2x pro Woche mit Akupunktur behandelt. Primärer Endpunkt war der neuropathische Schmerz, sekundärer Punkt war u. a. Lebensqualität. Diese hatte sich in der Akupunkturgruppe post-Intervention signifikant im Vergleich zur Kontrolle verbessert ( $p = 0.045$ ), in der Folgezeit (14, 20 Wochen) glichen sich die Gruppen jedoch wieder an [31].

Molassiotis et al. (2012) verglichen bei 302 Brustkrebspatientinnen nach adjuvanter Therapie eine zusätzliche 6-wöchige Körperakupunktur (1x pro Woche) mit einer alleinigen Standardtherapie. Sekundärer Zielparameter war u.a. Lebensqualität (der primäre Zielparameter war Fatigue und ist in Zeng et al., 2014 integriert, s.o.). Nach Ende der Intervention hatten die Patientinnen in der Akupunktur-Gruppe eine signifikant höhere Lebensqualität [46].

Deng et al. (2013) haben 101 Krebspatienten mit unterschiedlichen Tumoren nach Ende der jeweiligen Chemotherapie 6 Wochen lang (1x pro Woche) entweder mit Körperakupunktur oder mit Sham-Akupunktur als add-on zur Standardbehandlung behandelt. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Fatigue, sekundärer Punkt war u.a. Lebensqualität. Nach der Intervention hatte es keinen signifikanten Gruppenunterschied ergeben [35].

In dem RCT von Hershman et al. (2018) wurden Brustkrebspatientinnen (teilweise unter antihormoneller Therapie) zusätzlich zur Standardtherapie 1-2 in der Woche über 6 Wochen mit Körperakupunktur ( $n = 110$ ) oder mit Sham-Akupunktur ( $n = 59$ ) behandelt, in einem dritten Studienarm wurden nicht zusätzlich behandelt (Warteliste,  $n = 57$ ). Primärer Zielparameter war der Einfluss auf die Arthralgien, sekundärer Parameter war u.a. Lebensqualität. Nach der Intervention zeigte sich die Körperakupunktur der Sham-Akupunktur und der Warteliste im Hinblick auf die Lebensqualität signifikant überlegen ( $p < 0.05$ ). Nach weiteren 6 Wochen blieben die Ergebnisse der Körperakupunkturgruppe weiterhin denen der Warteliste signifikant überlegen, die Akupunktur- und Sham-Akupunktur hatten sich angeglichen [24].

In der Studie von Minchom et al. (2016) wurden  $n = 173$  Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Akupunktur oder Morphin oder der Kombination beider Verfahren behandelt, um eine Verbesserung der Dyspnoe zu erreichen. Der Akupunkturarm erhielt eine einmalige Akupunkturbehandlung, anschließend Dauernadeln für 2 Wochen. Der Kombinationsarm erhielt Körperakupunktur und Morphin, der dritte Studienarm erhielt Morphin. Sekundärer Zielparameter war u. a. die tumorspezifische Lebensqualität [47].

Zwischen der Akupunktur- und Morphingruppe ergab sich Post-Intervention ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Akupunktur ( $p = 0.009$ ), zwischen der Morphin-Gruppe und der Kombinationsgruppe waren die Gruppenunterschiede nicht signifikant.

Das RCT von Zhao et al. (2018) untersuchte die Wirkung von Akupunktur und Elektro-Akupunktur auf die Wiederherstellung der autonomen Nervenfunktion des Beckens zur Behandlung von Patienten mit Rektal-Karzinom ( $n = 120$ ) nach Operation. Die



Akupunktur-Gruppe erhielt manuelle Körperakupunktur und Elektroakupunktur über einen unbestimmten Zeitraum, sowie Beckenbodentraining. Die Kontrollgruppe erhielt Standardversorgung und ebenfalls ein Beckenbodentraining. Als Nebenzielparameter wurde die Lebensqualität erfasst. Für die Variable Lebensqualität ergaben sich postoperativ beim 4-12 Wochen Follow-up signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur ( $p < 0.5$ ) [43].

Insgesamt liegt eine heterogene Datenlage vor und die Studien weisen methodische Mängel auf. Negative Effekte der Akupunktur waren aus den Studien nicht ersichtlich. Positive Effekte fanden sich in kleinen Studien oder Studien mit einer Usual Care Vergleichsgruppe, wobei unspezifische Effekte wie z.B. durch Aufmerksamkeit und Zuwendung berücksichtigt werden sollten, sodass die Ergebnisse insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren sind.

#### Depressivität (zu Empfehlung 4.16)

Es liegen Daten (3 RCTs) zur Wirkung von Akupunktur auf Depressivität bei Patienten mit Brustkrebs vor. Ein RCT [19] mit  $n = 50$  Mamma-Karzinompatientinnen unter Hormontherapie (Tamoxifen oder Arimidex) verglich manuelle Körperakupunktur über 12 Wochen mit einer Kontrollgruppe, welche in der ersten Woche 37,5mg, dann 75 mg Venlafaxine (oral) erhielt. Primärer Endpunkt war die Frequenz der Hitzewallungen. Sekundärer Endpunkt war u.a. Depressivität. Beide Gruppen zeigten eine Woche nach Therapieende eine signifikante Abnahme von depressiven Symptomen, einschließlich einer signifikanten Verbesserung der psychischen Gesundheit. Diese Veränderungen waren in beiden Gruppen ähnlich, was darauf hinweist, dass Akupunktur genauso wirksam war wie Venlafaxin, wobei die Studie nicht als Unterlegenheitsstudie ausgelegt war. Es ergaben sich weder kurz- noch langfristig signifikante Gruppenunterschiede. Diese Studie weist jedoch methodische Mängel auf, sodass die erhobenen Daten nicht uneingeschränkt verlässlich sind.

2 weitere bereits erwähnte RCTs [48], [46] von guter methodischer Qualität fanden signifikante Gruppenunterschiede. Mao et al. (2014) fanden im Vergleich zu Treatment as Usual sowohl kurz- als auch langfristig signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur. Im Vergleich zu Sham-Akupunktur ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Molassiotis et al. (2012) fanden ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur im Vergleich zu Treatment as Usual. Langzeiteffekte wurden nicht berichtet.

Darüber hinaus liegen weitere Daten zur Wirkung von Akupunktur auf Depressivität bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen vor. Als primärer Outcome-Parameter wurde Depressivität in 1 RCT [53] analysiert, in weiteren 4 RCTs sowie einer Metaanalyse über 6 RCTs wurde Depressivität als sekundärer Outcome Parameter untersucht.

Eine Metaanalyse über 6 RCTs [34] mit teilweise unklarem bis hohem Risiko systematischer Verzerrungen untersuchte als primären Zielparameter Fatigue, sekundärer Parameter war u.a. Depressivität. In 3 RCTs wurde zusätzlich zur Standardbehandlung entweder mit Verum- oder mit Sham-Akupunktur behandelt ( $n = 121$ ), in 4 RCTs erhielt die Kontrollgruppe nur Standard ( $n = 464$ ) (ein RCT hatte 3 Kontrollarme). Der Follow-up Zeitraum betrug 2-10 Wochen. Depressivität wurde in den 3 RCTs, die Akupunktur versus Sham-Akupunktur untersuchten, erhoben. Die beiden Kontrollgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede 2-10 Woche post-

Intervention: SMD = 0.99 [-0.70 / 2.68], ( $p \geq 0.05$ ) bzw. SMD = 1.38 [-1.02 / 3.79], ( $p \geq 0.05$ ).

Zwei weitere bereits erwähnte methodisch hochwertige RCTs [35], [32] ergaben ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Akupunktur und den jeweiligen Kontrollgruppen (Sham-Akupunktur und Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie), weder kurz- noch langfristig. Ein weiteres RCT [53] mit überwiegend unklarem Risiko systematischer Verzerrungen verglich manuelle Körperakupunktur über 4 Wochen mit einer Kontrollgruppe, welche Fluoxetin erhielt. Es ergaben sich nach der Intervention signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur, sowohl für selbstberichtete als auch für fremdberichtete Depressivität. Aufgrund der methodischen Mängel sollten die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Ein weiteres ebenfalls bereits erwähntes RCT von Minchom et al. (2016) von guter methodischer Qualität, durchgeführt bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Patienten mit Mesotheliom mit Atembeschwerden in palliativer Situation, ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Akupunktur und den beiden Kontrollgruppen, welche jeweils Morphin oder eine Kombination aus Akupunktur und Morphin erhielten [47].

#### Angst (zu Empfehlung 4.17)

Ein RCT [54] untersuchte Angst als primären Zielparameter, in 7 weiteren RCTs wurde Angst als sekundärer Parameter analysiert.

3 RCTs von guter methodischer Qualität untersuchten die Wirkung von Akupunktur auf die Angst bei Patienten mit Brustkrebs und fanden inkonsistente Ergebnisse. Die Studie von Bao et al. (2014) verglich manuelle Körperakupunktur über 8 Wochen mit Sham-Akupunktur an nicht-penetrierenden Sham-Akupunkturpunkten bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie [49]. Bei 4-12 Wochen Follow-up ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Angst. Ein weiteres RCT [48] untersuchte eine 8-wöchige Elektroakupunktur im Vergleich zu Sham-Akupunktur und Treatment as Usual bei  $n = 67$  Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie mit Gelenkschmerzen. Nach der Intervention ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Angst. Beim 12-Wochen Follow-up ergaben sich jedoch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur, sowohl im Vergleich zu Treatment as Usual, als auch im Vergleich zur Sham-Akupunktur. Das Bias Risiko dieser Studie wird als insgesamt als relativ niedrig eingestuft. Ein weiteres RCT [46] bei  $n = 302$  Brustkrebspatientinnen nach adjuvanter Therapie mit chronischer Fatigue fand kurzzeitig signifikante Gruppenunterschiede zugunsten einer 6-wöchigen manuellen Körperakupunktur im Vergleich zu Treatment as Usual. Langzeitige Effekte wurden nicht berichtet.

Weitere RCTs mit ebenfalls inkonsistenten Ergebnissen liegen für Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen vor. Ein RCT [35] verglich manuelle Körperakupunktur über 6 Wochen bei 101 Patienten mit gemischten Krebsdiagnosen nach Chemotherapie mit chronischer Fatigue mit Sham-Akupunktur und fand nach der Intervention keine signifikanten Gruppenunterschiede für Angst.

Ein weiteres RCT [32] verglich manuelle Körperakupunktur mit kognitiver Verhaltenstherapie für Insomnie in gleichem Umfang bei 160 Patienten mit verschiedenen Krebsentitäten nach adjuvanter Therapie. Die Behandlungsdauer betrug



8 Wochen, i. e. 240 Minuten insgesamt. Primärer Zielparameter war die Schwere der Insomnie, sekundärer Parameter war u.a. Angst und Depressivität. Es ergaben sich sowohl kurz- als auch langfristig keine signifikanten Gruppenunterschiede. Beide Studien weisen ein geringes Risiko systematischer Verzerrungen auf.

Ein weiteres RCT [54] untersuchte die Wirkung einer einwöchigen Elektroakupunktur mit täglichen Anwendungen bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in palliativer Situation auf die Angst und Lebensqualität als primären Zielparameter. Im Vergleich zu Treatment as Usual ergaben sich sowohl direkt nach der Intervention als auch 4 Wochen im Anschluss signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur. Im Vergleich zu Sham-Akupunktur wurden signifikante Gruppenunterschiede lediglich nach 4 Wochen gefunden. Direkt nach der Intervention ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Diese Studie weist ein überwiegend unklares bis hohes Risiko systematischer Verzerrungen auf und sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Minchom et al. (2016) verglich eine einmalige manuelle Körperakupunktur mit anschließend 2 Wochen Dauernadeln mit einer Kontrollgruppe, welche Morphin erhielt, und einer weiteren Kontrollgruppe, welche eine Kombination aus manueller Körperakupunktur und Morphin erhielt, bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Patienten mit Mesotheliom mit Atembeschwerden in palliativer Situation. In allen drei Gruppen wurden sowohl 30 Minuten nach der Intervention als auch 2 Wochen später vergleichbare Effekte, aber keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Diese Studie weist eine gute methodische Qualität auf [47].

Ntritsou et al. (2014) randomisierten 70 Prostata-Karzinompatienten vor Prostatektomie in zwei Gruppen, welche zusätzlich zur Standardtherapie (Tramadol + Ketamin) präoperativ entweder mit Elektroakupunktur oder mit Sham-Akupunktur behandelt wurden. Endpunkte (primär und sekundär nicht definiert) waren der postoperative Schmerz, Druckschmerzschwellen, Nebenwirkungen der Opiode, Analgetikaverbrauch und Angst. 45 Minuten bis 24 Stunden nach OP zeigten sich in Bezug auf Angst keine Gruppenunterschiede. Die Studie weist eine gute methodische Qualität auf [27].

#### Blasenfunktion

Ein RCT [55] untersuchte die Wirkung von Akupressur auf die Blasenfunktion bei n=112 Cervix-Karzinompatienten nach der Operation. Verglichen wurde manuelle Körperakupunktur über 2 Wochen einmal täglich mit Treatment as Usual. Primärer Zielparameter war die Blasenfunktion (Urinvolumen nach Katheterentfernung), sowie Harnverhalt (Prävention). Für die Blasenfunktion ergaben sich postoperativ keine signifikanten Gruppenunterschiede. Für den Harnverhalt ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur.

Ein weiteres RCT [43] untersuchte die Wirkung von Akupunktur auf die Wiederherstellung der autonomen Nervenfunktion des Beckens nach Operation. Dabei wurde manuelle Körperakupunktur und Elektroakupunktur (Länge der Intervention nicht berichtet) mit Treatment as Usual bei n = 120 Rektal-Karzinompatienten, die sich einer anuserhaltenden Operation unterzogen hatten und sich zum Teil unter Chemo-/Radiotherapie befanden, verglichen. Beide Gruppen erhielten außerdem ergänzend Beckenbodentraining. Zielparameter war u.a. die Blasenfunktion (Zeit bis zur Katheterentfernung). 4-12 Wochen nach der Intervention ergaben sich signifikante

Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur. Beide Studien weisen jedoch ein überwiegend unklares und/oder hohes Risiko systematischer Verzerrungen auf und sollten nicht als Grundlage einer evidenzbasierten Empfehlung herangezogen werden.

#### Lymphödem

Eine systematische Übersichtsarbeit über 3 RCTs [56], von guter methodischer Qualität verglich manuelle Körperakupunktur über einen Zeitraum von 4-8 Wochen mit einer Warteliste-Kontrollgruppe (2 RCTs, n=93) oder einer Kontrollgruppe, welche Medikation mit Diosmin erhielt (1 RCT, n=30), bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Primärer Zielparameter war der Armumfang (Lymphödem/extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen). Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede im Vergleich zur Warteliste. Im Vergleich zu Medikation mit dem Wirkstoff Diosmin (900mg 3x/Tag) ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupunktur ( $p < 0.01$ ).

#### Dyspnoe

Eine systematische Übersichtsarbeit [57] über 1 RCT von guter methodischer Qualität untersuchte die Wirkung von manueller Körperakupunktur über 1 Woche im Vergleich zur Sham-Akupunktur auf Dyspnoe als primären Zielparameter bei n=47 Patienten mit fortgeschrittenem Brust- und Lungenkrebs. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nach Abschluss der Intervention.

Ein weiteres methodisch ebenfalls hochwertiges RCT [47] verglich eine einmalige manuelle Körperakupunktur mit anschließend 2 Wochen Dauernadeln mit einer Kontrollgruppe, welche Morphin erhielt, und einer weiteren Kontrollgruppe, welche eine Kombination aus manueller Körperakupunktur und Morphin erhielt, bei n=173 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Patienten mit Mesotheliom mit Atembeschwerden in palliativer Situation. Dyspnoe wurde als primärer Zielparameter erfasst. 30 Minuten bis 2 Wochen nach der Intervention wurden vergleichbare Effekte in allen drei Gruppen gefunden.

#### Gastrointestinale Symptomatiken

Als sekundären Zielparameter wurden gastrointestinale Symptome in einer Metaanalyse mit 5 RCTs analysiert, zudem in einem weiteren RCT.

In der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Pan et al. (2018) wurde der Einfluss von Akupunktur auf hormonbedingte Nebenwirkungen bei Mammakarzinompatientinnen betrachtet [16]. Insgesamt 16 RCTs wurden eingeschlossen. Primärer Zielparameter waren Hitzewallung, sekundärer Parameter war u.a. Gastrointestinale Symptomatik. Diese wurde in 5 RCTs (n=309) analysiert, bei denen jedoch die Akupunktur zu keinem Messzeitpunkt der Kontrolle überlegen war. 2 RCTs (n=56) untersuchten zusätzlich zur Standardbehandlung Akupunktur und verglichen gegen alleinigen Standard. Nach Intervention und 4-26 Wochen-Follow-up betrug die Standardmittelwertdifferenz  $SMD = -0.30$   $[-0.76/0.15]$  ( $p \geq 0.05$ ) (keine Heterogenität), bei 1 RCT (n=74) mit Akupunktur versus Sham-Akupunktur betrug die SMD nach 4-26 Wochen  $SMD = -0.04$   $[-0.43/0.34]$  ( $p \geq 0.05$ ), bei 1 RCT (n=105) mit Akupunktur versus Edukation zeigte sich nach 4-26 Wochen Follow-up die  $SMD = -0.04$   $[-0.74/0.66]$  ( $p \geq 0.05$ ), bei 1 RCT (n=74) mit Akupunktur versus Entspannung und 4-26 Wochen Follow-up war die  $SMD = 0.04$   $[-0.41/0.50]$  ( $p \geq 0.05$ ).

Zhou et al. (2017) haben n=56 Magenkarzinom Patienten unter Chemotherapie (Oxaliplatin-Paclitaxel) in zwei gleich große Gruppen randomisiert [14]. Die erste

Gruppe erhielt zusätzlich 2 Wochen lang täglich eine 30-minütige Akupunkturbehandlung. Die Endpunkte wurden nicht priorisiert: Krankenhausverweildauer, Erbrechen, Durchfall, therapieinduzierte Bauchschmerzen und Lebensqualität. Im Durchschnitt trat Durchfall in der Versuchsgruppe  $1 \pm 1$  Mal täglich und in der Kontrollgruppe  $3 \pm 1$  Mal täglich auf ( $p < 0.05$ ) (s. o. Erbrechen/Übelkeit). Die Bauchschmerzen hielten in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe  $7 \pm 2$  Minuten und  $16 \pm 5$  Minuten täglich an ( $p < 0.05$ ).

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Akupunktur wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationsfassung

## 4.2 Akupressur

4.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse über 10 RCTs und 4 weiteren RCTs zur Wirksamkeit der Akupressur bei Chemotherapie-induzierter <sup>1</sup> und Radiotherapie-induzierter <sup>2</sup> Übelkeit bei onkologischen Patienten vor. Akupressur mit Fingerdruck <sup>1</sup> oder mit Akupressurband <sup>1</sup> (Neiguan, PC6) kann als zusätzliche Maßnahme zur Reduktion der Übelkeit bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[58]</a> , <a href="#">[59]</a> , <a href="#">[60]</a> , <a href="#">[61]</a> , <a href="#">[62]</a>	
	Starker Konsens	

4.19	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse über 3 RCTs, sowie einer weiteren RCT zur Wirksamkeit der Akupressur zur Senkung der tumorassoziierten Fatigue bei onkologischen Patienten vor. Akupressur kann zur Senkung der tumorassoziierten Fatigue bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[63]</a> , <a href="#">[64]</a>	
	Starker Konsens	

4.20	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review über 8 RCTs zur Wirksamkeit der Ohr-Akupressur bei Patienten mit Tumorschmerzen vor. Ohr-Akupressur kann bei diesen Patienten als zusätzliche Therapie erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[25]</a>	
	Starker Konsens	

Akupressur leitet sich von dem Lateinischen „acus“ Nadel und „premere“ drücken ab und bezeichnet ein präventives und therapeutisches Heilverfahren, bei welchem stumpfer Druck auf definierte Körperstellen durch Daumen, Handballen, Ellbogen, Knie, Fuß oder technische Hilfsmittel, wie z.B. Akupressurbänder, ausgeübt wird. Diese Heilmethode findet insbesondere in der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) und

der japanischen Medizin Anwendung und ist auch für die Selbstbehandlung geeignet. Die Akupressur geht von Meridianen und Tsubos aus, sogenannten Energiebahnen, die durch den Körper laufen, durch welche Lebensenergie fließt und welche als komplexes System den Gesamtorganismus regulieren. Krankheiten und Funktionsstörungen von Körper und Geist sind nach dieser Ansicht auf ein Ungleichgewicht der Energieströme zurückzuführen, welche durch Akupressur wieder ins Gleichgewicht gebracht werden sollen. Durch Akupressur sollen die Selbstheilungskräfte des Körpers aktiviert und Störungen des Organismus positiv beeinflusst werden.

#### Überblick:

Es liegen Daten [2 MA mit je 3 und 10 RCTs und weitere 7 RCTs] zum Einfluss von Akupressur auf Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Angst, Depressivität, Lebensqualität, postoperativen Schmerz und Antiemetikaverbrauch bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen vor. Weitere Daten [4 RCTs] zum Einfluss von Akupressur auf Angst, Lebensqualität, Schmerzen, Depressivität, Antiemetikaverbrauch, Konstipation und Schlafqualität wurden bei Frauen mit Brustkrebs gefunden. Zudem liegen Daten [1 MA mit 2 RCTs] zum Einfluss von Akupressur auf Postoperativen Ileus bei Patienten mit Magen- und Darmkrebs, sowie Daten [2 RCTs] zum Einfluss auf Übelkeit und Erbrechen, postoperativen Schmerz und Diarrhoe bei Patienten mit Magenkrebs vor. Bei Patienten mit Leukämie liegen Daten [1 RCT] zum Einfluss von Akupressur auf Schmerzen vor.

#### Übelkeit (zu Empfehlung 4.18)

RCTs bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen während der Chemo-/Radiotherapie, welche die Wirkung von Akupressur auf Übelkeit und Erbrechen untersuchten, berichten über sich widersprechende Ergebnisse. Eine Metaanalyse von Miao et al. (2017) [58], über 10 RCTs mit größtenteils niedrigem Risiko für systematische Verzerrungen, ergab signifikante Gruppenunterschiede für die Intensität der akuten Übelkeit im Vergleich zu Sham-Akupressur (3 RCTs; standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,32), nicht jedoch im Vergleich zu Treatment as Usual (4 RCTs; standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,15). Für die Häufigkeit der akuten Übelkeit, sowie die Häufigkeit und Intensität der verzögerten Übelkeit und des akuten und verzögerten Erbrechens wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Ein weiteres RCT [59], welches ebenfalls bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen während der Chemotherapie durchgeführt wurde, fand keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten der Akupressur im Vergleich zu Sham-Akupressur im 1-5 Tage Follow-up.

Ein RCT [62] verglich Akupressur in Kombination mit neutraler Information, welche nicht zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartungen beitragen sollte, mit Akupressur in Kombination mit positiver Information zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartung mit Treatment as Usual. Es wurden signifikante Gruppenunterschiede für Übelkeit zugunsten Akupressur für beide Interventionen kombiniert gefunden, nicht jedoch für die Interventionen einzeln und auch nicht für Erbrechen. Beide RCTs wiesen ein unklares bis hohes Risiko systematischer Verzerrung auf und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Zwei weitere RCTs [60], [61], durchgeführt bei Patienten mit Magenkrebs, berichteten ebenfalls inkonsistente Ergebnisse. Kong et al. (2018) verglich eine 21-tägige Ohrakupressur während oraler Chemotherapie mit Sham-Akupressur in gleichem Umfang und fand signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur bei dem Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen, nicht jedoch bezüglich dem Inzidenz von

Übelkeit und Erbrechen. Dieses RCT weist ein unklares bis hohes Risiko systematischer Verzerrungen auf. Das RCT von Hsiung et al. (2015) mit überwiegend geringem Risk of Bias verglich Akupressur nach Gastrektomie bei Patienten mit Magenkrebs mit Treatment as Usual und fand keine signifikanten Gruppenunterschiede.

#### Cancer Related Fatigue (zu Empfehlung 4.19)

Da alle folgenden RCTs ein überwiegend unklares Risiko möglicher systematischer Verzerrung aufweisen, sollten die Ergebnisse mit Vorbehalt interpretiert werden.

Eine Metaanalyse [63] über 3 RCTs ergab signifikante Gruppenunterschiede für Fatigue, sowohl zwischen Akupressur und Treatment as Usual (1 RCT; standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,82), als auch zwischen Akupunktur und Sham-Akupressur (2 RCTs; standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,96) nach Abschluss der Krebsbehandlung bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen. Die Länge der Interventionen variierte zwischen 2 bis 22 Wochen. Duong et al., (2017) berichten kein Risk of Bias Assessment der eingeschlossenen RCTs, weshalb die gefundenen signifikanten Gruppenunterschiede mit Zurückhaltung interpretiert werden sollten.

Ein RCT [64] bei hospitalisierten Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen fand signifikante Gruppenunterschiede für Fatigue zugunsten der Akupressur im Vergleich zu Treatment as Usual (Weiterführung der bisherigen Therapie ohne aktive Studienintervention oder Warteliste), nicht jedoch im Vergleich zur Sham-Akupressur.

#### Postoperativer Ileus

Eine Metaanalyse [40] über 2 RCTs mit größtenteils unklarem bis hohem Risiko systematischer Verzerrungen untersuchte die Wirkung von Akupressur zur Verkürzung eines postoperativen Ileus und Verbesserung der Darmfunktion bei Darm- und Magenkrebspatienten nach der Operation. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Flatus und ersten Stuhlgang. Es wurden signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupressur für Zeit bis zum ersten Flatus im Vergleich zu Sham-Akupressur (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,58) und Treatment as Usual (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,79) gefunden, jedoch keine Unterschiede für Zeit bis zum ersten Stuhlgang.

#### Angst

Es liegen widersprüchliche Ergebnisse zum Einfluss von Akupressur auf die Angst bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen vor. Ein RCT [65] von geringer methodischer Qualität verglich manuelle Körperakupressur und Ohrakupressur über einen Zeitraum von 10 Tagen mit Sham-Akupressur und Treatment as Usual bei hospitalisierten onkologischen Patienten nach Abschluss der Krebsbehandlung. Es wurden signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur im Vergleich zu Treatment as Usual gefunden jedoch nicht im Vergleich zu Sham-Akupressur. Ein methodisch hochwertiges RCT [66] verglich Akupressur via Armband während der Chemotherapie und 6 Tage danach mit Sham-Akupressur und Treatment as Usual in Kombination mit Antiemetika in allen drei Gruppen und fand keine signifikanten Gruppenunterschiede, weder im Vergleich zu Treatment as Usual, noch zu Sham-Akupressur. Ein weiteres methodisch hochwertiges RCT [67] zu manueller Körperakupressur zu Beginn und Ende der Knochenmarksbiopsie bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen fand signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Akupressur, sowohl im Vergleich zu Treatment as Usual, als auch im Vergleich zu Sham-Akupressur.

Ein weiteres RCT [68] von ebenfalls guter methodischer Qualität verglich eine entspannende manuelle Körperakupressur mit einer stimulierenden manuellen Körperakupressur über 6 Wochen mit täglichen Anwendungen mit Treatment as Usual bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Krebsbehandlung. Direkt nach Abschluss der Intervention wurden signifikante Gruppenunterschiede zugunsten entspannender und stimulierender Akupressur im Vergleich zu Treatment as Usual gefunden, beim 10-Wochen-follow-up wurden lediglich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten stimulierender Akupressur, nicht jedoch zugunsten der entspannenden Akupressur gefunden.

#### Lebensqualität

Für die Wirkung von Akupressur auf die tumorspezifische Lebensqualität bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen fanden RCTs von unterschiedlicher methodischer Qualität keine signifikanten Effekte. Ein RCT [59] mit hauptsächlich unklarem Risk of Bias verglich Körperakupressur via Sea-Band über 5 Tage während Chemotherapie mit Sham-Akupressur via Sham-Band und fand keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ein methodisch hochwertiges RCT [66] verglich Akupressur via Armband während der Chemotherapie und 6 Tage danach mit Sham-Akupressur und Treatment as Usual in Kombination mit Antiemetika in allen drei Gruppen und fand ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede für Lebensqualität. Ein bereits erwähntes RCT [62] verglich Akupressur in Kombination mit neutraler Information, welche nicht zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartungen beitragen sollte mit Akupressur in Kombination mit positiver Information zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartung während Radiotherapie mit Treatment as Usual und fand ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede. Das RCT zeigte jedoch ein hohes bis unklares Risiko systematischer Verzerrungen.

Für die Wirkung von Akupressur auf die tumorspezifische Lebensqualität bei Patienten mit Brustkrebs liegen inkonsistente Ergebnisse vor. Ein RCT [69] verglich Ohrakupressur während Chemotherapie über 6 Wochen mit einmal wöchentlichen Anwendungen mit Treatment as Usual und fand von Peri-bis Post-Intervention signifikante Gruppen-Zeit-Interaktionen und signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der geringen methodischen Qualität mit Vorsicht zu interpretieren. Ein weiteres RCT [70] von guter methodischer Qualität, welches eine entspannende manuelle Körperakupressur mit einer stimulierenden manuellen Körperakupressur über 6 Wochen mit Treatment as Usual bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Krebsbehandlung verglich, fand sowohl bei Post Intervention, als auch beim 10 Wochen-Follow-up signifikante Gruppenunterschiede zugunsten entspannender Akupressur aber keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten stimulierender Akupressur. Ein RCT [71] mit überwiegend unklarem Risiko systematischer Verzerrungen verglich Körperakupressur via Relief-Band über 5 Tage während der Chemotherapie mit Sham-Akupressur via Relief-Band an Sham-Akupressurpunkten und Treatment as Usual und fand keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei Patienten mit Brustkrebs und hämatologischem Krebs fanden Roscoe et al. (2003) ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede [72]. Auch dieses RCT weist ein überwiegend unklares Risiko systematischer Verzerrung auf.

#### Depressivität

Das bereits erwähnte methodisch hochwertige RCT [66], welches Akupressur via Armband während der Chemotherapie und 6 Tage danach mit Sham-Akupressur und



Treatment as Usual in Kombination mit Antiemetika in allen drei Gruppen bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen verglichen, fand für Depressivität keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ein weiteres RCT [68] von ebenfalls guter methodischer Qualität, welches eine entspannende manuelle Körperakupressur mit einer stimulierenden manuellen Körperakupressur über 6 Wochen mit Treatment as Usual bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Krebsbehandlung verglichen, fand direkt nach der Intervention signifikante Gruppenunterschiede zugunsten entspannender Akupressur jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten stimulierender Akupressur. Beim 10 Wochen-Follow-up wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr gefunden.

#### Schlafqualität

Ein bereits erwähntes RCT [70] untersuchte den Einfluss von entspannender und stimulierender Akupressur über 6 Wochen auf die Schlafqualität bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Krebstherapie. Es ergab sich ein kurzzeitiger signifikanter Gruppenunterschied zugunsten entspannender Akupressur, jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten stimulierender Akupressur. Beim 10-Wochen Follow-up wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr gefunden. Die methodische Qualität der Studie ist als hochwertig zu bewerten.

#### Schmerz (zu Empfehlung 4.20)

He et al. (2019) haben in einer methodisch sehr guten Metaanalyse insgesamt 8 RCTs aufgenommen, die Akupunktur/Akupressur zur Verbesserung von krebsbedingten Schmerzen untersucht hatten [25].

2 RCTs (n = 106) behandelten mit Ohrakupressur und erzielten eine signifikant bessere Schmerzlinderung in der Ohrakupressur-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe: MD = -1.75 [-2.07 / -1.43] (p < 0.05). Die Qualität der Evidenz wurde mit GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ermittelt und ergab moderate Qualität.

Ein weiteres RCT (n = 60) untersuchte Ohrakupressur in Kombination mit manueller Akupunktur und fand ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede (MD = -1.77 [-2.64 / -0.90] (p < 0.05).

Daten von zwei weiteren RCTs zu Körperakupressur bei Schmerz liegen vor: Ein RCT [73] von geringer methodischer Qualität untersuchte die Wirksamkeit von Akupressur auf das Ausmaß der Schmerzen bei hospitalisierten Leukämie-Patienten unter Opioidtherapie. Patienten erhielten während des stationären Aufenthalts über 4 Wochen dreimal wöchentlich manuelle Körperakupressur zusätzlich zur Opioidtherapie. Während der Intervention wurden kurzzeitig signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur gefunden, nach der Intervention bestanden jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ein weiteres RCT [68] mit überwiegend geringem Risiko systematischer Verzerrungen verglich eine entspannende manuelle Körperakupressur mit einer stimulierenden manuellen Körperakupressur über 6 Wochen mit Treatment as Usual bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Krebsbehandlung. Es ergaben sich kurzzeitig signifikante Gruppenunterschiede zugunsten entspannender Akupressur für Schmerzintensität und zugunsten stimulierender Akupressur für Schmerzbeeinträchtigung, ansonsten wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Beim 10 Wochen Follow-up ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr.



### Postoperativer Schmerz

Zwei methodisch hochwertige RCTs untersuchten die Wirkung von Akupressur auf postoperative Schmerzen bei onkologischen Patienten. Ein RCT [60] verglich manuelle Körperakupressur über 3 Tage nach Gastrektomie bei Patienten mit Magenkrebs mit Treatment as Usual und fand signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur. Ein weiteres RCT [67] bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen verglich manuelle Körperakupressur jeweils zu Beginn und Ende der Knochenmarksbiopsie mit Sham-Akupressur und Treatment as Usual und fand ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur im Vergleich zu beiden anderen Gruppen für postoperativer Schmerz.

### Antiemetikaverbrauch

Zwei RCTs von geringerer methodischer Qualität untersuchten die Wirkung von Akupressur auf den Antiemetikaverbrauch bei onkologischen Patienten. Ein RCT [71] verglich Körperakupressur via Relief-Band über 5 Tage mit Sham-Akupressur und Treatment as Usual bei Patienten mit Brustkrebs während der Chemotherapie. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ein weiteres RCT [62] verglich Akupressur in Kombination mit neutraler Information, welche nicht zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartungen beitragen sollte mit Akupressur in Kombination mit positiver Information zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartung mit Treatment as Usual bei Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen während Radiotherapie. Dieses RCT fand ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede.

### Konstipation

Ein RCT [69] untersuchte die Wirkung von Ohrakupressur während Chemotherapie über 6 Wochen mit einmal wöchentlichen Anwendungen bei Patienten mit Brustkrebs. Es ergaben sich während und nach der Intervention signifikante Gruppen-Zeit-Interaktionen und signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund des hohen Risikos systematischer Verzerrungen mit Vorsicht zu interpretieren und sollten nicht als Grundlage einer evidenzbasierten Empfehlung herangezogen werden

### Diarrhoe

Für die Wirkung von Akupressur auf Diarrhoe fand ein RCT [61] bei Patienten mit Magenkrebs während oraler Chemotherapie keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Inzidenz, jedoch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupressur bezüglich des Schweregrads der Diarrhoe. Verglichen wurde dabei eine Ohrakupressur mit Dauerkügelchen über 21 Tage mit Sham-Akupressur an Akupunkturpunkten, die nicht mit dem interessierten Symptom assoziiert waren. Das Risiko systematischer Verzerrungen ist jedoch überwiegend unklar bis hoch, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

### Nebenwirkungen

Eine Metaanalyse über 2 RCTs [40] weist darauf hin, dass Akupressur keine schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse evoziert, obwohl die eingeschlossenen RCTs unerwünschte Ereignisse nicht systematisch berichten. In einer Metaanalyse über 10 RCTs [58] werden milde unerwünschte Ereignisse berichtet, die sich nicht zwischen den Studiengruppen unterscheiden. Schwere unerwünschte Ereignisse traten ebenfalls nicht auf. Zudem berichten 2 RCTs, dass keinerlei unerwünschte Ereignisse aufgetreten

sind [73], [67]. Ein RCT berichtete 6 unerwünschte Ereignisse in den Akupressur-Gruppen, wobei es sich um leichte Blutergüsse an den Akupressurstellen handelte. In dem Großteil der Studien werden jedoch keine Angaben zu unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignissen gemacht [65], [63], [59], [60], [64], [61], [66], [62], [71], [72], [69]. Insgesamt scheint Akupressur ein sicheres Verfahren mit einem durchaus positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis zu sein.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Akupressur wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 4.3 Anthroposophische Medizin

### Anthroposophische Komplexbehandlungen

4.21	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer nicht-randomisiert kontrollierten und einer randomisierten Studie zur Wirksamkeit einer anthroposophischen Komplexbehandlung (Psycho- und Schlafedukation, Eurythmie-Therapie, Malthherapie) auf Fatigue und Schlafqualität bei Überlebenden nach Brustkrebs vor. Diese Form der anthroposophischen Komplexbehandlung kann zur Senkung von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen bei Überlebenden nach Brustkrebs erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	[74], [75]	
	Konsens	

4.22	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen Daten aus einer randomisierten, einer nicht-randomisiert kontrollierten und einer einarmigen Studie zur Wirksamkeit anthroposophischer Behandlungen wie die Einnahme natürlicher Präparate, Kunsttherapie, Bestrahlung mit buntem Licht, Musik- und Sprachtherapie, Heileurythmie, Diät, therapeutische Massage, Hydrotherapie und teilweise auch Misteltherapie auf die Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung dieser Therapien in Bezug auf die Lebensqualität von onkologischen Patienten gegeben werden.	
	[76], [77], [78], [79], [80]	
	Starker Konsens	

Anthroposophische Einzelmittel

4.23	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus kontrollierten und unkontrollierten Studien zur Wirksamkeit von anthroposophischen Kunsttherapien auf Depressivität* und Angst** bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung anthroposophischer Kunsttherapien bei diesen Patienten gegeben werden.  *Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32)  **Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40)	
	[81]	
	Starker Konsens	

4.24	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>4</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Bryophyllum pinnatum auf Fatigue bzw. tägliche Müdigkeit oder Ein- und Durchschlafstörung bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Bryophyllum pinnatum bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[82]	
	Starker Konsens	

Die Anthroposophische Medizin wurde vor 100 Jahren von Rudolf Steiner und Ita Wegman entwickelt. Sie versteht sich als eine Erweiterung der Konventionellen Medizin, bezieht sich auf spezifische organismische, seelische und geistige Entitäten und Gesetzmäßigkeiten und bietet eine eigene Konzeption von Krankheit und Gesundheit, Therapie und Heilung, die salutogenetisch orientiert ist. Eingesetzt werden Arzneimittel (mineralisch, pflanzlich, tierisch), Anthroposophische Psychotherapie, verschiedene Anthroposophische Kunsttherapien mit den Fachbereichen Malerei, Plastizieren, Musizieren und Sprachgestaltung, rhythmische Massage, Heileurythmie, verschiedene Körpertherapien auf anthroposophischer Grundlage, äußere Anwendungen (Wickel, Einreibungen, Bäder), sowie beratende und eine erweiterte Krankenpflege.

Der Großteil der Forschung wurde zu Mistelextrakten durchgeführt, welche in dieser Leitlinie als Phytotherapeutika unter [Kapitel 7.19.11](#) separat behandelt werden. Da zu den anderen anthroposophischen Methoden und Mitteln nur wenige Studien auf der ersten Evidenzebene gefunden wurden, wurde die Recherche der Leitlinie auf weitere Studientypen ausgeweitet. Zudem wurden in einer Handsuche Systematische Reviews und Reviews durchgeschaut, die sich mit der Wirksamkeit der Anthroposophischen

Medizin auseinandergesetzt haben, ohne dies auf bestimmte Erkrankungen eingrenzen. Keine dieser Berichte hat die Ergebnisse für onkologische Patienten zusammengefasst (außer in Bezug auf die Misteltherapie). Eine sehr ausführliche Suche wurde im HTA Bericht von Kienle et al. (2006, 2011) durchgeführt [83], [84]. Hierbei wurden Studien beachtet, welche die Anthroposophische Medizin als Gesamtsystem oder anthroposophische Einzelmittel untersucht haben. Auch hier wurden nur wenige systematische Übersichtsarbeiten gefunden: einige zu Mistelextrakten, eine Übersichtsarbeit zu Cardiodoron zum Einfluss auf die kardiorespiratorische Koordination bei orthostatisch Labilen und bei Gesunden (Cysarz et al., 2002 [85]) und nur eine systematische Übersichtsarbeit zur anthroposophischen Medizin insgesamt (Ernst et al., 2004 [86]). In der Arbeit von Ernst (2004) wurden keine randomisierten Studien gefunden, welche die Anthroposophie als Gesamtsystem untersucht haben. Kienle et al. (2011) kritisieren u.a., dass eine Eingrenzung auf Studien, welche das Gesamtsystem untersucht haben, nicht sinnvoll ist [87]. In unserer Recherche wurden daher Studien einbezogen, welche Anthroposophische Medizin als Gesamtsystem oder anthroposophische Einzelmittel zum Gegenstand hatten.

In diese Empfehlung wurden 11 Primärstudien einbezogen, davon ist eine Studie eine randomisiert-kontrollierte Studie [88], 7 Studien weisen eine (nicht-randomisierte) Kontrollgruppe auf [81], [76], [77], [78], [74], [75], [79] und 3 Studien sind einarmig [80], [82], [89]. Im Folgenden werden die Studien nach Endpunkten sortiert berichtet.

Es ist zu beachten, dass in den meisten Studien die Patienten selbst eine anthroposophische Therapie gewählt haben. Studien zeigen, dass sich Probanden, welche sich in solch eine Therapie begeben, deutliche Charakterunterschiede zu anderen Gruppen zeigen. Ein gutes Beispiel wird in der hier eingeschlossenen Studie von Carlsson et al. (2001) berichtet (siehe Lebensqualität) [78]. Auch die hier nicht eingeschlossene Studie von Cerny und Heusser (1999) berichtet über deutliche Unterschiede bezüglich soziodemographischer und medizinischer Aspekte (Schweregrad der Krankheit und in der klinischen Diagnose) [90]. Patienten, welche komplementäre Medizin in Anspruch nehmen, würden sich zudem durch stark ausgeprägte internale Kontrollüberzeugungen, einen aktiven, problemorientierten Umgang mit der Krankheit, eine Tendenz, aus einer spirituellen Lebenseinstellung Kraft zu schöpfen und einen Sinn im Krankheitsgeschehen zu finden, auszeichnen.

#### Anthroposophische Komplexbehandlungen

##### Fatigue/ Schlafqualität (zu Empfehlung 4.21)

In der kontrollierten Studie von Kroz et al. (2013) wurden 36 Überlebende nach Brustkrebs eingeschlossen, welche die verschiedensten Behandlungen durchlaufen hatten (Chemotherapie, Radiotherapie, Anti-Hormontherapie, Mistelbehandlung) [74]. Die Patientinnen wurden den Gruppen nicht zufällig zugeteilt, sondern konnten selbst entscheiden ob sie in die Interventionsgruppe wollten, in der eine multimodale Therapie durchgeführt wurde mit Verhaltenstherapie (Psycho- und Schlafedukation), Heileurythmie und Malthherapie (1x pro Woche, n = 21) oder in die Kontrollgruppe, in der ein Aerobic Training (Zuhause 3-5x pro Woche für 30 Minuten und unter Leitung eines Trainers 3-5x für 45 Minuten, n = 10) stattfinden sollte. Die Intervention dauerte 10 Wochen. Im Vergleich vor der Intervention zu nach der Intervention verbesserte sich in der Gruppe mit der multimodalen Therapie die Fatigue (Gesamtscore Beginn der Intervention, Mittelwert  $\pm$  SD = 33.5  $\pm$  8.1, nach der Intervention = 30.1  $\pm$  9.2; p = 0.041; physische Fatigue 15.8  $\pm$  3.6; 13.7  $\pm$  4.9; p =

0.034; CFS-D) und auch die Schlafqualität ( $10.0 \pm 4.0$ ; T2,  $8.0 \pm 4.1$ ;  $p = 0.04$ ; Pittsburgh-Schlafqualitätsindex, PSQI). Es zeigten sich keine Veränderungen auf den Skalen kognitiver oder affektiver Fatigue ( $p = 0.18$ ,  $p = 0.40$ ). Es zeigten sich keine Veränderungen über die Zeit für die Gruppe mit dem Aerobic Training. Auch die automatische Regulation (Gesamtscore  $35.9 \pm 4.4$ ;  $39.2 \pm 5.1$ ,  $p = 0.002$ ), insbesondere auf der Skala Rest/Aktivität ( $13.7 \pm 3.2$ ; T2,  $16.7 \pm 3.2$ ;  $p = 0.00$ ) verbesserte sich in der multimodalen-Therapiegruppe bedeutsam. Diese verbesserte sich für die Aerobic Gruppe nur im Bereich der orthostatischen Zirkulation ( $15.5 \pm 2.3$ ;  $16.6 \pm 2.9$ ,  $p=0.046$ ). Es wurden allerdings keine Gruppenvergleiche durchgeführt, so dass nicht klar ist, ob sich die Gruppen bezüglich der Veränderung oder am Ende der Studie in ihren Werten unterschieden. Insgesamt waren die Probanden mit der multimodalen Therapie zufrieden, wohingegen diese in der Aerobic Gruppe eher mittelmäßig ausfiel. Kritisch anzumerken ist, dass sich die Probanden die Zuteilung in die Gruppen selbst aussuchen konnten, wodurch Motivationseffekte wahrscheinlich sind. Allerdings lag eine Vergleichbarkeit der Gruppen im Sinne der demographischen Variablen vor. Allerdings wurden aufgezeigte Komorbiditäten der Probanden nicht in die Analyse einbezogen. Aufgrund der Vielschichtigkeit der Multimodalen Therapie ist unklar, was genau die Veränderungen verursacht hat und wie viel von dem Effekt tatsächlich auf diese zurückzuführen ist. Die Gruppengröße war insgesamt sehr klein und die Verteilung in die Gruppen war ungleichmäßig, zudem lag die Durchführungsquote der Aerobic Gruppe Zuhause nur bei etwa 70%.

In der kontrollierten Studie von Kroz et al. (2017) wurde der Einfluss von multimodaler Therapie (Verhaltenstherapie: Psycho- und Schlafedukation, Heileurythmie, Malthérapie,  $n = 44$ ), Aerobic Training ( $n = 28$ ) und einer Kombination aus multimodaler Therapie und Aerobic ( $n = 54$ ) auf die Verminderung von Fatigue bei insgesamt 126 Überlebenden nach Brustkrebs (rezidivfrei) nach 10 Wochen Intervention, als auch nach 6 Monaten als Follow-Up untersucht [75]. Hierbei wurden insgesamt 65 Probanden in die Gruppen randomisiert, während sich 61 Probanden selbst für eine der Gruppen entschieden haben. Es ist zudem anzumerken, dass schon zu Baselinemessung 21 Probanden die Studie verließen, somit keine Daten verfügbar sind. Zusätzlich verließen während der Intervention weitere 21 Probanden die Studie. Damit ist ein hoher Drop-Out von ca. 20% zu verbuchen. Es wurde eine Intention-To-Treat Analyse angewendet, das „Imputing“ fehlender Daten ist aufgrund der Höhe des Drop-Outs allerdings als kritisch zu betrachten. Die konfirmatorische Analyse nach 10 Wochen zeigte, dass die multimodale Therapie dem zur Reduzierung von Fatigue etablierten Aerobic Training nicht unterlegen ist ( $p = 0.006$ ). Es konnte allerdings keine Überlegenheit der Kombinationstherapie zum Aerobic Training nachgewiesen werden ( $p = 0.119$ ). Eine explorative Analyse nach 6 Monaten zeigt hingegen eine Überlegenheit der multimodalen Therapie und der Kombinationstherapie gegenüber des Aerobic Trainings in der Reduzierung der Fatigue bzw. Besserung der Schlafqualität (Kombi vs. Aerobic:  $\Delta PC = -0.0436$ , 95% KI  $[-0.0781; -0.0091]$ ;  $p = 0.0137$ ; Multimodal vs. Aerobic:  $\Delta PC = -0.0538$ , 95%-KI  $[-0.0910; -0.0166]$ ;  $p = 0.0050$ ). Die Studie zeichnet sich durch eine vielseitige und detailliert beschriebene Analyse aus, deren Verständnis leider unter einer etwas sprunghaften Berichterstattung leidet. Trotzdem haben die Autoren viel Mühe investiert und für die verschiedensten Faktoren kontrolliert, u.a. ob die Probanden randomisiert wurden oder die Gruppe selbst gewählt haben. Es ist allerdings zu beachten, dass die Effekte nach 6 Monaten alle explorativer Natur sind und damit nicht auf vorher formulierten Hypothesen beruhen. Es ist zudem anzumerken, dass mehr Verletzungen bzw. Vorfälle in der Kombinationstherapie auftraten, die Autoren diskutieren dies als Resultat von erhöhter Anstrengung bzw. physischer Erschöpfung in dieser Gruppe.

#### Lebensqualität (zu Statement 4.22)

Die kontrollierten Studien von Carlsson et al. (2001, 2004, 2006) schließen dieselbe Stichprobe ein, berichten aber unterschiedliche Endpunkte bzw. stellen ein Follow-Up dar [76], [77], [78]. In der Studie von 2001 wurden Informationen von 120 Brustkrebspatientinnen verglichen (60 Paare). Diese Studie stellt sozusagen den Baselinevergleich zur Studie von 2004 da. Hierbei wurden Lebensqualität/Zufriedenheit der Probandinnen und angewendete Bewältigungsstrategien untersucht (EORTC QLQ-C30, LSQ und MAC). Die Probanden befanden sich entweder in einem Krankenhaus, das zusätzlich noch alternative und komplementäre Medizin anbot, so dass diese über ein Jahr zusätzlich zur Standardbehandlung noch eine anthroposophische Behandlung (bestehend aus natürlichen Produkten, Iscador (Mistel), Diät, Kunsttherapie, Heileurythmie, therapeutische Massage, Hydrotherapie) erhielten (n = 60), während die andere Gruppe nur die Standardbehandlung erhielt (n = 60). Es konnte keine Randomisierung durchgeführt werden. Zum einen wegen der Art des Schwedischen Gesundheitssystems, wo Patienten nur aufgrund der eigenen Initiative zu einer anthroposophischen Behandlung überwiesen werden, und zum anderen, da die schwedische Krebsgesellschaft und andere Geldgeber ablehnten, einen Aufenthalt der Patienten in dem anthroposophischen Krankenhaus zu vergüten. Die beiden Gruppen wurden über wichtige Faktoren zueinander angepasst (Krebsstadium, Alter, Behandlung in den letzten 3 Monaten, Prognose), so dass die Gruppen als angesehen werden könnten. Allerdings zeigte sich in der Werteerhebung zu Beginn der Studie, dass die Patientinnen in der Gruppe mit Zusatztherapie zu Beginn eine niedrigere Lebensqualität, schlechtere emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und schlechtere Werte in Fatigue und Schmerz, sowie finanzielle Belastung und Rollenfunktion aufwiesen als die Gruppe ohne Zusatzbehandlung. Bezüglich der Bewältigungsstrategien wurden in der Interventionsgruppe mehr Probanden in die Kategorie „Ängstliche Besorgnis“ zugeordnet (p = 0.012).

Die Studie von 2004 wertete die Daten von 36 Paaren aus. Über die Zeit der Studie verließen einige Patientinnen die Studie. Untersucht wurde die Lebensqualität/Zufriedenheit mit dem EORTC QLQ-C30 und dem LSQ. Es zeigten sich nach einem Jahr kleine bis mittelstarke Effekte mit einer Überlegenheit der Gruppe mit anthroposophischer Therapie über die Standardbehandlungsgruppe in den Bereichen Emotionale Funktion (ES: 0.71), kognitive Funktion (ES: 0.44), soziale Funktion (ES: 0.28), allgemeine Lebensqualität (ES: 0.49), Fatigue (ES: -0.29), Übelkeit und Erbrechen (ES: 0.30), Schmerz (ES: -0.26), Schlafstörungen (ES: -0.38), Appetitlosigkeit (ES: -0.55), Konstipation (ES: -0.25), Diarrhoe (ES: 0.29), physische Symptome (ES: 0.47), Krankheitsbedingte Belastung (ES: 0.24), Qualität alltäglicher Aktivitäten (ES: 0.31) und sozioökonomischer Status (ES: 0.52).

In der Follow-Up Studie von 2006 wurde erneut die Lebenszufriedenheit erhoben. Es wurden noch Daten von 13 Paaren erfasst. Hierbei zeigten sich immer noch positive Veränderungen in der Gruppe mit Zusatztherapie im Vergleich zum Beginn der Studie. Allerdings traten die Veränderungen in dem ersten Jahr auf (siehe Ergebnisse der Studie von 2004) und kaum noch Veränderungen in den folgenden Jahren. Bemerkenswert ist allerdings, dass sich in dieser Studie auch kleine Effekte der Überlegenheit der Kontrollgruppe zeigten und zwar in den Bereichen physische Funktion (ES: -0.30), Dyspnoe (ES: 0.27) und Konstipation (ES: 0.22). Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Überlebensraten (Interventionsgruppe 43% und Kontrollgruppe 52% Überlebende, p = 0.132). Eine Analyse des Einflusses der am Anfang der Studie erhobenen Prognose zeigt, dass 73% der Probanden mit einer



anfänglich guten Prognose noch am Leben sind, während 88% der Probanden mit schlechter Diagnose verstorben sind.

Insgesamt ist kritisch zu betrachten, dass die Patienten mit Zusatztherapie sich vorher bewusst für diese Art von Krankenhaus entschieden haben, also schon von ihrer Einstellung gegenüber KAM und vielleicht auch dem Glauben an dessen Wirkung nicht mit der anderen Gruppe vergleichbar sind. Zusätzlich ist der anfängliche Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Lebensqualität und auch Angstwerten als äußerst zu betrachten, da die Interventionsgruppe mehr Raum zur Veränderung hatte und auch natürliche Verbesserungsprozesse nicht ausgeschlossen werden können. Es ist insbesondere anzumerken, dass die meisten Skalen welche nach einem Jahr Verbesserungen aufweisen (Studie von 2004), genau die gleichen Skalen sind, welche zu Beginn der Studie in der Gruppe mit Zusatztherapie signifikant schlechter gewertet wurden im Vergleich zur anderen Gruppe (Studie 2001). Die Veränderung bzw. Besserung der Lebensqualität und Symptome kann also auf einen zuvor niedrigeren Wert zurückgeführt werden. Ein relativ hoher Drop-Out kann aufgrund der Besonderheit der Stichprobe verkraftet werden. Allerdings muss beachtet werden, dass der anfängliche Baselinevergleich in der Studie von 2001 noch mit 60 Paaren (also 120 Probandinnen) durchgeführt wurde, während in der 2004er Studie nur noch 36 Paare an der Studie teilnahmen. Eine bestehende Gruppenvergleichbarkeit nach dem Ausfall dieser hohen Anzahl an Probanden könnte angezweifelt werden.

In der kontrollierten Studie von Poier et al. (2019) [79] wurden ausgehend von den Daten der Studie von Kroz et al. (2017) [75], (siehe Studiendetails unter Angst, Depressivität und Fatigue) Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität veröffentlicht. Hierbei zeigte sich, dass der kombinierte Ansatz dem reinen Aerobic-Ansatz nur bezüglich der Verbesserung physischer Funktionalität nach 10 Wochen Intervention überlegen war ( $p = 0.007$ ). Wohingegen der multimodale Ansatz dem Aerobic-Ansatz in den verschiedensten Bereichen überlegen war, insbesondere in der Besserung der Fatigue sowie Schlafstörungen nach 10 Wochen und auch 6 Monaten bzw. nur nach 6 Monaten (alle  $p$ 's  $< 0.05$ ). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich den Erwartungen an die verschiedenen Therapien. Damit kann geschlussfolgert werden, dass der multimodale Ansatz einen positiven Nutzen zeigt gegenüber Aerobic, durch diesen aber nicht weiter verstärkt wird. Die Studie verzeichnet einen hohen Drop-Out und berichtet auch von bedeutsamen Unterschieden zwischen der Anzahl der Drop-Outs. So ist ein erhöhter Drop-Out in der Aerobic Gruppe zu verzeichnen, die Autoren berichten, dass dies aufgrund der fehlenden Wirkung oder hohen Anstrengung passiert sein könnte.

Die einarmige Studie von Heusser et al. (2006) ist Teil einer Studienreihe, in der im Zuge einer Registrierungsstudie alle Patienten, welche den Einschlusskriterien entsprachen und zwischen Mai 1995 und Juni 1997 die Lukasklinik (Schweiz) oder das Institut für Onkologie (IMO) der Universitätsklinik in Bern konsultierten, in die Studie eingeschlossen wurden [80]. In diesem Teil der Studienreihe wurde der Effekt von anthroposophischer Therapie auf die Lebensqualität zum Zeitpunkt der Entlassung, sowie 4 Monate danach untersucht (mit Subskalen von ORTC QLQ-C30, HADS und SELT-M). Die Patienten litten alle an einer fortgeschrittenen Krebserkrankung (Brust, Gastrointestinaler Trakt, Pankreas, Darm und Rektum, Lunge, Genitalbereich, Unbekannt), und waren im Schnitt 22 Tage in der Lukas Klinik in der Schweiz. Hierbei wurden verschiedene Therapieansätze realisiert (z.B. natürliche Produktgabe, Kunsttherapie, Bestrahlung mit buntem Licht, Musik- und Sprachtherapie, Heileurythmie). Die zum größten Teil weiblichen Teilnehmer zeigten nach der Entlassung bedeutsame Verbesserung auf den meisten Skalen zur Erfassung der



Lebensqualität: globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität, physisches Wohlbefinden, Schmerz, Fatigue, Appetitlosigkeit (physische Skalen), Emotionale Funktion, Stimmung, Angst, Depressivität (emotionale Skalen), kognitive Funktion, kognitiv/spirituelle Lebensqualität (kognitiv/spirituelle Skalen) und soziale Funktion (soziale Skala; alle  $p$ 's < 0.05). Nach 4 Monaten waren nicht mehr alle Veränderungen bedeutsam, aber es zeigten sich noch Effekte für den globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität, physisches Wohlbefinden, Schmerz, Fatigue, Appetitlosigkeit, Emotionale Funktion, Stimmung, Angst und soziale Funktion (alle  $p$ 's < 0.05). Die Therapie wurde von den Probanden überwiegend positiv bewertet. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Probanden die 4 Wochen vor Studienbeginn noch eine konventionelle Krebstherapie erhielten sich innerhalb der Studie in allen Skalen der Lebensqualität verbesserten. Und Probanden welche eine toxische Krebstherapie erhielten und diese schon mehr als 4 Wochen her war, verbesserten sie sich auf allen emotionalen und kognitiv/spirituellen Skalen, sowie dem globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität, aber nur auf 2 von 11 physischen Skalen. Insgesamt gibt diese Studie Hinweis auf einen positiven Einfluss einer ganzheitlichen anthroposophischen Therapie. Ohne eine Kontrollgruppe und aufgrund des Wissens der Patienten über die Ziele der Therapie kann die Besserung der Lebensqualität nicht eindeutig auf die Therapie zurückgeführt werden. Es ist auch kritisch zu betrachten, dass sich die Stichprobe in dieser Studie bewusst für ein Krankenhaus mit dieser anthroposophischen Therapie entschieden hat, wodurch ein gewisses Vorwissen vorausgesetzt werden kann (Performance Bias). Aufgrund des Fehlens wichtiger Informationen, welche in einer vorherigen Studie aufgelistet werden, kann diese Studie nicht allein stehend betrachtet und verstanden werden.

#### Anthroposophische Einzelmittel

##### Angst, Depressivität und Fatigue (Kunsttherapie) (zu Statement 4.23)

Es wurde nur nach Studien mit Kunsttherapien im anthroposophischen Kontext gesucht. Andere Formen der künstlerischen Therapien außerhalb der anthroposophischen Komplexbehandlung werden in der S3-Leitlinie für psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung erwachsener Krebspatienten (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie>) behandelt.

In der offenen kontrollierten Pilot-Studie von Bar-Sela et al. (2007) wurden 60 Patienten eingeschlossen, welche sich in den verschiedensten Phasen ihrer Krebsbehandlung befanden (Radiotherapie, Chemotherapie oder Nachsorge) [81]. Untersucht wurde der Einfluss von Kunsttherapie (Malen mit Wasserfarben) auf Depressivität, Angst und Fatigue. Dabei war die Teilnahme an den Sitzungen völlig freiwillig, so dass die Patienten alle an unterschiedlich vielen Sitzungen teilnahmen. Auch die Länge der Sitzungen variierte zwischen wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden. Patienten, die an mehr als 4 Sitzungen teilgenommen haben, wurden in die Interventionsgruppe eingeteilt ( $n = 19$ ) und Probanden mit weniger Sitzungen in die Kontrollgruppe ( $n = 41$ ). Es zeigten sich Verringerungen der Depressionswerte für die Patienten mit mehr als 4 Sitzungen ( $p = 0.021$ ), während keine Veränderungen in den Angstwerten oder Fatiguewerten gefunden wurden. Es wurden keine Gruppenvergleiche durchgeführt, womit eine bedeutsame Wirkung bzw. deren Überlegenheit zu einer Kontrollgruppe mit wenigen Sitzungen der Kunsttherapie nicht bestätigt werden kann. Die Tatsache, dass Patienten in die Kontrollgruppe kamen, wenn sie an weniger Sitzungen teilgenommen haben führt zu der Vermutung, dass Motivationseffekte eine große Rolle spielen. Insbesondere da die Kontrollgruppe doppelt so groß ist wie die Interventionsgruppe

und dass diese Patienten aus der Kontrollgruppe schon von Anfang an höhere Müdigkeitswerte gezeigt hatten. Auch der Einfluss der aktuellen Krebsbehandlung oder dem Krebsstadium wird in den Analysen nicht berücksichtigt (Zweiteres wird in der Studie gar nicht angegeben). Insgesamt sind die Ergebnisse eher ein Anfang einer Forschungsreihe, als dass sie als festes vertrauenswürdiges Ergebnis betrachtet werden können.

#### Fatigue/ Schlafqualität (Bryophyllum pinnatum) (zu Statement 4.24)

In der einarmigen Studie von Simoes-Wust et al. (2015) wurde der Einfluss von Bryophyllum pinnatum (350mg Tabletten, 2x morgens und 2x abends) auf die Schlafqualität, die tägliche Müdigkeit und Fatigue bei 20 Krebspatienten über 3 Wochen mit dem PSQI, ESS und dem FSS untersucht [82]. Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Schlafqualität insgesamt (von  $12.2 \pm 3.62$  zu  $9.1 \pm 3.61$ ;  $p = 0.02$ , PSQI), inklusive der Subskalen subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz und habituelle Schlaffeffizienz, sowie eine Verringerung der täglichen Müdigkeit (von  $8.4 \pm 3.18$  zu  $7.1 \pm 3.98$ ;  $p = 0.048$ ). Bemerkenswert ist auch eine bedeutsame Verminderung der Nutzung von Schlafmedikation, sowie Schlafstörungen durch die Einnahme von Bryophyllum pinnatum ( $1.3 \pm 1.41$  vs.  $0.45 \pm 1.10$ ,  $p = .035$ ). Allerdings konnte keine Veränderung bezüglich der Verringerung von Fatigue festgestellt werden ( $36.6 \pm 11.75$  vs.  $36.2 \pm 12.56$ ,  $p = .802$ ). Insgesamt liefert die Studie vielversprechende Ergebnisse, aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe und möglichen Verzerrungen durch die Patienten aufgrund des Wissens über die Intervention kann allerdings kein eindeutiger Rückschluss des Effektes auf Bryophyllum pinnatum gemacht werden. Auch ist die Stichprobe sehr klein und 16 der 28 eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie zusätzlich in Misteltherapie. Auch bestand in der Stichprobe eine hohe Anzahl an Komorbiditäten, welche in der Analyse nicht berücksichtigt werden. Es zeigten sich zudem 6 Vorfälle mit erhöhter Müdigkeit, trockenem Hals und Verdauungsproblemen, welche möglicherweise auf die Intervention zurückzuführen sind.

#### Mukositis (Ratanhia-Mundwasser und Pflanzen-Zahngel)

Da die Daten zu diesem Endpunkt nur auf einer einarmigen Studie beruhen und damit nicht ausreichend für eine Aussage sind, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

Diese einarmige Studie von Tiemann et al. (2007) untersuchte den Einfluss von Ratanhia-Mundwasser und Pflanzen-Zahngel auf die Entstehung von Mukositis bei 32 Brustkrebspatientinnen während einer Chemotherapie [89]. Diese wurde dazu angehalten die Produkte 3x täglich für 4 Wochen zu nutzen. Nach 4 Wochen zeigte sich eine Senkung im Plaque und Gingivalindex (Plaque:  $0.90 \pm 0.50$  zu  $0.66 \pm 0.53$  zu  $0.84 \pm 0.39$ ; Gingival:  $0.87 \pm 0.70$  zu  $0.74 \pm 0.64$ ). Nur etwa ein Viertel der Patienten hatte nach 4 Wochen Symptome einer Mukositis (1. Grades) entwickelt und nur etwa 15% der Patienten hatte eine Verschlechterung der Symptome (gestiegen um 1 Grad). Etwa 70% der Patienten blieb also völlig symptomfrei und keiner bekam eine schwere Mukositis (Grad 3). Ohne eine Vergleichsgruppe, die die Produkte nicht angewendet hat ist schwer einzuschätzen inwiefern die vorliegende Entwicklung natürlichen Ursprungs ist bzw.

inwiefern sie von den Produkten beeinflusst wurde. Damit sind die Ergebnisse nicht eindeutig interpretierbar. Vor allem da keine statistischen Analyseverfahren durchgeführt werden und somit keine statistische Untermauerung der Ergebnisse erbracht werden kann. Auch ist nicht auszuschließen, dass ein möglicher positiver Effekt durch eine erhöhte Zahnhygiene von 3x täglicher Anwendung erzielt wurde. Allerdings fanden die Produkte großen Anklang und die Probanden würden sie auch nach Beendigung der Studie größtenteils weiterverwenden. Aufgrund der Evidenz kann keine Aussage für oder gegen die Wirksamkeit von Ratanhia-Mundwasser und Pflanzen-Zahngel gemacht werden.

#### Wohlbefinden (vibroakustische Therapie)

Da zu diesem Endpunkt keine sichere Aussage getroffen werden kann, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

In der randomisiert-kontrollierten Studie von Bieligmeyer et al. (2018) wurden Daten von 44 Patienten ausgewertet [88]. Es handelte sich um Patienten mit den verschiedensten Krebsdiagnosen im Stadium I bis IV. Bei etwa 20% war das Krebsstadium unbekannt. Untersucht wurde der unmittelbare Effekt des Einsatzes eines Klangbettes (vibroakustische Musiktherapie). Hierbei wird das Bett als eine Art Klangkörper genutzt, durch den die Patienten die Musik sowohl hören als auch beim Liegen auf dem Bett spüren können (Vibration). Die Interventionsgruppe (n = 23) wurde mit einer Kontrollgruppe (n = 23) verglichen, welche statt Musik zu hören bzw. diese zu spüren nur 10 Minuten auf dem Bett lagen. Es zeigte sich unmittelbar nach der Intervention eine Erhöhung des mentalen Wohlbefindens in der Interventionsgruppe mit signifikanter Unterscheidung zur Kontrollgruppe (ORTC-QLQ C30, Interventionsgruppe:  $p < 0.001$ ,  $d = 0.47$ , Kontrollgruppe:  $p = 0.73$ ,  $d = 0.04$ ; Interaktion Bedingung x Zeit), sowie eine erhöhte selbsteingeschätzte Innere Balance ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.73$ ), Vitalität ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.51$ ) und Vigilanz ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.37$ ). Auch die Aktuelle Stimmungslage ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.43$ ), Zufriedenheit ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.43$ ), Körperwärme ( $p < 0.05$ ,  $d = 0.44$ ), sowie die subjektiv eingeschätzte Wärmeverteilung ( $p < 0.01$ ,  $d = 0.49$ ) veränderten sich positiv. Es wurden keine Veränderungen hinsichtlich Schmerzlevel oder Extraversion festgestellt. Insgesamt wurden im Zuge der Analyse abgesehen von dem Endpunkt mentalen Wohlbefindens keine echten Gruppenvergleiche durchgeführt, so dass schwer einzuschätzen ist, ob sich die positiven Veränderungen in der Interventionsgruppe signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden. Beide Gruppen zeigten bereits vorher eine auffällig niedrige Lebensqualität und es ist besonders kritisch anzumerken, dass der Autor der Studie selbst die Intervention durchführte. Daraus schlussfolgernd fand auch keinerlei Verblindung statt, wodurch die Ergebnisse durch den Patienten willentlich verändert und des Weiteren durch die Erwartung des Autors beeinflusst werden konnten. Schlussfolgernd ist die Validität der Ergebnisse als kritisch zu betrachten und es kann keine Aussage zur Wirksamkeit der Therapie gemacht werden.

#### Nebenwirkungen

In der Studie von Kroz et al. (2017) wurden die Nebenwirkungen mit dem CTCAE erfasst [75]. Es tauchten insgesamt 115 Vorfälle auf, davon traten 87 mit Beginn der Behandlung auf und 5 wurden der Intervention zugeordnet (Multimodale Therapie, Aerobic, Multimodale Therapie + Aerobic). Diese Vorfälle waren Rückenschmerzen (in

jeder Gruppe), Schwindel während Eurythmie-Therapie und erhöhte Erschöpfung aufgrund von Schlafrestriktionen/-kontrolle im multimodalen-Therapie-Arm. Insgesamt traten die Vorfälle aber sehr selten (<0.01%) bis selten auf (0.01%-0.1%). Ausgenommen Schmerz, was gelegentlich auftrat (0.1%-1%). Es traten zudem vermehrt mittelstarke/schwere Nebenwirkungen im Kombinationsarm auf (47/15% vs. 13/6% multimodale Therapie vs. 27/9% Aerobic) im Vergleich zu den anderen Armen. Simoes-Wust et al. (2015) testeten den Einfluss von Bryophyllum pinnatum (350mg Tabletten, 2x morgens und 2x abends) auf die Schlafqualität, tägliche Müdigkeit und Fatigue [82]. Insgesamt wurden 6 Nebenwirkungen berichtet, diese umfassen 3x Fatigue, 1x trockener Hals, 1x Agitation, 1x Verdauungsprobleme, welche möglicherweise mit der Intervention assoziiert sind. In der Studie von Tiemann et al. (2007) wurde die 3x tägliche Anwendung über 4 Wochen von Ratanhia-Mundwasser und Pflanzen-Zahngel auf die Entstehung von Mukositis untersucht [89]. Dabei zeigten sich zu Tag 7 die verschiedensten Nebenwirkungen: zumeist trockener Mund (64.5%), beeinträchtigter Geschmackssinn (38.5%), sowie Brennen an der Schleimhaut (22.6%) und der Zunge (19.7%). Zu Tag 28 waren fast alle Symptome wieder verschwunden ausgenommen von etwa 35% der Patienten, welche noch unter Mundtrockenheit litten. Andere verspürten nur noch ein leichtes Unbehagen. Die selbige positive Entwicklung zeigte sich auf für die anderen Symptome. Allerdings zeigte sich auch eine leichte Erhöhung für Zahnfleischbluten und Schleimhautrötung, hingegen geringe bis keine Veränderung für Abschuppung und Schwierigkeiten beim Essen, sowie Herpes Simplex. Alle anderen in diese Empfehlung eingeschlossenen Studien geben keine Angaben zu Neben- oder Wechselwirkungen.

In einem weiteren Review zur Heileurythmie bei verschiedenen Erkrankungen fanden sich keine Angaben zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen [91]. In einer detaillierten Sicherheitsanalyse der Anthroposophic Medicine Outcomes Study (AMOS) wurde die Anzahl bestätigter Nebenwirkungen berichtet [92]. Hierbei gingen 3% auf den Nutzer zurück und 2% auf die Medikation. Nebenwirkungen von Eurythmie-Therapie, Kunsttherapie und rhythmischer Therapie wurden in 3%, 1% und 5% der Patienten berichtet. Schwerwiegenden Vorfälle seien nicht aufgetreten. Die Autoren beschreiben auch ein potentielles Risiko aufgrund der Vernachlässigung der konventionellen Krebstherapie zugunsten der anthroposophischen Therapie. Kienle et al. (2013) berichten auch, dass andere vergleichende Studien ähnliche oder sogar geringere Zahlen für die Anzahl von Nebenwirkungen im Vergleich zu konventionellen Therapien fanden [93]. Diesbezüglich wird in der Veröffentlichung von 2006 (Programm Evaluation von Komplementärmedizin [94]) ein Beispiel angeführt: In einer Studie aus der Schweiz haben 9% der Patienten mit anthroposophischer Konsultation und 15% der Patienten mit konventioneller Konsultation über Nebenwirkungen berichtet ( $p = 0.003$ , Anmerkung: Evaluation umschließt Stichproben allerlei chronischer Erkrankungen).

In Kienle, Glockmann, et al. (2011), einem Update des 2006 erschienenen Evaluationsprogramms, wird die Sicherheitsanalyse IIPCOS (International Integrative Primary Care Outcomes Study) mit 75 Patienten verschiedener Erkrankungen, die mit anthroposophischer Medizin behandelt wurden, dargestellt [95]. Hier fand man bei 0.61% der Arzneimittel und bei 0.28% der Patienten bestätigte Arzneimittelnebenwirkungen. Die Daten wurden hier direkt von dem Patienten erhoben. Es wird zusätzlich von einem Pharmakovigilanzsystem berichtet, welches in einem Netzwerk von anthroposophischen Praxen eingerichtet wurde. Hier wurden die vom Arzt beobachteten Nebenwirkungen direkt dokumentiert. Eine endgültige Auswertung stand zum Zeitpunkt der Studie noch aus (und wurde bis heute nicht veröffentlicht), eine Zwischenanalyse habe allerdings gezeigt, dass bei insgesamt 339

088 Verschreibungen 244 unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen aufgetreten seien, was etwa 1% der Verschreibungen entspräche. 6% dieser Arzneimittelnebenwirkungen seien auf KAM- oder Anthroposophische-Arzneimittel zurückzuführen, jeweils immer mit leichter oder mäßiger Ausprägung (WHO-Grad I und II). In einer Auswertung bezüglich Asteraceae-Extrakten (z.B. *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis*, *Arnica montana*) wurden bei 42'378 entsprechenden Verschreibungen keine schweren Nebenwirkungen berichtet. Hierbei sei zu beachten, dass die IIPCOS Studie nicht nur Krebspatienten als Stichprobe eingeschlossen hat.

Insgesamt wird in dem 2006 veröffentlichten Programm zur Evaluation der Komplementärmedizin ein ausführlicher Bericht zur Sicherheit bei 1) anthroposophischer Medizin ohne onkologische Misteltherapie und 2) anthroposophischer Misteltherapie gegeben. Für genaue Informationen zur Misteltherapie sei erneut auf [Kapitel 7.19](#) verwiesen. Insgesamt werden Quer-, Längsschnittstudien, klinische Studien, Befragungen und Datenbankauswertung für Stichproben mit verschiedensten chronischen Erkrankungen berichtet. Die Ergebnisse beziehen sich also auch nicht spezifisch auf Krebspatienten.

In der Anthroposophic Medicine Outcomes Study (AMOS) [92], die in über 150 deutschen Praxen durchgeführt wird, mit bislang etwa 1500 aufgenommenen und 898 in einer Zwischenauswertung dargestellten Patienten, wurden die Nebenwirkungen und für anthroposophische Arzneimittel, Kunsttherapie, Heileurythmie und Rhythmische Massage über ein Jahr bei Patienten mit den verschiedensten chronischen Erkrankungen erhoben. Bei 19 (2,7%) dieser 712 Patienten wurde über Nebenwirkungen einer dieser Therapien berichtet. 5 von 24 Nebenwirkungen wurden als schwer klassifiziert: 1x Verschlechterung durch Rhythmische Massage, je 1x Übelkeit + Erbrechen, Erstverschlimmerung der Symptome, innere Spannungen, Niedergeschlagenheit bei Heileurythmie; 1x wurde die Therapie abgebrochen.

Von insgesamt 710 Patienten, welche anthroposophische Medikation einnahmen, berichteten 32 (4,5%) von Nebenwirkungen. 8 von 46 Nebenwirkungen wurden als schwer klassifiziert: Je 1x Schlechter Allgemeinzustand, Untertemperatur, Schwindel & Benommenheit bei *Abnoba Viscum M.* Je 1x (und mit Therapieabbruch): Unruhe (*Cuprum met. D6*), Verschlechterung (*Gencydo 1% Amp.* & *Cuprum aceticum comp.*), Herzrasen, Schweißausbrüche, hoher Puls & Blutdruck (*Cupro-Stibium*), starke Beeinflussung der Beinkraft (*Arnica e Radice D10 Amp.*, *Levisticum e Radice D10*, *Phosphorus D 5*) und Hyperaktivität (*Pneumodoron 2*). Im Gegensatz dazu traten bei 80 (10%) der 766 Patienten, welche nicht-anthroposophische Medikation einnahmen, Nebenwirkungen auf. 49 Patienten brachen insgesamt 93 Therapien wegen Nebenwirkungen ab; diese 93 Therapien verteilen sich auf 56 (60%) nicht-anthroposophische Arzneimittel, 30 (32%) anthroposophische Arzneimittel, 4 (4%) nicht-anthroposophische nichtmedikamentöse Therapien und 3 (3%) Behandlungen mit Rhythmischer Massage. Bei 12 (1,3%) der 898 Patienten wurde mindestens ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet, wobei in keinem Fall eine Vermutung für den Zusammenhang zwischen Intervention und Ereignis bestand. Des Weiteren berichtet die Evaluation, dass Nebenwirkungen von anthroposophischer und homöopathischer Injektionspräparate in über 90% Fälle lokale Rötungen und Schwellungen an der Injektionsstelle darstellen, in 8% lokale Schmerzen, in 2% allergische Reaktionen, in <0,1% schwere, lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z.B. anaphylaktischer Schock), in <0,1% Übelkeit und in <0,1% abdominelle Schmerzen. Die Datenbanken von 2 anthroposophischen und 1 homöopathischen Arzneimittelherstellern zeigen ein Verhältnis von 1 zu 5.000.000, entsprechend dokumentierten Nebenwirkungen zu verkaufter Ampulle.

In einer Befragung des Louis-Bolk-Instituts (Niederlande) wurden 1693 Ärzte bezüglich der Sicherheit von anthroposophischen Arzneimitteln (vorwiegend homöopathischen und anthroposophischen Injektionspräparate) befragt, es wurden nur selten Nebenwirkungen berichtet [96]. Hochgerechnet beläuft sich diese Befragung auf ca. 36 Millionen Patientenkontakte mit Injektionsbehandlung. 90% der Ärzte gaben an, entweder nie (57% der Ärzte) oder sehr selten (33%) Nebenwirkungen der subkutanen Injektionen gesehen zu haben. 6% der Ärzte hatten selten, 4% gelegentlich und je 0,1% häufig oder sehr häufig Nebenwirkungen gesehen. Es wurden 32 Arten von Nebenwirkungen angegeben: die 10 Reaktionsarten betrafen 8 Lokalreaktionen (Rötung, Hämatom, Schmerz, Entzündung, Hautreaktion, Schwellung, Juckreiz, Brennen), 1 eine allergische Reaktion und 1 eine vasovagale Reaktion. 29 der Reaktionsarten wurden als harmlos bezeichnet, 4 betrafen ernste Komplikationen wie Aversion/Angst gegenüber der Injektion, fieberhafter Zustand, anaphylaktische Reaktion und Asthma, (angegeben jeweils von 7, 6, 4 bzw. 1 Arzt). Etwa 98% der Ärzte möchten diese Applikationsform auch in Zukunft anwenden können. Eine weitere Befragung zur ärztlichen Erfahrung bezüglich Stibium in der Blutstillung (38 Ärzte) ergab einen Bericht eines Koagel bei Instillation. Sonst hatte keiner Nebenwirkungen berichtet, bei einer überwiegend guten Wirkungseinschätzung. Eine weitere Befragung (23 anthroposophische Ärzte) bezüglich der Meinung zur wirksamsten anthroposophischen Arznei und den beobachteten Nebenwirkungen ergab Angaben über Verstärkung des Ekzems bei oraler Gabe von Sulphur, Schmerz und Lokalreaktion nach Injektion von niedrig-potenziertem Apis, Formica, Gencydo oder Iscador, allergische Hautreaktion auf Arnika nach externer Applikation bei einem sensibilisierten Patienten [84].

Bei der Auswertung der klinischen Studien (ohne onkologische Misteltherapie, alle chronischen Krankheiten eingeschlossen) wurden in 51 von 89 Studien explizit (1x implizit) Stellungen genommen zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen. Die Verträglichkeit war durchweg gut. Ein kausaler Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen und Therapie wurde nur in Ausnahmefällen systematisch und strukturiert untersucht, weshalb bei manchen Ereignissen unklar ist, inwiefern diese durch die Arznei oder Therapien verursacht wurden. Ernste Komplikationen einer anthroposophischen Therapie traten aber nicht auf. Folgende Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignisse waren dokumentiert worden: Kephaldoron/Ferrum Quarz-Behandlung von Kopfschmerzen: 1x Verstärkung der Kopfschmerzen, 1x Schlafwandel beim Kind, in einzelnen Fällen Übelkeit; Misteltherapie, Articulatio coxae/genus: lokale Reaktionen an der Injektionsstelle; Misteltherapie rezidivierender Atemwegsinfektionen bei Kindern: 5 unerwünschte Ereignisse (Knochen-, Muskel-, Gelenk-schmerzen, nächtliche Angst, Übelkeit); Lippenschutz bei Herpes labialis: 2x lokale Schmerzen des entzündeten Bereichs; Wala Majorana Vaginalgel: 3% schlechte Verträglichkeit; Überwärmungsbad bei Depression (stationäre Behandlung): Kopfschmerz, Kreislaufkollaps, Zunahme der Suizidalität; Articulatio stannum D6 bei Arthrose: 1x leichtes Unwohlsein im Magen, rückgängig nach Dosisreduktion). In zwei Studien wurde eine detaillierte Untersuchung der Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Es zeigte sich bei besserem Ausgang eine deutlich niedrigere Nebenwirkungsrate unter der anthroposophischen Behandlung im Vergleich zur konventionellen Behandlung. Auch in Studien zur Behandlung des LWS-Syndroms traten nur geringe Nebenwirkungen auf und auch bei Studien zur Behandlung von chronischem Hepatitis C, der Gon- und Coxarthrose oder vorzeitiger Wegen (Bryophyllum) zeigen eine niedrigere Nebenwirkungsrate in der Anthroposophischen Gruppe im Vergleich zur konventionell behandelten.

Kienle et al. (2006) berichten, dass sie praktisch keine Berichte über schwere Nebenwirkungen oder Komplikationen finden konnten [84]. Ausnahme sei hier ein Bericht über Belladonna, hier sei aber nicht klar ob diese Medikation als anthroposophisch oder phytotherapeutisch gewertet wird.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Anthroposophische Medizin wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung



## 4.4 Homöopathie

4.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer RCT zum Einsatz von klassischer Homöopathie vor. Die Erstanamnese in Kombination mit individueller Mittelverschreibung kann zur Verbesserung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten zusätzlich zur Tumorthherapie erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[97]</a>	
	Konsens	

4.26	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von in Deutschland registrierten homöopathischen Einzelmitteln (bewährte Indikation als auch individuelle Indikation) alleine zur Mortalität und krankheits- und therapieassoziierten Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von in Deutschland registrierten homöopathischen Einzelmitteln alleine bei diesen Patienten gegeben werden.	
	Konsens	

4.27	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von in Deutschland registrierten homöopathischen Komplexmitteln zur Mortalität und krankheits- und therapieassoziierte Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von in Deutschland registrierten homöopathischen Komplexmitteln bei diesen Patienten gegeben werden.	
	Konsens	

Bei der Homöopathie handelt es sich um eine Lehre, welche von dem Arzt und Apotheker Samuel Hahnemann (1755-1843) erdacht wurde. Bei der Herstellung homöopathischer Mittel wird eine Substanz (z.B. Pflanze, Tier, Mineral...) nach den



Vorschriften des homöopathischen Arzneibuchs verdünnt und verschüttelt oder verrieben (potenziert). Nach homöopathischer Lehre werden die Substanzen dadurch stärker wirksam (was jedoch den physikalischen Gesetzen widerspricht). Je nach Verdünnungsgrad unterscheidet man D-Potenzen, (die Verdünnungsschritte erfolgen im Verhältnis 1:10), C-Potenzen (Verdünnung in 1:100er Schritten), sowie Q- oder LM-Potenzen (Verdünnung in 1:50 000er Schritten). Bereits ab einer Potenz von D24 (bzw. C12) ist rein rechnerisch kein Molekül der Ausgangssubstanz mehr vorhanden.

In der Homöopathie gibt es verschiedene Vorgehensweisen. Bei der sogenannten „Klassischen Homöopathie“ nach Hahnemann werden in einer ausführlichen Erstanamnese der Zustand und die individuellen Symptome des Patienten erfasst. Nach dem Ähnlichkeitsprinzip („Similia similibus curentur“) wird dann ein einzelnes homöopathisches Mittel ausgewählt, das sowohl die individuellen Symptome als auch dem Gesamtzustand des Patienten am besten entspricht. Dieses individuelle Similimum setzt nach Hahnemann einen umfassenden Heilungsprozess auf allen Ebenen in Gang. Das Wirkprinzip ist allerdings bis dato wissenschaftlich nicht belegt. Werden verschiedene niedrig potenzierte Einzelmittel für bestimmte Indikationen in einem Arzneimittel gemischt, spricht man von „Komplexhomöopathie“. Die Verordnung dieser Komplexmittel erfolgt wie in der konventionellen Behandlung nach der Krankheitsdiagnose und nicht nach dem Hahnemannschen Ähnlichkeitsprinzip der klassischen Homöopathie. Die Herstellung homöopathischer Mittel erfolgt nach den Vorschriften des Homöopathischen Arzneibuchs (HAB).

Für die Leitlinie wurden insgesamt sechs randomisiert kontrollierte Studien gefunden, die die Wirksamkeit von Homöopathie in der Krebsbehandlung untersuchten [98], [99], [100], [101], [102]. Zwischen den Studien bestand eine sehr hohe Heterogenität hinsichtlich der betrachteten homöopathischen Intervention (z.B. klassische Homöopathie oder Komplexhomöopathie). In den meisten Studien wurden ausschließlich Patientinnen mit Brustkrebs betrachtet und der häufigste primäre Endpunkt war der Einfluss von Homöopathie auf die Toxizität der Tumorbehandlung.

Die meisten eingeschlossenen Studien, bei denen alle Patienten des Interventionsarms das gleiche homöopathische Präparat oder homöopathische Komplexmittel erhielten, haben starke methodische Defizite (v.a. kleine Fallzahlen, multiples Testen, meistens keine primären Endpunkte und eine schlechte Berichtsqualität). Sie eignen sich nicht zur Grundlage für die Statements und Empfehlungen dieser Leitlinie [98], [99], [100], [101], [102]. Der Vollständigkeit wegen werden sie trotzdem kurz vorgestellt.

In der Aktualisierung der Recherche ab 2018 wurden weitere 4 RCTs gefunden [103], [104], [105], [106]. Keine dieser Studien bietet genug Evidenz oder ausreichende methodische Qualität um sie als Grundlage für Empfehlungen/ Statements heranzuziehen. Insbesondere die Studie von Frass et al. (2020) ist nach aktuellem Stand der Leitlinie (Januar 2023) „under concerns“, da die Echtheit der Daten angezweifelt wird. Somit wird diese Studie im Weiteren nicht berücksichtigt oder beschrieben [104].

#### Klassische Homöopathie – Lebensqualität (zu Empfehlung 4.25)

Frass et al. (2015) untersuchten den Zusammenhang zwischen Homöopathie und einer Verbesserung der Lebensqualität [97]. 373 Krebspatienten mit verschiedenen Karzinomen erhielten zusätzlich zur Chemo- oder Radiotherapie entweder eine individuelle homöopathische Behandlung mit Globuli und Dilutionen oder nur Chemo- oder Radiotherapie. Primäre Endpunkte waren der globale Gesundheitszustand

(erhoben mit der entsprechenden Subskala des European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30 [107]) und das subjektive Wohlbefinden (erhoben mit der visuellen Analogskala). Bei beiden Endpunkten zeigte der Homöopathie-Arm innerhalb von sechs Monaten einen positiveren Verlauf als der Kontrollarm (jeweils Mittelwertunterschied der Veränderung über die Zeit zwischen den beiden Armen: Globaler Gesundheitszustand: 7.7 (95% KI 2.3, 13.0),  $p = 0.005$ ; subjektives Wohlbefinden: 14.7 (95% KI 8.5, 21.0),  $p < 0.001$ ). Bei den sekundären Endpunkten wurden die Ergebnisse der restlichen Skalen des EORTC QLQ-C30 berichtet. Auch hier zeigte sich in den meisten Skalen ein signifikanter Unterschied zugunsten des Homöopathie-Arms (Funktionsskalen: Körperlich: 13.5 (95% KI 8.6, 18.4),  $p < 0.001$ ; beruflich: 8.6 (95% KI 0.4, 16.9),  $p = 0.040$ ; kognitiv: 13.7 (95% KI 7.7, 19.7),  $p < 0.001$ ; sozial: 13.6 (95% KI 6.7, 20.4),  $p < 0.001$ ; emotional: 14.3 (95% KI 8.0, 20.7),  $p < 0.001$ ); Symptomskalen: Fatigue: -18.6 (95% KI -24.7, -12.4),  $p < 0.001$ ; Schmerzen: -17.0 (95% KI -23.8, -10.1),  $p < 0.001$ ; Dyspnoe: -11.9 (95% KI -19.6, -4.3),  $p = 0.002$ ; Schlaflosigkeit: -8.2 (95% KI -15.6, -0.9),  $p = 0.029$ ; Appetitlosigkeit: -9.9 (95% KI -17.1, -2.7),  $p = 0.007$ ; Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö: nicht signifikant).

Einige Verzerrungen am Studiendesign, wie Unterschiede in der Lebensqualität wurden bereits zu Beginn in den Analysen kontrolliert und von den Autoren diskutiert. Davon abgesehen muss man jedoch zwei weitere wichtige Kritikpunkte nennen. Zum einen gab es über die sechs Monate Studiendauer hinweg eine sehr große Dropout-Rate (beim zweiten Follow-up: Homöopathie-Arm: 35%, Kontrollarm: 28%). Die Autoren nannten lediglich Gründe für die 37 Patienten, die direkt nach der Randomisierung ausgeschieden sind (Homöopathie-Arm: 16/210, Kontrollarm: 21/200; z.B. Enttäuschung über die Gruppenzuteilung), aber nicht für die restlichen Dropouts beim ersten oder zweiten Follow-up (Homöopathie-Arm: 57/194, Kontrollarm: 34/179). Zwar wurden in dieser Studie fehlende Werte im Laufe der Studie mit statistischen Verfahren ersetzt (imputiert), was jedoch aufgrund der Menge der fehlenden Werte auch zu Verzerrungen führen kann. Zum anderen ist ein Verzerrungsrisiko, dass der Kontrollarm keine aktive Therapie mit vergleichbarer Kommunikation mit dem Arzt wie der Interventionsarm erhalten und keine Verblindung stattgefunden hat. Vor allem bei einem subjektiven Parameter wie der Lebensqualität kann das einen starken Einfluss haben. Es ist somit nicht ausgeschlossen, dass die positiven Effekte im Homöopathie-Arm dadurch zustande kamen, dass diese Patienten in den ausführlichen Gesprächen (60 Minuten für die Erstanamnese und 2 x 30 Minuten für die Folgeanamnesen) wesentlich mehr Aufmerksamkeit bekommen haben und wussten, dass sie sich im Interventions- und nicht im Kontrollarm befanden. Trotzdem kann aufgrund der stark positiven Ergebnisse dieser Studie der Einsatz von klassischer Homöopathie (Erstanamnese in Kombination mit individueller Mittelverschreibung) zur Verbesserung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten zusätzlich zur Tumortherapie erwogen werden.

#### Weitere Studien, die nicht als Grundlage für Statements und Empfehlungen genutzt wurden

In der Studie von Sorrentino et al. (2017) nahmen 53 Brustkrebspatientinnen einen Tag vor bis vier Tage nach der Operation dreimal täglich entweder das homöopathische Arnika-Präparat (*Arnica montana* 1000K) oder stattdessen Placebos ein [101]. Hinsichtlich des Sekretionsvolumens in die Drainage und der Dauer der Drainage nach der Operation wurden in der Intention-to-treat-Population keine signifikanten Unterschiede gefunden. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Stichprobe, die dem Studienprotokoll entsprach, einige signifikante Unterschiede, die jedoch wegen der

Dropout-Unterschiede zwischen den Armen (Homöopathie-Arm: 12% und Kontrollarm: 26%) möglicherweise verzerrt und deswegen nicht interpretierbar sind. Die beiden Arme unterschieden sich nicht bezüglich selbstberichteten Schmerzes, Blutergüssen, Hämatomen, Schwellungen der Brüste nach der Operation und Toxizität der Tumorbehandlung. Balzarini et al. (2000) konnten bei 61 Brustkrebspatientinnen, die entweder täglich die beiden homöopathischen Einzelpräparate Belladonna und X-ray oder ein Placebo bekamen, keine Unterschiede hinsichtlich Art und Schwere der mit der Radiotherapie assoziierten Hautreaktion während bis 30 Tage nach der Radiotherapie feststellen [98]. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die wenigen sonstigen signifikanten Unterschiede einzelner Messzeitpunkte hinsichtlich Wärmeintensität der Haut zugunsten des Homöopathie-Arms und Anzahl an Ödemen zugunsten des Kontrollarms, auf multiples Testen zurückzuführen sind.

In einer dreiarmigen Studie bei Brustkrebspatientinnen (N = 83) wurde die Wirkung eines homöopathischen Komplexmittels (Hyland's Menopause) im Vergleich zur klassischen Homöopathie und Placebo-Gabe untersucht [99]. Die Autoren fanden keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich ihres primär untersuchten Endpunkts, nämlich Schweregrad und Auftretenshäufigkeit der Hitzewallungen nach der Menopause. Im Gegensatz dazu zeigten die Autoren in Subgruppenanalysen, in der sie Patientinnen mit und ohne Tamoxifen-Behandlung getrennt analysierten, in der Gruppe ohne Tamoxifen signifikante Gruppenunterschiede. Diese sind jedoch wegen der sehr kleinen Stichproben in den Untergruppen (teilweise nur 10 Patientinnen pro Gruppe) nicht interpretierbar. Weiterhin unterschieden sich die Arme kaum hinsichtlich typischer Menopause-Symptome (erhoben mit dem Kupperman Menopausal Index [108]), aber die beiden Homöopathie-Arme berichteten über einen besseren Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustands im Vergleich zum Placebo-Arm (Komplexmittel vs. Placebo:  $p = 0.03$ ; klassische Homöopathie vs. Placebo:  $p = 0.02$ ).

In der doppelt verblindeten Studie von Perol et al. (2012) wurde bei 403 Patientinnen mit Brustkrebs das homöopathische Komplexmittel Cocculine® (nicht in Deutschland registriert) hinsichtlich seiner Wirkung auf Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (erhoben durch den Functional Living Index for Emesis (FLIE) - Fragebogen [109], Patiententagebuch und nach CTCAE) zusätzlich zur standardmäßigen antiemetischen Therapie untersucht [100]. Der Kontrollarm bekam statt Cocculine® Placebo. Sowohl während des ersten, als auch während des zweiten und dritten Chemotherapie-Zyklus wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Cocculine®- und Kontrollarm gefunden. Kritikpunkt dieser Studie ist, dass keine Angaben zu Compliance-Raten gemacht wurden.

Thompson et al. (2005) fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Hitzewallungen mit verschiedenen Messungen der täglichen Aktivität, des allgemeinen Gesundheitszustands, typischer Symptome wie Nachtschweiß und des subjektiven Wohlbefindens zwischen dem Interventionsarm mit individueller homöopathischer Behandlung (Klassischer Homöopathie) (n = 28) und dem Placebo-Arm (n = 25) [102]. Die stärksten Kritikpunkte dieser Studie waren die sehr kleine Stichprobengröße, fehlende Angaben zu wichtigen Patientencharakteristiken und allgemein die schlechte Berichtsqualität.

In der doppelblinden Studie von Lotan et al. (2020) wurden 55 Brustkrebspatientinnen, die sich einer Mastektomie und Rekonstruktion der Brüste unterzogen haben, eingeschlossen [106]. Erhoben wurde der Einfluss von Homöopathie (Arnica montana C30 und Bellis perennis C30) auf die Zeit bis zur Entfernung der Drainage. Die Intervention beinhaltete eine Dosis (entspricht 3 Globuli) Arnica am Morgen der OP,

eine Dosis Arnica und 4-6 Dosen Arnica und Bellis für 24 Stunden nach der OP, 3 Dosen Arnica und Bellis täglich bis 4 Tage nach OP und 3 Dosen Bellis täglich bis die Drainage entfernt wurde. In der Gruppe, die Homöopathie bekam (IG, Patienten n=29, 42 operierte Brüste), konnte die Drainage früher entfernt werden als in der Gruppe mit Placebo (PG, Patienten n=26, 36 operierte Brüste: 11.1 (6.1) Tage vs. 13.5 (6.4) Tage, p=0.05). Die Autoren berichten keine Unterschiede bezüglich Komplikationen oder Schmerzen (erhoben mit der Visual Analogue Scale [VAS] nach der Operation), sowie Qualität der Erholung oder Opioid Einnahme (p=0.057). Für die Vergleiche der Komplikationen, Schmerzen und Qualität der Erholung werden keine p-Werte angegeben. Die Studie hat eine kleine Stichprobe und das entfernte Brustgewicht in der IG ist signifikant geringer als in PG (Gewicht in g: 476 ± 268,7 bzw. 749 ± 349,3 und Implantat-Volumen in cc: 402 ± 115,9 vs. 490 ± 112,2, jeweils), 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 IG zustande kommen.

In der doppelblinden Studie von Heudel et al. (2018) wurden 138 Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie in 2 Gruppen randomisiert [105]. Die Interventionsgruppe (IG, n=65) erhielt über 8 Wochen ein homöopathisches Komplexmittel (BRN-01 (Actheane®)) und die andere Gruppe ein Placebo (PG, n=73). Nach 4 und 8 Wochen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der medianen Veränderungen der Hitzewallungen (Tagebuch; IG: - 2.9; PG: - 2.5 Punkte, p = 0.756; IG: - 3.9; PG: - 3.3 Punkte; p = 0.775) oder der relativen Abnahme (IG: - 17%; PG: - 15%, p = 0.629; IG: -28% vs. PG: -25%; p = 0.773). In beiden Gruppen gingen die Anzahl und Intensität der Hitzewallungen vergleichsweise über die Zeit der Studie zurück (keine p-Werte gegeben). Für Lebensqualität/ Zufriedenheit wurden nach 4 und 8 Wochen keine Gruppenvergleiche durchgeführt. Die Studie zeichnet sich durch ein gutes Studiendesign aus. So wurde die Tabletteneinnahme durch nachträgliches Zählen geprüft und wichtige Störfaktoren erhoben. Jedoch berichten die Autoren die Durchführung einer ITT, obwohl dann zum Endpunkt Hitzewallungen einige Patienten ausgeschlossen wurden, da diese keine Daten ins Tagebuch eingetragen haben (nach 4 Wochen n=6, 8 Wochen n=12). Insgesamt ist die Darstellung der Ergebnisse schwer nachvollziehbar, da viele statistische Werte nicht berichtet werden. Insbesondere die Ergebnisse zur Intensität und Häufigkeit der Hitzewallungen werden sehr oberflächlich beschrieben, ohne getrennte Zahlen pro Gruppe und teilweise ohne p-Werte.

In der doppelblinden Studie von Dolev et al. (2021) wurden 70 Brustkrebspatientinnen nach erfolgter Operation und Chemotherapie in 2 Gruppen randomisiert [103]. Die Interventionsgruppe (IG, n=47) erhielt mehrere homöopathische Mittel zusätzlich zur Radiotherapie (Carcinosinum burnett C30: 1 Globuli täglich jeden Morgen für 3 Wochen; Phosphoricum acidum C30, Radium Bromide C30, X-ray C6 und Cadmium sulphuratum C30: jeden Morgen, Mittag und Abend für 8 Wochen) und die andere Gruppe ein Placebo (PG, n=23) für 5 Wochen. Mit dem Auditory Sustained Attention Test (ASAT) wurden laut Autoren Veränderungen in der Regulation von Emotionen, hier insbesondere Angst und Aufmerksamkeit gemessen. Dieses Messinstrument ist allerdings nicht validiert und dass es tatsächlich diese Konstrukte misst, wird von den Autoren lediglich angenommen. Diese Annahme kann aufgrund aktueller Studien der Autoren jedoch nicht belegt werden. Somit sind die folgenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Bezüglich Angst (Emotionsregulation, Schreckreaktion, Hautleitwert, Augenzwinkern) konnten von Beginn bis 1 Monat nach der Radiotherapie keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden (p-Wert nur für 1 Monat nach

Radiotherapie, Augenzwinkern:  $p < 0.058$  (nicht signifikant), keine weiteren p-Werte gegeben). In Hinsicht auf Aufmerksamkeit (Hemmungsamplituden der Schreckreaktion) konnten innerhalb der Behandlungszeit (5 Wochen) keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden (kein p-Wert gegeben). Jedoch zeigten sich bessere Werte in der IG im Vergleich zur PG 1 Monat nach der Behandlung (Gruppenunterschied  $p < 0.035$ , insgesamt unterschiedliche Verläufe über die Zeit: Intervention  $\times$  Zeit Interaktion ( $F [3, 141] = 2.776, [p < .044]$ )). Die Autoren erläutern, dass sich die IG, nach Verschlechterung der Werte aufgrund der Radiotherapie, wieder zu seinen Ausgangswerten hin verbessert und die PG sich weiter verschlechtert. Anhand der Grafik ist allerdings zu erkennen, dass sich die IG während der Radiotherapie kaum verändert und die PG sogar leicht bessere Werte zeigt als die IG. Zum Ende der Studie zeigt die PG dann eine drastische Verschlechterung, während die IG sogar bessere Werte zeigt als zu Beginn. Die Erklärung der Autoren ist somit nicht konsistent mit den Darstellungen der Ergebnisse. Die Studie zeichnet sich insgesamt durch ein gutes Studiendesign aus, jedoch wurde die Tatsache, dass viele Patienten während der Behandlung noch zusätzlich Cannabis (IG 15.8% und PG 5.3%), Antidepressiva (IG 15.8% und PG 5.3%) oder Antihypertensiva (IG 15.8% und PG 5.3%) zu sich nahmen nicht in der Analyse berücksichtigt, obwohl diese Medikamente deutlichen Einfluss auf die Emotions- und Aufmerksamkeitsregulation haben können. Zudem fand keine Intention-to-Treat (ITT) Analyse statt (Drop-Out IG  $n=9$ , PG  $n=4$ ) und die Analyse des Augenzwinkerns im Rahmen der Erhebung von Angst wurde post-hoc beschlossen. Insgesamt sind die Ergebnisse schwer nachvollziehbar, da diese nur in Grafiken dargestellt werden. Es werden keine statistischen Werte (wie Mittelwerte oder p-Werte) gegeben, wodurch die Transparenz der Daten eingeschränkt ist.

#### Nebenwirkungen

In den meisten eingeschlossenen Studien gab es entweder keine Angaben zu Nebenwirkungen [98], [97], oder laut Autoren wurden keine Nebenwirkungen der homöopathischen Behandlung berichtet [99], [100], [101], [103], [104], [105], [106]. In der Studie von Thompson et al. (2005) berichteten ungefähr ein Viertel der Patienten Nebenwirkungen, aber es gibt keine Angaben darüber welche und ob diese auf die homöopathische Behandlung zurückgehen [102].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Homöopathie wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 4.5 Klassische Naturheilverfahren

Zu den klassischen Naturheilverfahren gehören die sogenannten „fünf Säulen“ Phytotherapie, Hydrotherapie, Ernährungstherapie, Bewegungstherapie und Ordnungstherapie. Jeder dieser Therapien ist als solche jedoch auch eine eigenständige Therapieform und nicht nur Teil der Naturheilkunde. Hier gibt es gemeinsame Schnittmengen zwischen Bewegungstherapie und Sportmedizin oder Ordnungstherapie und Mind Body Medizin.

In der Praxis werden häufig jedem Patienten individuell einige Methoden der fünf Säulen verordnet. Die Themen Phytotherapie, Ernährung und Sport/Bewegungstherapie finden Sie in den folgenden Kapiteln: [Kapitel 7.19](#), [Kapitel 7.1](#) und [Kapitel 5.7](#).

Die Hydrotherapie wendet Wasser in allen Aggregatzuständen an. Das am häufigsten verwendete Merkmal von Wasser, das hauptsächlich in der Hydrotherapie verwendet wird, ist die Temperatur. Kaltes Wasser bewirkt eine Zentralisierung des Blutkreislaufs, um eine ausreichende Durchblutung lebenswichtiger Organe durch vorübergehende periphere Vasokonstriktion und anschließende Vasodilatation sicherzustellen. Dies stimuliert die Durchblutung und hilft, Lymphödeme zu lindern oder chronische Wunden zu heilen. Aus diesem Grund kann kaltes Wasser analgetische und antiphlogistische Wirkungen haben. Warmes Wasser erweitert die Blutgefäße und hilft, Krämpfe zu lindern oder die Muskeln zu entspannen. Außerdem senkt die Hydrotherapie wirksam den Bluthochdruck und lindert chronische Rückenschmerzen. Beispiele für den Einsatz der Hydrotherapie sind Kneipp-Wasserbäder oder Saunen.

Die Balneotherapie ist eine Form der körperlichen Behandlung mit speziellen Bädern im Rahmen einer Behandlung. Es wird häufig zur Linderung von chronischen Schmerzen eingesetzt, die ein häufiges Symptom für verschiedene Krankheiten wie rheumatoide Arthritis oder Fibromyalgie sind. In diesem Konzeptfall wird spezielles Wasser verwendet, angereichert mit z.B. Iodid oder Kohlensäure. Darüber hinaus enthält die Balneotherapie andere Badeformen wie Schlamm- oder Moorbäder und wird häufig in Spas zur Linderung von allgemeinen chronischen Schmerzen oder psychischen Beschwerden eingesetzt.

In Abgrenzung zur Hydro- und Balneotherapie gibt es noch die Aquatherapie. Diese verwendeten Wasserübungen, die meist in Gruppen mit einem Therapeuten in einem Therapiepool durchgeführt werden. Das Spektrum der Übungstechniken ist sehr weit verbreitet und kann Übungen zur Verbesserung von Dehnung, Körperkraft oder Bewegung enthalten. Bei diesem Therapiekonzept werden der hydrostatische Wasserdruck und der Auftrieb genutzt, was bei Personen mit Schmerzen des Bewegungsapparates, orthopädischen Beschwerden oder neurologischen Störungen hilfreich sein kann. In der vorliegenden Leitlinie wurde die Aquatherapie als eine Form von Sport/ Bewegung betrachtet und daher nicht separat recherchiert.

### Übersicht zur Recherche

Es wurden keine RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten gefunden, die alle Säulen bei onkologischen Erkrankungen behandelt und damit die klassischen Naturheilverfahren als ganzes System untersucht haben.

Zur Ordnungstherapie sowie zur Hydro- und Balneotherapie bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen wurde ebenso eine de-novo Recherche durchgeführt, jedoch konnten keine systematischen Übersichtsarbeiten oder RCTs auf den Datenbanken gefunden werden.

Der zusätzliche Einsatz von pflegerischen Maßnahmen zu klassischen Naturheilverfahren wird als integrative Pflege bezeichnet. In dieser integrativen Pflege helfen die Co-Therapeuten in der Heranführung an naturheilkundliche Behandlungsmethoden, begleiten bei Selbsterfahrungen und betreuen Anwendungen. Eine besondere Rolle spielt aber vor allem die Zuwendung der Co-Therapeuten und die dabei eingeschlossene Nähe und Berührung bei der Pflege, welche ein Geborgenheitsgefühl vermitteln soll (für Multimodale und Integrative Verfahren siehe [Kapitel 6.3](#)).

Eine Umfrage von Stellhorn (2009) mit 63 Gesundheits-/Krankenpfleger und Pflegekräften zeigte eine generelle positive Einstellung der Beteiligten in der Anwendung von komplementären Verfahren, insbesondere im Bereich der Körperpflege der Patienten [110]. Auch die Patienten zeigten eine mittlere Akzeptanz, die dabei die Akzeptanz von Ärzten überschritt. Die am häufigsten angewendeten komplementären Verfahren waren Homöopathie (30%), die Aromapflege (28,7%) sowie die Phytotherapie (15,3%). Es wurden allerdings auch mögliche Probleme berichtet. Unter Anderem fehlende Ressourcen (Zeit, Raum, Material, Personal) sowie Finanzierungsproblem, sowie mangelnde oder gar fehlende Akzeptanz und Vorurteile von ärztlicher Seite, aber auch von anderen Pflegekräften.

Insgesamt kommt komplementäre Pflege zumeist in palliativen Situationen zum Einsatz.



### 4.5.1 Hydro-/ Balneotherapie

4.28	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit für das medizinische System „klassische Naturheilverfahren“ unter Berücksichtigung aller 5 Säulen (Phytotherapie, Hydrotherapie, Ernährungstherapie, Ordnungstherapie, Bewegungstherapie) zur Mortalität, krankheits- und-therapieassoziierte Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung des medizinischen Systems „klassische Naturheilverfahren“ gegeben werden.	
	Konsens	

4.29	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Beurteilung der Wirksamkeit der alleinigen Anwendung von Hydro- oder Balneotherapie auf die Mortalität, krankheits- und-therapieassoziierte Morbidität oder Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine alleinige Anwendung von Hydro- oder Balneotherapie gegeben werden.	
	Konsens	

Die Hydrotherapie (auch Wasserheilkunde) ist Teil der „klassischen“ Naturheilverfahren. Ziel der Therapie ist es, Krankheiten oder Symptome, insbesondere Schmerzen durch Rheuma oder Verbrennungen durch den Gebrauch von Wasser zu lindern und/oder zu heilen. Angewendet wird diese Therapie als Teil der Physiotherapie. Das Wasser kann prinzipiell in allen drei Aggregatzuständen genutzt werden. Besonders häufig wird jedoch die Temperatur des Wassers eingesetzt, um Anwendungen mit warmem und kaltem Wasser durchzuführen. Durch das kalte Wasser kommt es zur temporären Vasokonstriktion mit anschließender Vasodilatation wodurch die Durchblutung gefördert wird. Zudem wird angenommen, dass kaltes Wasser eine analgetische (schmerzlindernde) und antiphlogistische (entzündungshemmende) Wirkung bei akuten Entzündungsprozessen hat. Warmes Wasser führt hingegen zur direkten Dilatation der Blutgefäße. Darüber hinaus soll die Hydrotherapie Einfluss auf die Skelettmuskulatur und die Haut haben.

Die Balneotherapie (auch Bädertherapie) zählt zu den kurortspezifischen Therapien und ist eine Disziplin der physikalischen Therapien (Balneologie). Sie umfasst insbesondere die Nutzung von Bädern, in denen unterschiedliche Stoffe in höherem Gehalt gelöst sind. Die Inhaltsstoffe wie Jod, Schwefel, Magnesium, Eisen, Kohlendioxid, Kohlensäure oder radioaktive Stoffe sollen über die Haut und Schleimhäute aufgenommen werden. Auch das Baden in Heil- und Salzwasser, Schlamm, Moor, Torf oder Algen sowie



Trinkkuren und Inhalationen können Teil der Balneotherapie sein. Diese Therapieform wird bspw. zur Rehabilitation, bei chronischen Leiden oder psychischen Belastungen angewendet.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Klassische Naturheilverfahren wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 5 Manipulative Körpertherapien

Dieses Kapitel umfasst verschiedene passive Therapieformen, die das Gewebe des Bewegungsapparates beeinflussen sollen. Je nach Verfahren soll diese Wirkung über spezielle Handgriffe (Osteopathie, Chirotherapie, Fußreflexzonenmassage, klassische Massage) bzw. mit oder ohne Berührung (Reiki, Therapeutic Touch, Healing Touch, Polarity, Tuina, Shiatsu) erreicht werden.

Bis zum Erscheinen der Leitlinie „Sport- und Bewegungstherapie“ wurden in diese Leitlinie ausgewählte Formen der Sport- und Bewegungstherapie eingeschlossen. Zusätzlich wurde Hyperthermie in dieses Kapitel aufgenommen, obwohl dies keine Manipulative Körpertherapie ist.

### 5.1 Bioenergiefeldtherapien

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review, sowie 16 RCTs zur Wirksamkeit von Bioenergiefeld-Therapien vor. Die Studienlage gibt Hinweis, dass die Wirkung von Bioenergiefeld-Therapien auf Lebensqualität <sup>1</sup> und Angst <sup>**</sup> /Depressivität <sup>**2</sup> nicht über den Placebo Effekt bzw. aufmerksamkeitsbasierte Effekte hinausgeht. Bioenergiefeld-Therapien sollten nicht zur Beeinflussung der genannten Endpunkte empfohlen werden.  *Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32)  **Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40)	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[111]</a> , <a href="#">[112]</a> , <a href="#">[113]</a> , <a href="#">[114]</a> , <a href="#">[115]</a> , <a href="#">[116]</a> , <a href="#">[117]</a> , <a href="#">[118]</a> , <a href="#">[119]</a> , <a href="#">[120]</a> , <a href="#">[121]</a> , <a href="#">[122]</a> , <a href="#">[123]</a> , <a href="#">[124]</a> , <a href="#">[125]</a> , <a href="#">[126]</a> , <a href="#">[127]</a>	
	Konsens	

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review, sowie 7 RCTs zur Wirksamkeit von Bioenergiefeld-Therapien vor. Die Studienlage gibt Hinweis, dass die Wirkung von Bioenergiefeld-Therapien auf Fatigue nicht über den Placebo Effekt bzw. aufmerksamkeitsbasierte Effekte hinausgeht. Bioenergiefeld-Therapien sollten nicht zur Beeinflussung des genannten Endpunktes empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[111]</a> , <a href="#">[117]</a> , <a href="#">[119]</a> , <a href="#">[120]</a> , <a href="#">[123]</a> , <a href="#">[124]</a> , <a href="#">[128]</a> , <a href="#">[129]</a>	
	Konsens	

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review, sowie 10 RCTs zur Wirksamkeit von Bioenergiefeld-Therapien vor. Die Studienlage gibt Hinweis, dass die Wirkung von Bioenergiefeld-Therapien auf Schmerz nicht über den Placebo Effekt bzw. aufmerksamkeitsbasierte Effekte hinausgeht. Bioenergiefeld-Therapien sollten nicht zur Beeinflussung des genannten Endpunktes empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[111]</a> , <a href="#">[115]</a> , <a href="#">[121]</a> , <a href="#">[122]</a> , <a href="#">[124]</a> , <a href="#">[128]</a> , <a href="#">[129]</a> , <a href="#">[125]</a> , <a href="#">[126]</a> , <a href="#">[130]</a> , <a href="#">[131]</a>	
	Konsens	

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus einem systematischen Review, sowie 2 RCTs (eine RCT besteht aus 3 Publikationen) zur Wirksamkeit von Bioenergiefeld-Therapien vor. Die Studienlage gibt Hinweis, dass die Wirkung von Bioenergiefeld-Therapien auf Übelkeit nicht über den Placebo Effekt bzw. aufmerksamkeitsbasierte Effekte hinausgeht. Bioenergiefeld-Therapien sollten nicht zur Beeinflussung des genannten Endpunktes empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[111]</a> , <a href="#">[129]</a> , <a href="#">[132]</a> , <a href="#">[133]</a> , <a href="#">[134]</a>	
	Konsens	

Unter Reiki versteht man eine aus Japan stammende Form der Energieheilung, bei der mit speziellen Berührungen durch entsprechend ausgebildete Behandler gearbeitet wird. Durch Auflegen der Hände oder das Senden von „Energie“ aus der Ferne sollen Kräfte des Reiki-Praktizierenden auf den Patienten übertragen werden und zu dessen Stärkung dienen. Besonders groß ist bei diesem Verfahren die psychologische Wirkung, da der Therapeut dem Patienten Empathie entgegenbringt und sich Zeit für ihn nimmt. Wissenschaftliche Kenntnisse finden keine Übereinstimmung mit den grundlegenden Konzepten von Reiki. Auch Therapeutic Touch („heilende Berührung“) gehört zur sogenannten Energieheilung und beschreibt eine Art des Hände-Auflegens durch einen Therapeuten. Dabei wird der Patient mit oder ohne direkten Kontakt der Hände behandelt. Es geht darum, die individuelle Energie des Behandelten zu leiten und zu formen, indem der Therapeut mit dessen Energiefeldern arbeitet. Dabei wird sich darauf fokussiert, die Energie der Person auszubalancieren und den Körper so zu stimulieren, dass er seine eigenen natürlichen Heilungskräfte aktiviert. Healing Touch beruht auf der Annahme menschlicher Energiefelder, die in ständiger Interaktion untereinander und ihrer Umwelt stehen. Bei der Healing Touch Therapie versucht der Therapeut deshalb in eine Beziehung mit den Energiezentren des Patienten zu treten, um das Energiesystem wieder in ein Gleichgewicht zu bringen. Dazu nutzt er sanfte Berührungen der Hände. Bei der Polarity-Therapie handelt es sich um eine

Therapieform, die energie- und körperorientiert vorgeht und sich als ganzheitlich versteht, da sie Körper, Geist und Seele verbinden möchte. Die Polarity-Therapie beruht auf dem Grundsatz der Polaritäten, d.h. Energien, die sich zwischen zwei gegensätzlichen Polen bewegen. Ziel ist es, dass die Energien ungehindert fließen können, damit Krankheiten oder Probleme gelöst werden können. Dazu nutzen Therapeuten eine Vielzahl von unterschiedlichen Methoden.

Insgesamt wurden jeweils 7 randomisiert-kontrollierte Studien zu den Themen Reiki [112], [113], [114], [115], [122], [127], [124], und Therapeutic Touch [125], [132], [133], [126], [135], [130], [134], gefunden. Zwei randomisiert-kontrollierte Studien befassten sich mit dem Thema Healing Touch [117], [119]. Zum Thema Polarity-Therapie fanden sich ebenfalls zwei randomisiert-kontrollierte Studie [120], [123]. Außerdem wurde ein systematisches Review ausgewertet [111], das zwei Studien zum Thema Therapeutic Touch [128], [118], eine Studie zum Thema Reiki [121], und zwei Studien zum Thema Healing Touch einschloss [116], [129].

### 5.1.1 Reiki

#### Lebensqualität, Komfort, Wohlbefinden sowie Achtsamkeit (zu Empfehlung 5.1)

Die Auswirkungen von Reiki auf die Lebensqualität, Komfort, Wohlbefinden und Achtsamkeit wurde in sechs randomisiert kontrollierten Studien untersucht [112], [113], [114], [115], [122], [124], von denen fünf Lebensqualität als primären Endpunkt betrachteten [112], [113], [115], [122], [124]. Die Studie von Catlin et al. (2011) untersuchte als primäre Endpunkte Komfort und Wohlbefinden, was auch in die Kategorie Lebensqualität eingeordnet werden kann [114]. Die Studie von Clark et al. (2012) untersuchte zusätzlich als primären Endpunkt Achtsamkeit als eine Komponente des generellen Wohlbefindens [115].

In der Publikation von Alarcão et al. (2016) in der eine Stichprobe von Blutkrebspatienten (n = 116) über 4 Wochen betrachtet wurde, gab es zwischen dem Reiki-Arm und dem Placebo-Arm signifikante Unterschiede der Mittelwerte mit besseren Werten im Reiki-Arm hinsichtlich der physischen Domäne der Lebensqualität (Reiki: M = 57.883 [SD = 15.6630], Placebo: M = 48.812 [SD = 13.5902], p = 0.015), der sozialen Domäne der Lebensqualität (Reiki: M = 74.571 [SD = 17.1338], Placebo: M = 62.107 [SD = 16.9941], p = 0.0005), der Umgebungsdomäne der Lebensqualität (Reiki: M = 64.186 [SD = 12.3396], Placebo: M = 57.890 [SD = 12.9719], p = 0.0075) und dem Ergebnis für jede Domäne (Reiki: M = 58.405 [SD = 20.8624], Placebo M = 50.298 [SD = 21.1138], p = 0.035). Nur bei der psychischen Domäne der Lebensqualität fanden sich in Bezug auf die Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede (Reiki: M = 53.234 [SD = 10.7552], Placebo: M = 52.076 [SD = 7.8251], p = 0.186) [112].

Die Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass die Reiki Therapie die Lebensqualität im Vergleich zur Placebo Therapie verbessert. Allerdings konnten die Therapeuten nicht verblindet werden und auch die Verblindung der Patienten ist als fragwürdig anzusehen. Zudem kann nicht aufgrund der fehlenden Erhebung wichtiger demographischer Daten nicht von einer vollständigen Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden und auch die Zuteilung in die einzelnen Gruppen erscheint nicht völlig zufällig. Hierbei wurden Probanden mit schlechter Prognose der Interventionsgruppe zugeteilt. Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt und wirkt nicht valide.

Analog dazu fanden sich in der Studie von Beard et al. (2011) mit einer Stichprobe von Prostatakrebspatienten (n= 54), die sich einer externen Strahlentherapie unterzogen und über 12 Wochen nach Bestrahlung betrachtet wurden, zwischen dem Reiki-Arm, Vergleichsarm (Relaxation Response Therapy [RRT]/Kognitive Restrukturierung [CR]) und dem Kontrollarm signifikante Unterschiede in einer der vier Subskalen des zur Erhebung der Lebensqualität verwendeten Fragebogens zugunsten des Vergleichsarm (Emotionales Wohlbefinden: Vergleich zu Reiki-Arm,  $p = 0.02$ ; Vergleich zu Kontrollarm,  $p = 0.01$ ) [113]. In den anderen drei Subskalen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen. Als Einschränkung muss erwähnt werden, dass die Reiki Gruppe zweimal wöchentlich eine Intervention erhielt, wohingegen die Vergleichsgruppe nur einmal in der Woche eine Intervention bekam. Insgesamt wird durch das offene Studiendesign die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt.

In der Studie von Catlin et al. (2011) in der eine Stichprobe von I.V. Chemotherapiepatienten (n = 189) unmittelbar vor und nach einer Chemotherapie betrachtet wurde, gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse in Bezug auf Komfort zugunsten des Reiki- und Placebo-Arms im Vergleich zum Kontrollarm ( $p = 0.0197$ ;  $p = 0.002$ ) [114]. Beim Vergleich des Reiki- und Placebo-Arms fanden sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.8435$ ). In Bezug auf Wohlbefinden gab es ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten des Reiki- und Placebo-Arms im Vergleich zum Kontrollarm ( $p = 0.0051$ ;  $p = 0.005$ ). Beim Vergleich des Reiki- und Placebo-Arms fanden sich erneut keine Unterschiede zwischen Reiki- und Placebo-Arm ( $p = 0.7453$ ). Zusätzlich wurden als sekundäre Endpunkte einzelne Komponenten (physisch, psychisch) der primären Endpunkte betrachtet. Beim physischen Komfort fanden sich in Bezug auf die Mittelwertdifferenz innerhalb eines Arms signifikante Unterschiede zugunsten des Placebo-Arms (MD = 3.31) im Vergleich zum Kontrollarm (MD = 1.68,  $p < 0.05$ ). Auch beim psychischen Komfort fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten des Reiki- (MD = 3.96) und Placebo-Arms (MD = 3.95) im Vergleich zum Kontrollarm (MD = 1.36,  $p < 0.05$ ). Im Gegensatz dazu gab es beim physischen Wohlbefinden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Veränderungen der einzelnen Arme (MD [Reiki] = 1.77, MD [Placebo] = 0.97, MD [Kontrolle] = 0.12). Im Punkt psychisches Wohlbefinden gab es signifikante Unterschiede zwischen den Veränderungen der Arme zugunsten des Reiki- (MD = 6.88) und Placebo-Arms (MD = 6.34) im Vergleich zum Kontrollarm (MD = 2.6,  $p < 0.05$ ). Da insgesamt keine Unterschiede zwischen den Reiki-Gruppen gefunden wurden, können die besseren Werte im Vergleich zur einfachen Kontrollgruppe höchstwahrscheinlich auf Aufmerksamkeits- bzw. Erwartungseffekte zurückgeführt werden.

In der Studie von Orsak et al. (2015) in der eine Stichprobe von Brustkrebspatienten (n = 36) betrachtet wurde, beschrieben die Autoren signifikant unterschiedliche Entwicklungen über die Zeit von vier Chemotherapiezyklen zwischen dem Reiki-Arm, Vergleichsarm (Begleiter) und Kontrollarm hinsichtlich der Lebensqualität ( $p < 0.001$ ) [122]. Es wurden jedoch keine signifikanten Veränderungen innerhalb der einzelnen Arme festgestellt. Sowohl im Reiki- als auch im Vergleichsarm verbesserten sich die Werte über den Studienzeitraum, jedoch war im Kontrollarm dies nicht der Fall. Erstaunlicherweise waren die Werte des Vergleichsarm über den Studienzeitraum besser als die des Reiki-Arms (Mittelwerte [Standardabweichung] bei Baseline, nach Chemotherapie 4; Reiki: 103.36 [0.05], 105.53 [0.06]; Begleiter: 110.72 [0.06], 114.48 [0.07]; Kontrolle: 99.67 [0.06], 98.79 [0.06]). Insgesamt ist in der Studie die Auswertung der Ergebnisse nicht ganz schlüssig: So wurden teilweise weniger oder sogar mehr Probanden ausgewertet, als eigentlich in den Studiengruppe vorhanden waren. Auch muss hier von einem offenen Studiendesign ausgegangen werden.

Die Crossover-Studie von Tsang et al. (2007) untersuchte Patienten mit verschiedenen Krebsarten (n = 16) über mehrere Wochen [124]. Dabei wurde Lebensqualität mit einem Fragebogen erhoben. Es zeigten sich in Bezug auf die Veränderung der Werte über den Studienzeitraum signifikante Unterschiede zugunsten des Reiki Arms (MD = 8.49) im Vergleich zum Vergleichsarm (MD = 1.58, p = 0.04). Durch das offene Design der Studie, das Fehlen einer Placebogruppe und die geringe Teilnehmerzahl, erscheint das Ergebnis wenig aussagekräftig, vor allem da Aufmerksamkeits- und Erwartungseffekte wahrscheinlich sind.

Einzig bei der Studie von Clark et al. (2012), die Krebspatienten mit Polyneuropathie (n = 36) über 6 Wochen untersuchte, fand sich kein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität bei dem Reiki-, Yoga-, Meditations- oder Kontrollarm (Mittelwert Pretest [SD], Mittelwert Posttest [SD], p-Wert; Reiki: 98.17 [21.04], 105.80 [21.47], p = 0.081; Yoga: 112.10 [18.90], 116.80 [11.46], p = 0.525; Meditation: 106.50 [8.22], 107.30 [17.58], p = 0.935; Kontrolle: 110.31 [17.04], 110.17 [20.25], p = 0.948) [115]. Zusätzlich untersuchte diese Studie die Auswirkungen der Interventionen auf Achtsamkeit. Auch hier fand sich kein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität bei dem Reiki- (3.39 [0.770], 3.48 [0.950], p = 0.479), Yoga- (4.02 [1.150], 4.04 [0.971], p = 0.938), Meditations- (4.62 [0.626], 4.73 [0.812], p = 0.702) oder Kontrollarm (4.10 [0.685], 3.96 [0.760], p = 0.583). Auch hierbei handelte es sich um ein offenes Studiendesign. Außerdem sind die Vergleichsgruppen ungünstig gewählt, da hier die Patienten die Therapien zusätzlich selbstständig zuhause durchführen konnten, was bei Reiki nicht der Fall war. Dadurch ist die Studie in einigen Aspekten nicht mit den anderen hier aufgeführten Studien vergleichbar.

Der Endpunkt Lebensqualität wurde auch innerhalb des systematischen Reviews von Agdal et al. (2011) betrachtet [111]. Es wurden 5 Studien aus dem Review in diese Empfehlung eingeschlossen, davon haben 3 Studien den Endpunkt Lebensqualität erfasst, allerdings nutzte nur eine Reiki als Intervention. Diese Studie fand einen Effekt der Intervention (signifikant bessere Werte im Vergleich zu passiver Kontrollgruppe, psychologische Subskala). Die Studie von Olson et al. (2003) wies laut Review insgesamt eine geringe Studienqualität auf [121].

Insgesamt liefern nur die Studien von Alarcão et al. (2016) [112], Tsang et al. (2007) [124] sowie Olsen et al. (2003) [121], Hinweise darauf, dass Reiki Therapie den Vergleichs- bzw. Placebo Therapien in Bezug auf Lebensqualitätsverbesserung überlegen ist. Hierbei ist erste Studie von schlechter Qualität und die Validität der Ergebnisse muss in Frage gestellt werden. Die zweite und dritte Studie zeigen nur eine Überlegenheit über eine passive Vergleichsgruppe wodurch hier eine Besserung der Lebensqualität durch Aufmerksamkeits- oder Erwartungseffekte nicht auszuschließen ist.

Alle anderen Studien konnten keine Überlegenheit von Reiki feststellen, wobei oftmals die Vergleichstherapien sogar bessere Ergebnisse lieferten als Reiki [113], [122]. Verglichen mit der Kontrollgruppe, die nur Standardtherapien erhielt, zeigten sowohl Reiki als auch die Vergleichstherapien fast in allen Studien bessere Ergebnisse [114]. Nur die Studie von Clark et al. (2012) fand hier keine Unterschiede [115]. Insgesamt weist die Studienlage darauf hin, dass Reiki in Bezug auf Lebensqualität keinen Mehrwert verglichen mit den oben beschriebenen Vergleichs- und Placebo Therapien liefert. Verglichen mit der Standardtherapie zeigten jedoch sowohl Reiki als auch Vergleichs- und Placebo Therapien bessere Ergebnisse. Diese Effekte können wahrscheinlich auf Aufmerksamkeits- oder Erwartungseffekte zurückgeführt werden.

Angst, Depressivität, Psychische Belastung, Stimmungsschwankungen sowie Fatigue (zu Empfehlung 5.1 & 5.2)

Die Auswirkungen von Reiki auf Angst, Depressivität, Psychische Belastung sowie Stimmungsschwankungen wurden in fünf randomisiert kontrollierten Studien untersucht [113], [115], [122], [127], [124], von denen zwei Angst und Depressivität als primären Endpunkt betrachteten [113], [127]. Die Studie von Clark et al. (2012) [115], untersuchte als primären Endpunkt Psychische Belastung. Orsak et al. (2015) [122], betrachteten als primären Endpunkt Stimmungsschwankungen. Die Crossover-Studie von Tsang et al. (2007) [124], untersuchte als primäre Endpunkte Fatigue sowie Angst.

In der Publikation von Beard et al. (2011) in der eine Stichprobe von Prostatakrebspatienten (n= 54), die sich einer externen Strahlentherapie unterzogen, über 12 Wochen nach Bestrahlung betrachtet wurden, fanden sich zwischen dem Reiki-Arm, Vergleichsarm (Relaxation Response Therapy [RRT]/Kognitive Restrukturierung [CR]) und dem Kontrollarm keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen in Bezug auf Angst und Depressivität [113]. In einer Subgruppenanalyse wurden nur die Werte der zu Beginn der Studie als ängstlich eingestuft Patienten untersucht. Dabei zeigte sich, dass sich innerhalb der Vergleichsgruppe eine signifikante Verbesserung ergab (M = 51 zu M = 30, p = 0.02). In der Reiki- (M = 49 zu M = 40, p = 0.10) und Kontrollgruppe (M = 49 zu M = 45, p = 0.19) zeigten sich ebenfalls Verbesserungen, die aber nicht signifikant waren. Eine zweite Subgruppenanalyse betrachtete den Effekt der Interventionen auf zu Studienbeginn als depressiv eingestufte Patienten. Dabei zeigten sich signifikante Verbesserungen in allen Armen (p = 0.05). Es sollte erwähnt werden, dass die Reiki Gruppe zweimal wöchentlich eine Intervention erhielt, wohingegen die Vergleichsgruppe nur einmal in der Woche eine Intervention bekam. Insgesamt wird durch das offene Studiendesign die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt.

In der Studie von Clark et al. (2012), die Krebspatienten mit Polyneuropathie (n = 36) über 6 Wochen untersuchte, fand sich kein signifikanter Effekt in Bezug auf Psychische Belastung mit den Subskalen Somatisierung, Depressivität und Angst in allen Armen [115]. Im Reiki- und Yoga-Arm gab es eine Verbesserung, die aber nicht signifikant war (p = 0.474; p = 0.215). Eine nicht signifikante Verschlechterung war hingegen im Meditations- und Kontrollarm zu finden (p = 0.16; p = 0.903). Auch hierbei handelte es sich um ein offenes Studiendesign. Außerdem sind die Vergleichsgruppen ungünstig gewählt, da hier die Patienten die Therapien zusätzlich zuhause selbstständig durchführen konnten, was bei Reiki nicht der Fall war.

Bei Orsak et al. (2015), in der eine Stichprobe von Brustkrebspatienten (n = 36) über 4 Chemotherapiezyklen betrachtet wurde, ergaben sich innerhalb der Arme keine signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung von Stimmungsschwankungen [122]. Darunter fielen die Subskalen Angst, Depressivität, Zorn, Kraft, Müdigkeit und Verwirrung. Bei der Betrachtung der Gesamtpunktzahl des Fragebogens für Stimmungsschwankungen fanden sich signifikant unterschiedliche Veränderungen der Gruppen über die Zeit (Interaktion Gruppe x Zeit; p < 0.001), wobei die Autoren beschreiben, dass die Begleiter Gruppe bessere Werte (M = 47.28 zu M = 22.26) als die Reiki Gruppe (M = 38.28 zu M = 29.46) aufwies und die Reiki Gruppe wiederum bessere im Vergleich zur Kontrollgruppe (M = 52.78 zu M = 43.84). Die Verbesserung der Stimmungsschwankungen innerhalb der Gruppen war jedoch nicht signifikant. Ebenfalls signifikant unterschiedliche Veränderungen der Gruppen über die Zeit (Interaktion Gruppe x Zeit; p < 0.001) fanden sich für die Subskala Verwirrung, wobei



diesmal laut Autoren ebenfalls die Begleiter Gruppe ( $M = 5.17$  zu  $M = 1.76$ ) bessere Werte als die Reiki Gruppe aufwies und die Reiki Gruppe ( $M = 4.06$  zu  $M = 2.25$ ) bessere als die Kontrollgruppe ( $M = 4.97$  zu  $M = 4.26$ ). Auch hier war die Verbesserung der Verwirrung innerhalb der Gruppen nicht signifikant. Erneut fanden sich signifikant unterschiedliche Veränderungen der Gruppen über die Zeit (Interaktion Gruppe x Zeit;  $p < 0.001$ ) für die Subskala Kraft, wobei laut Autoren die Reiki Gruppe ( $M = 7.59$  zu  $M = 3.60$ ) im Vergleich zur Begleiter- ( $M = 10.54$  zu  $M = 9.62$ ) und Kontrollgruppe ( $M = 7.31$  zu  $M = 5.71$ ) die schlechtesten Werte am Ende der Studie aufwies. Die Verschlechterung der Kraft innerhalb der Gruppen war jedoch wieder nicht signifikant. Keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen der Gruppen über die Zeit (Interaktion Gruppe x Zeit) fanden sich in den Subskalen Angst, Depressivität, Zorn, Fatigue. Außerdem untersuchte die Studie die kurzfristigen Effekte auf Stimmungskomponenten. Hierzu wurden die Unterschiede bei den Stimmungswerten vor der letzten Chemotherapie der Patienten und unmittelbar nach dieser verglichen. Dabei fanden sich für Angst, Depressivität, Ärger, Verwirrung, Kraft und Gesamtpunktzahl des Fragebogens für Stimmungsschwankungen keine signifikant unterschiedliche Veränderungen der Gruppen über die Zeit (Interaktion Gruppe x Zeit). Nur für Fatigue fand sich eine signifikant unterschiedliche Veränderung der Gruppen über die Zeit (Interaktion Gruppe x Zeit,  $p < 0.001$ ). Dabei beschrieben die Autoren, dass sich die Werte in der Kontrollgruppe verschlechterten ( $M = 6.57$  zu  $M = 6.66$ ), wohingegen eine Verbesserung der Werte bei der Reiki- ( $M = 6.10$  zu  $M = 5.64$ ) und Begleiter-Gruppe ( $M = 4.12$  zu  $M = 2.63$ ) eintrat. Allerdings waren diese Veränderungen bezüglich Fatigue innerhalb der Gruppen nicht signifikant. Es sollte erwähnt werden, dass die Begleiter Gruppe bereits zu Beginn der Studie über eine bessere Lebensqualität und Stimmung berichtete. Außerdem konnte aufgrund des Studiendesigns keine Verblindung erzielt werden. Die Studie gibt insgesamt Hinweis, dass Reiki eine wirksamere Behandlungsform im Vergleich zur normalen Behandlung allein sein könnte, jedoch nicht im Vergleich zu einem Begleiter.

In der Publikation von Potter (2007), in der eine Stichprobe von Patientinnen eine Woche vor und eine Woche nach einer Brust Biopsie ( $n = 35$ ) betrachtet wurde, fanden sich zwischen dem Reiki-Arm und dem Kontrollarm keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Auswirkungen auf Angst und Depressivität [127]. Allerdings gab es eine signifikante Abnahme der Angstwerte in beiden Armen über den Studienverlauf (STAI  $p = 0.0119$ , HADS  $p = 0.0187$ , HADS Subskala Angst  $p = 0.0011$ ). Der Depressionsfragebogen des Center for Epidemiologic Studies (CES-D) und die Depression-Subskala des HADS zeigten keine signifikanten Veränderungen in beiden Armen ( $p = 0.6200$ ;  $p = 0.7023$ ). Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass es sich bei der Studienpopulation größtenteils um medizinisches Fachpersonal handelte, das bereits mit Biopsien in Kontakt gekommen war. Daher erscheint die Studie insgesamt wenig repräsentativ.

Die Crossover-Studie von Tsang et al. (2007) untersuchte Patienten mit verschiedenen Krebsarten ( $n = 16$ ) über mehrere Wochen [124]. Dabei wurde Fatigue mit zwei unterschiedlichen Fragebögen erhoben. Beim ersten Fragebogen, welcher nach der Intervention zum Einsatz kam, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Reiki- und Vergleichsgruppe ( $p = 0.236$ ). Beim zweiten Fragebogen fanden sich nach jeweils fünf Anwendungen der entsprechenden Therapie signifikant bessere Werte in der Reiki Gruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe ( $M = 1.56$ ,  $M = 3.67$ ,  $p < 0.01$ ). Nach einer sich anschließenden Wash-Out Phase von einer Woche ohne Therapien in beiden Gruppen fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen ( $M = 2.00$ ,  $M = 3.13$ ,  $p = 0.215$ ). Bei der Messung von Angst fand die



Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Durch das offene Design der Studie und die geringe Teilnehmerzahl, erscheinen die Ergebnisse wenig aussagekräftig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine der Studien eine Überlegenheit von Reiki gegenüber den Vergleichstherapien und den Kontrollgruppen bezüglich der Verbesserung von Angst, Depressivität, Psychischer Belastung und Stimmungsschwankungen feststellen konnte. Nur in der Studie von Beard et al. (2011) fand sich innerhalb der Reiki Gruppe eine signifikante Verbesserung von Depressivität bei Patienten, die bereits zu Beginn der Studie als depressiv eingestuft wurden [113]. Jedoch waren sowohl in der Vergleichsgruppe als auch in der Kontrollgruppe dieselben signifikanten Ergebnisse nachweisbar. Bei der Betrachtung der zu Studienbeginn als ängstlich eingestuften Patienten fand sich nur in der Vergleichsgruppe eine signifikante Verbesserung, jedoch nicht in der Reiki Gruppe.

In der Studie von Potter (2007) konnte Reiki eine signifikante Verbesserung der Angstwerte erzielen, war jedoch der Kontrollgruppe nicht überlegen, welcher auch eine Verbesserung zeigte [127]. In Bezug auf Fatigue lieferte in der Studie von Tsang et al. (2007) nur einer der beiden Fragebögen signifikant bessere Werte in der Reiki Gruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe [124]. Diese Unterschiede fanden sich allerdings nur nach der jeweils 5. Anwendung und waren nach einer einwöchigen Wash-Out Phase ohne Therapien nicht mehr nachweisbar. Bezüglich Angst gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Da die Studie insgesamt eine schlechte Qualität aufwies, sind die Ergebnisse wenig aussagekräftig. Insbesondere können Aufmerksamkeits- und Erwartungseffekte aufgrund des Fehlens einer Placebogruppe nicht ausgeschlossen werden bzw. sind als wahrscheinlich zu betrachten. Die vorliegende Evidenzlage gibt somit keinen Hinweis auf eine positive Wirkung von Reiki auf stimmungsbezogene Variablen oder Fatigue bzw. keinen Mehrwert zu einer Placebogruppe, deren Effekte möglicherweise auf Aufmerksamkeits- oder Erwartungseffekte zurückzuführen sind.

#### Symptomleiden, Neurotoxizität sowie Schmerz (zu Empfehlung 5.3)

Die Auswirkungen von Reiki auf Symptomleiden und Neurotoxizität wurde in zwei randomisiert kontrollierten Studien untersucht. Clark et al. (2012) [115], betrachteten als primären Endpunkt Neurotoxizität, Orsak et al. (2015) [122], betrachteten als primären Endpunkt Symptomleiden. Außerdem analysierten die Crossover-Studie von Tsang et al. (2007) [124] und das systematische Review von Agdal et al. (2011) [111] die Auswirkungen von Reiki auf Schmerz.

Die Studie von Clark et al. (2012) betrachtete Krebspatienten mit Polyneuropathie (n = 36) über 6 Wochen und fand zwischen den Interventionsgruppen Reiki, Yoga und Meditation keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Symptome der Neurotoxizität (p = 0.529) [115]. In keinem der Interventionsarme veränderten sich die Symptome signifikant über die Zeit, jedoch fand sich eine signifikante Verschlechterung der Werte in der Kontrollgruppe (M = 31.14, SD = 8.47 zu M = 27.86, SD = 9.82, p = 0.034). Bei der Studie handelte es sich um ein offenes Studiendesign und die Vergleichsgruppen waren ungünstig gewählt, da hier die Patienten die Therapien zusätzlich zuhause selbst durchführen konnten, was bei Reiki nicht der Fall war.

Die Studie von Orsak et al. (2015) untersuchte eine Stichprobe von Brustkrebspatienten (n = 36) in Bezug auf Symptomleiden [122]. Dabei fanden sich keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Gruppen (Reiki, Begleiter, Kontrolle) über den Studienverlauf (Interaktion Gruppe x Zeit;  $p < 0.47$ ). Bei der Studie handelte es sich ebenfalls um ein offenes Studiendesign.

Die Crossover-Studie von Tsang et al. (2007) untersuchte Patienten mit verschiedenen Krebsarten ( $n = 16$ ) über mehrere Wochen [124]. Dabei wurde Schmerz mit einem Fragebogen erhoben. Bei der Messung fand die Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Reiki Gruppe und der Vergleichsgruppe. Durch das offene Design der Studie und die geringe Teilnehmerzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.

Der Endpunkt Schmerz wurde auch innerhalb des systematischen Reviews von Agdal et al. (2011) betrachtet [111]. Eine Studie erfasste den Endpunkt Schmerz unter dem Einfluss von Reiki. Diese Studie fand einen Effekt der Intervention Reiki (signifikant bessere Werte im Vergleich zu Kontrollgruppe) [121]. Laut Review gibt die Studie wenige Informationen zur Verblindung, wenig statistische Parameter und aufgrund des Fehlens einer Placebogruppe kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt auf Aufmerksamkeit oder Erwartungen der Probanden zurückführbar ist.

In keiner der drei Einzelstudien konnte ein Vorteil von Reiki gegenüber den Vergleichstherapien nachgewiesen werden. In der Studie von Clark et al. (2012) fand sich eine signifikante Verschlechterung der Neurotoxizität in der Kontrollgruppe, nicht jedoch in der Reiki Gruppe und den Vergleichsgruppen [115]. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Reiki das Fortschreiten von Neurotoxizität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur Schulungen über Neurotoxizität erhielt, verlangsamen könnte. Verglichen mit den anderen Vergleichsgruppen (Yoga, Meditation) konnte Reiki jedoch keinen Mehrwert für die Patienten erzielen. Im systematische Review lieferte nur eine Studie Hinweis darauf, dass Reiki im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bessere Ergebnisse in Bezug auf Schmerz erzielen kann [121]. Doch in dieser Studie können aufgrund des Fehlens einer Placebogruppe Aufmerksamkeits- oder Erwartungseffekte nicht ausgeschlossen werden.

## 5.1.2 Therapeutic Touch

### Schmerz (zu Empfehlung 5.3)

Die Auswirkungen von Therapeutic Touch in Bezug auf Schmerzen wurde in drei randomisiert kontrollierten Studien untersucht, die alle Schmerz als primären Endpunkt betrachteten [125], [126], [131].

In der Publikation von Frank et al. (2007) in der eine Stichprobe von Frauen vor und kurz nach einer Brustbiopsie ( $n = 82$ ) betrachtet wurde, gab es zwischen dem Therapeutic Touch Arm und dem Placebo Arm keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Schmerz nach der Biopsie ( $M = 21.4$ ,  $M = 27.7$ ,  $p = 0.53$ ) [125]. Anschließend fand man durch eine Subgruppenanalyse heraus, dass die Patienten, die vor der Biopsie über Schmerzen berichteten ( $n = 18$ ), weniger Schmerzen nach der Biopsie hatten. Patienten, die vor der Biopsie keine Schmerzen angaben, berichteten nach der Biopsie über mehr Schmerzen ( $M = -11.2$  zu  $M = 17.2$ ,  $p = 0.0007$ ). Insgesamt war die Probandenzahl in der Studie zu gering, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten die Zuordnung zu den Gruppen durchschauten und es sich somit um ein offenes Studiendesign handelte.

Die Studie von Samarel et al. (1998) betrachtete Schmerzen von Brustkrebspatientinnen ( $n = 35$ ), die sich einer Operation unterzogen, bis zu einer Woche nach Entlassung aus dem Krankenhaus [126]. Zuvor erhielt eine Patientengruppe zweimal (vor und nach der Operation) eine Therapeutic Touch Anwendung mit anschließendem Gespräch und eine andere Gruppe zweimal eine Ruhezeit wiederum mit anschließendem Gespräch. Dabei fanden sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Therapeutic Touch:  $M = 39.4$ , Ruhezeit:  $M = 45.0$ ,  $p = 0.972$ ). Bei der Studie muss beachtet werden, dass es eine Vorauswahl der Studienteilnehmer durch die Chirurgen gab, was die Aussagekraft der Ergebnisse nicht sehr repräsentativ erscheinen lässt.

Tabatabaee et al. (2016) untersuchten verschiedene durch Schmerz beeinträchtigte Endpunkte (Generelle Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Beziehung zu anderen Personen, Schlaf) von Männern mit unterschiedlichen Krebsdiagnosen ( $n = 90$ ) über vier Wochen [130]. Dabei fanden sich in allen Endpunkten signifikante Unterschiede zwischen der Therapeutic Touch Gruppe und der Placebo Gruppe sowie zwischen der Therapeutic Touch Gruppe und der Kontrollgruppe ( $p < 0.01$ ). Zwischen der Placebo Gruppe und der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Schmerzen, die die generelle Aktivität der Patienten beeinträchtigte, verbesserte sich in der Therapeutic Touch Gruppe signifikant im Vergleich zur Placebo- und Kontrollgruppe ( $M = 7.78$  zu  $M = 4.67$ ;  $M = 7.80$  zu  $M = 6.67$ ;  $M = 7.53$  zu  $M = 6.93$ ;  $p = 0.01$ ). Dieselben Ergebnisse fanden sich bei den Schmerzen, die die Stimmung ( $M = 7.53$  zu  $M = 4.67$ ;  $M = 7.53$  zu  $M = 6.70$ ;  $M = 7.63$  zu  $M = 6.90$ ;  $p = 0.01$ ), das Gehvermögen ( $M = 6.13$  zu  $M = 3.73$ ;  $M = 5.67$  zu  $6.37$ ;  $M = 5.9$  zu  $M = 6.77$ ;  $p = 0.01$ ), die Beziehung zu anderen Personen ( $M = 7.57$  zu  $M = 4.50$ ;  $M = 7.80$  zu  $M = 7.27$ ;  $M = 6.93$  zu  $M = 7.23$ ;  $p = 0.01$ ) und den Schlaf ( $M = 8.07$  zu  $M = 4.73$ ;  $M = 7.73$  zu  $M = 6.87$ ;  $M = 7.93$  zu  $M = 7.20$ ;  $p = 0.01$ ) beeinträchtigten. Bei der Betrachtung der Werte fällt auf, dass nur die Therapeutic Touch Therapie die Schmerzen, die sich auf das Gehvermögen auswirkten, verbessern konnte. In den beiden anderen Armen kam es hingegen zu einer Verschlechterung der Schmerzen. In der Studie wird nicht ersichtlich, ob die einzelnen Studiengruppen vergleichbar waren, da keine Angaben dazu gemacht wurden, welche Krebsdiagnose die Patienten hatten und welche Behandlungen sie sich bereits unterzogen hatten. Außerdem gab es keine Informationen bezüglich der Verblindung, sodass von einem offenen Studiendesign ausgegangen werden muss. Gravierend anzumerken ist die Unklarheit der Vergleichbarkeit der Ausgangswerte für Schmerz in den verschiedenen Domänen zwischen den Gruppen vor der Intervention. Ohne die anfänglich gegebene Vergleichbarkeit können die Ergebnisse der Studie nicht eindeutig interpretiert werden, da die Interventionsgruppe schon zu Beginn bessere Werte gehabt haben könnte.

Der Endpunkt Schmerz wurde innerhalb des systematischen Reviews von Agdal et al. (2011) betrachtet [111]. Es wurden 5 Studien aus dem Review in diese Empfehlung eingeschlossen, davon hat eine Studie den Endpunkt Schmerz unter dem Einfluss von Therapeutic Touch erfasst. Diese Studie fand einen Effekt der Intervention (signifikant bessere Werte im Vergleich zu Kontroll- und Placebogruppe) [128]. Das Review beschreibt, dass zu dieser Studie die Baseline-Vergleichbarkeit unklar ist und auch die Verblindung unzureichend beschrieben ist. Eine fehlende Korrektur für multiples Testen in den Analysen könnte zu einer  $\alpha$ -Fehler Kumulierung geführt haben, wodurch Ergebnisse zufällig und damit statistisch nicht korrekt signifikant geworden sein könnten.

Die Studie von Tabatabaee et al. (2016) findet signifikant bessere Ergebnisse bei der Schmerzreduktion für die Therapeutic Touch-Gruppe verglichen mit der Placebo- und Kontrollgruppe [130]. Da bei der Studie jedoch Unklarheiten darüber bestehen, ob die

einzelnen Gruppen in den Ausgangswerten für Schmerz vergleichbar waren, können die Ergebnisse nicht als aussagekräftig gewertet werden. Im systematischen Review lieferte eine Studie Hinweise darauf, dass Therapeutic Touch im Vergleich zu einer Placebo- und Kontrollgruppe bessere Ergebnisse in Bezug auf Schmerz erzielen kann [128]. Aber auch diese Studie weist methodische Mängel auf und die Vertrauenswürdigkeit der statistischen Analysen bzw. deren Ergebnisse, auf. In allen anderen Studien fanden sich keine Unterschiede zwischen der Therapeutic Touch Therapie und einer Placebo- oder Vergleichstherapie in Bezug auf Schmerzen. Die Evidenzlage gibt damit insgesamt keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass die Therapeutic Touch Therapie bei der Schmerzreduktion Vorteile gegenüber einer Placebo- oder Vergleichstherapie bieten kann.

#### Übelkeit (zu Empfehlung 5.4)

Die Effekte von Therapeutic Touch in Bezug auf Übelkeit wurden in einer randomisiert kontrollierten Studie untersucht, deren Ergebnisse in drei unterschiedlichen Publikationen jeweils teilweise veröffentlicht wurden [132], [133], [134]. Zwei der Publikationen betrachteten als primäre Endpunkte Dauer und Häufigkeit der Übelkeit [133], [134]. Die Intensität der Übelkeit wurde ebenfalls in zwei Publikationen als primärer Endpunkt erfasst [132], [134]. Außerdem untersuchten Matourypour et al. (2015) als primären Endpunkt Beginn der Übelkeit [133]. Die Studie untersuchte Frauen mit Brustkrebs (n = 108), die sich einer Chemotherapie unterzogen. Dabei wurden nur kurzfristige Therapieeffekte (24h nach Chemotherapie) einer Therapeutic Touch Therapie sowie einer Placebo Therapie und eine Kontrollgruppe erfasst.

Die Publikation von Matourypour et al. (2015) fand in Bezug auf die Dauer der Übelkeit der Patientinnen signifikant bessere Werte im Therapeutic Touch Arm im Vergleich zum Placebo- und Kontrollarm ( $p < 0.001$ ) [133]. Zwischen dem Placebo- und Kontrollarm gab es keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.3$ ). Bei der Betrachtung der Häufigkeit der Übelkeit zeigten sich signifikant bessere Werte im Therapeutic Touch und Placebo Arm im Vergleich zum Kontrollarm ( $p < 0.001$ ). Außerdem fand sich in Bezug auf den Beginn der Übelkeit eine signifikante Verzögerung im Therapeutic Touch Arm im Vergleich zu den anderen beiden Armen ( $p < 0.001$ ).

In der Veröffentlichung von Matourypour et al. (2016) wurde die Übelkeitsintensität jeweils vor und nach der Intervention mit einer Checkliste gemessen [132]. Nach der Intervention fanden sich signifikant bessere Werte im Therapeutic Touch Arm und Placebo Arm im Vergleich zum Kontrollarm ( $p < 0.0001$ ). Beim Vergleich des Therapeutic Touch Arms und Placebo Arms ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.07$ ). In der Publikation von Vanaki et al. (2016) [134], wurden dieselben Resultate bezüglich der Übelkeitsdauer und der Übelkeitshäufigkeit wie in der Publikation von Matourypour et al. (2015) [133], veröffentlicht. Außerdem wurden erneut wie in der Studie von Matourypour et al. (2016) Ergebnisse in Bezug auf die Intensität der Übelkeit veröffentlicht. Allerdings wurden diesmal die Ergebnisse nur teilweise dargestellt, wobei davon ausgegangen werden kann, dass es sich insgesamt um die gleichen Resultate in den beiden Publikationen handelt.

Die Studie mit der Aufteilung in drei einzelne Publikationen lässt in Bezug auf Übelkeit Vorteile von Therapeutic Touch Therapie im Vergleich zu Placebo- und Kontrolltherapie vermuten. So fanden sich in der Studie signifikant bessere Ergebnisse in der Therapeutic Touch Gruppe in Bezug auf Dauer und Beginn der Übelkeit im Vergleich zur Placebo- und Kontrollgruppe. Bei der Häufigkeit und Intensität der Übelkeit fanden

sich signifikant bessere Ergebnisse in der Therapeutic Touch Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, nicht jedoch im Vergleich zur Placebogruppe. Obwohl die drei Publikationen die gleiche Stichprobe haben und thematisch das gleiche untersuchen, unterscheiden sich die Darstellungsweisen in dem Maße, dass man vermuten könnte es handle sich nicht um die gleiche Stichprobe und damit die gleiche Erhebung. In jeder der Publikationen treten Mängel auf, insbesondere in der Art einer selektiven Darstellung oder Beschreibung, welche sich durchaus unterscheiden. Insgesamt sind aber alle Publikationen schwer verständlich und zeichnen sich durch eine unzureichende Beschreibung der Rahmenbedingungen, sowie in einer irreführenden Ablaufs- und Erhebungsbeschreibung aus. Auch die anfängliche Vergleichbarkeit der Gruppen wird in keiner der Studien überzeugend dargestellt, insbesondere aufgrund der fehlender demographischer Variablen. Insgesamt wird die Glaubwürdigkeit und Verlässlichkeit der oben beschriebenen Ergebnisse durch die gravierenden methodischen Mängel und die stark ausgeprägte selektive Berichterstattung so stark eingeschränkt, dass die gefundenen Effekte bezüglich Therapeutic Touch als äußerst fragwürdig zu betrachten sind.

#### Angst (zu Empfehlung 5.1)

Die Auswirkungen von Therapeutic Touch in Bezug auf Angst wurde in zwei randomisiert kontrollierten Studien untersucht, die entweder Angst oder mit Angst verbundene Stimmungen als primäre Endpunkte erfassten [125], [126].

In der Studie von Frank et al. (2007), die eine Stichprobe von Frauen vor und kurz nach einer Brustbiopsie (n = 82) betrachtete, wurde in Bezug auf Angst, Nervosität, Ängstlichkeit, Unruhe, Anspannung und Schreck kein signifikanter Unterschied zwischen dem Therapeutic Touch Arm und dem Placebo Arm festgestellt [125]. Außerdem wurden in der Studie systolischer sowie diastolischer Blutdruck und Puls gemessen. Dabei fanden sich jedoch erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt war die Probandenzahl in der Studie zu gering, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten die Zuordnung zu den Gruppen durchschauten und es sich somit um ein offenes Studiendesign handelte. In der Studie von Samarel et al. (1998), die Brustkrebspatientinnen (n = 35) bis zu einer Woche vor einer Operation und bis zu einer Woche nach Entlassung aus dem Krankenhaus untersuchte, wurde zum einen die aktuelle Angst der Patientinnen als auch die allgemeine Ängstlichkeit der Patientinnen erfasst [126]. Hierbei zeigte sich eine signifikant niedrigere präoperative aktuelle Angst im Therapeutic Touch Arm im Vergleich zum Kontrollarm (M = 30.7, M = 41.4, p = 0.008). Postoperativ fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (p = 0.493). Die allgemeine Ängstlichkeit wurde nur einmal zu Beginn der Studie beziehungsweise vor der ersten Intervention untersucht, sodass hier keine Therapieeffekte erfasst wurden. Die Messung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0.414). Bei der Studie muss beachtet werden, dass es eine Vorauswahl der Studienteilnehmer durch die Chirurgen gab, was die Aussagekraft der Ergebnisse nicht sehr repräsentativ erscheinen lässt.

In Bezug auf Angst und damit verbundenen Stimmungen fand nur die Studie von Samarel et al. (1998) bei der aktuellen präoperativen Angst der Patienten eine signifikante Verbesserung durch Therapeutic Touch Therapie in Kombination mit einem Gespräch im Vergleich zur Kontrolle, die aus Ruhezeit und einem Gespräch bestand [126]. Da jedoch in der Studie keine Baseline Messung der aktuellen Angst durchgeführt wurde, ist nicht sicher ob die beiden Gruppen diesbezüglich vergleichbar

waren, was die Aussagekraft des Ergebnisses stark einschränkt. Zudem verschwindet der Unterschied im Laufe der Studie, im Speziellen nach der Operation, wieder.

#### Stimmung sowie Fatigue (zu Empfehlung 5.2)

Die Effekte von Therapeutic Touch auf die Stimmung von Patienten wurde in der randomisiert kontrollierten Studie von Samarel et al. (1998) untersucht [126]. Dabei wurde die Stimmung der Patienten als primärer Endpunkt erfasst. In der Studie wurden Brustkrebspatientinnen (n = 35) bis zu einer Woche vor einer Operation und bis zu einer Woche nach Entlassung aus dem Krankenhaus untersucht. Dabei fanden sich sowohl präoperativ als auch postoperativ keine Unterschiede zwischen dem Therapeutic Touch- und Kontrollarm in Bezug auf die Stimmung der Patienten ( $p = 0.156$ ,  $p = 0.848$ ). Bei der Studie muss beachtet werden, dass es eine Vorauswahl der Studienteilnehmer durch die Chirurgen gab, was die Aussagekraft der Ergebnisse nicht sehr repräsentativ erscheinen lässt. Das Ergebnis liefert somit keinen Hinweis auf Vorteile von Therapeutic Touch gegenüber einer Kontrollgruppe in Bezug auf die Stimmung von Patienten. Da jedoch in der Studie keine Baseline Messung der Stimmung durchgeführt wurde, ist nicht sicher ob die beiden Gruppen diesbezüglich vergleichbar waren, was die Aussagekraft des Ergebnisses stark einschränkt. Der Endpunkt Fatigue wurde innerhalb des systematischen Reviews von Agdal et al. (2011) betrachtet [111]. Hierbei fand eine Studie, welche Therapeutic Touch als Intervention nutzte, eine höhere Reduktion der Werte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur passiven Kontrollgruppe und der Placebogruppe [128]. Das Review beschreibt, dass zu dieser Studie die Baseline-Vergleichbarkeit unklar ist und auch die Verblindung unzureichend beschrieben ist. Eine fehlende Korrektur für multiples Testen in den Analysen könnte zu einer  $\alpha$ -Fehler Kumulierung geführt haben, wodurch Ergebnisse zufällig und damit statistisch nicht korrekt signifikant geworden sein könnten. Somit ist das Ergebnis als nicht aussagekräftig und vertrauenswürdig einzustufen.

Aufgrund der gravierenden methodischen Einschränkungen der beiden aufgeführten Studien, können die berichteten Ergebnisse nicht als vertrauenswürdig und aussagekräftig betrachtet werden.

#### Wohlbefinden (zu Empfehlung 5.1)

Der Endpunkt Lebensqualität wurde innerhalb des systematischen Reviews von Agdal et al. (2011) betrachtet [111]. Eine Studie untersuchte den Effekt von Therapeutic Touch und fand einen Effekt der Intervention (signifikant bessere Werte im Vergleich zur passiven Kontrollgruppe auf der Subskala Wohlbefinden). Diese Studie von Giasson and Bouchard (1998) wies laut Review insgesamt eine geringe Studienqualität auf [118]. Insbesondere durch fehlende Verblindung, die Durchführung der Intervention durch den Autor der Studie und unzureichende Angabe von statistischen Parametern, ist das Ergebnis wenig aussagekräftig. Zudem ist in diese Studie nur eine passive Vergleichsgruppe eingeschlossen, wodurch auch Aufmerksamkeitseffekte in Betracht gezogen werden müssen.

#### Knochenmarktransplantation

Da zu diesem Endpunkt keine sichere Aussage getroffen werden kann, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

Smith et al. (2003) untersuchten die Auswirkungen von Therapeutic Touch bei Patienten (n = 88), die eine Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, bis zu zwei



Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus [135]. Dabei betrachteten die Autoren zum einen die Dauer des Anwachsens des Knochenmarks. Hierzu gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapeutic Touch-, der Massage- und der Kontrollgruppe ( $p = 0.42$ ). Zum anderen wurde die Anzahl der Komplikationen verglichen. Es zeigten sich bezüglich der Gesamtrate an Komplikationen erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p = 0.434$ ). Lediglich bei den neurologischen Komplikationen gab es signifikant bessere Ergebnisse in der Massage Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $M = 0.94$ ,  $M = 1.61$ ,  $p = 0.031$ ). Zuletzt wurde der Nutzen der Therapien aus Sicht der Patienten mithilfe eines Fragebogens erhoben. Bei Betrachtung des Gesamtergebnisses des Fragebogens bewerteten die Patienten den Nutzen der Massagetherapie signifikant höher im Vergleich zur Kontrolltherapie ( $M = 40.7$ ,  $M = 27.42$ ,  $p = 0.003$ ). In Bezug auf die Ergebnisse der Komfort-Skala bewerteten die Patienten den Nutzen der Therapeutic Touch Therapie signifikant höher im Vergleich zur Kontrolltherapie ( $M = 18.46$ ,  $M = 13$ ,  $p = 0.007$ ). Auch beim Vergleich der Massagetherapie und Kontrolltherapie fand sich eine signifikant höhere Bewertung zugunsten der Massagetherapie ( $M = 21.07$ ,  $M = 13$ ,  $p = 0.000$ ). Da der Fragebogen insgesamt jedoch nur eine Rücklaufquote von 46% hatte, ist davon auszugehen, dass er nicht die Durchschnittsmeinung der Patienten adäquat darstellen konnte. Außerdem wird die Qualität durch das offene Design und die hohe Attrition beziehungsweise den hohen Drop-Out eingeschränkt. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Patienten nicht mehr bei der Studie teilnehmen wollten, weil sie nicht in die gewünschte Therapiegruppe eingeteilt worden waren und sich somit größtenteils nur motivierte und überzeugte Patienten in den jeweiligen Gruppen befanden, was die Ergebnisse weiter einschränkt.

Insgesamt konnten in der Studie von Smith et al. (2003) keine Vorteile von Therapeutic Touch in Bezug auf die Knochenmark-Anwuchsdauer und die Komplikationsrate im Vergleich zu einer Massage- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Lediglich bei der Komfort-Skala eines Fragebogens bezüglich des Therapienutzens aus Patientensicht schnitt die Therapeutic Touch Therapie signifikant besser ab als die Kontrolltherapie. Da der Fragebogen nur eine Rücklaufquote von 46% hatte, ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis nicht die Durchschnittsmeinung der Patienten adäquat darstellt. Die Studie wies insgesamt eine geringe Studienqualität auf, sodass die Ergebnisse wenig aussagekräftig erscheinen.

### 5.1.3 Healing Touch

#### Lebensqualität (zu Empfehlung 5.1)

Die Auswirkungen von Healing Touch auf die Lebensqualität wurden in zwei randomisiert kontrollierten Studien untersucht, die beide Lebensqualität als primären Endpunkt betrachteten [117], [119]. Die Studie von FitzHenry et al. (2014) untersuchte Brustkrebspatientinnen ( $n = 44$ ) nach einer Operation über fünf bis sieben Wochen [117]. Dabei fanden sich zwischen dem Healing Touch- und Placebo Arm keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität. Außerdem untersuchten die Autoren die Korrelation von Depressivität und Angst mit der Lebensqualität. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl Depressivität als auch Angst signifikant negativ mit der Lebensqualität korreliert sind ( $r = -0.69$ ,  $r = -0.74$ ,  $p < 0.001$ ). Die Studie wies ein hohes Evidenzniveau auf, hatte aber leider nur eine geringe Stichprobengröße, sodass die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig sind.

In der Studie von Lutgendorf et al. (2010) wurden Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs ( $n = 60$ ), die sich einer Radiotherapie unterzogen, über 6

Wochen untersucht [119]. Dabei fand sich bezüglich der Lebensqualität zwischen dem Healing Touch-, Entspannungstrainings- und Kontrollarm kein signifikanter Unterschied. Auch diese Studie wies ein hohes Evidenzniveau auf, wobei ebenfalls eine geringe Stichprobengröße die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig erscheinen lässt. Im systematischen Review von Agdal et al. (2011) [111] fand eine Studie einen positiven Effekt von Healing Touch auf die Subskala Vitalität für den Fragebogen SF-36 im Vergleich zu einer Placebogruppe [116]. Die Studie berücksichtigt nicht die anfänglichen Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Gruppen und hat eine geringe Power. Damit ist das Ergebnis wenig valide, es kann zudem keine allgemeingültige Aussage aufgrund einer Studie getroffen werden.

Insgesamt fanden sich in den ersten beiden Studien keine Vorteile von Healing Touch in Bezug auf Lebensqualität im Vergleich zu Placebo- und Entspannungstherapie sowie im Vergleich zum Kontrollarm. Einzig die geringe Stichprobengröße in beiden Studien schränkt dieses Ergebnis ein, ansonsten war das Evidenzniveau in den Studien hoch. Die Studie von Cook et al. (2004) erfasste nur Vitalität als Endpunkt, kein allgemeines Maß für Lebensqualität [116]. Insgesamt gibt die Studienlage keinen Hinweis auf eine positive Wirkungsweise von Healing Touch auf die Lebensqualität von onkologischen Patienten.

#### Fatigue (zu Empfehlung 5.2)

Die beiden zuvor genannten Studien untersuchten ebenfalls die Auswirkungen von Healing Touch auf Fatigue. Die Publikation von FitzHenry et al. (2014) betrachtete zum einen die Fatigue Intensität bei Brustkrebspatientinnen (n = 44) nach einer Operation über fünf bis sieben Wochen [117]. Dabei fanden sich über den gesamten Studienverlauf signifikant schlechtere Werte im Healing Touch- verglichen mit dem Placebo Arm (p = 0.024), was jedoch nur auf eine nicht signifikante größere Verbesserung der Werte im Placebo Arm zurückzuführen ist. Insgesamt gab es nämlich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Veränderung der Fatigue Intensität in beiden Gruppen. Zum anderen wurde in der Studie die Interferenz der Fatigue mit dem täglichen Leben der Patienten erfasst. Erneut fanden sich über den gesamten Studienverlauf signifikant schlechtere Werte im Healing Touch- verglichen mit dem Placebo Arm (p = 0.010), was jedoch wiederum nur auf eine nicht signifikante größere Verbesserung der Werte im Placebo Arm zurückzuführen ist. Zwischen den beiden Gruppen gab es abermals keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Veränderung der Fatigue Interferenz. Außerdem untersuchten die Autoren die Korrelation von Depressivität und Angst mit Fatigue. Dabei stellte sich heraus, dass Depressivität sowohl mit der Fatigue Intensität als auch mit der Fatigue Interferenz signifikant positiv korreliert ist (r = 0.32, p = 0.045, r = 0.45, p = 0.003). Im Gegensatz dazu war Angst nur mit der Fatigue Interferenz signifikant positiv korreliert, nicht jedoch mit der Fatigue Intensität (r = 0.35, p = 0.029, r = 0.14, p = 0.403). Die Studie wies ein hohes Evidenzniveau auf, hatte aber leider nur eine geringe Stichprobengröße, sodass die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig sind. Insgesamt spricht die Studie nicht für eine positive Wirksamkeit von Healing Touch auf Fatigue, sondern liefert sogar tendenziell bessere Werte für die Placebogruppe. In der Studie von Lutgendorf et al. (2010) fanden sich bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs (n = 60), die sich einer Radiotherapie unterzogen, über 6 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Healing Touch-, Entspannungstraining- und Kontrollarm bezüglich Fatigue [119]. Auch diese Studie wies ein hohes Evidenzniveau auf, wobei ebenfalls eine geringe Stichprobengröße die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig erscheinen lässt. Eine Studie aus dem systematischen Review von Agdal et al. (2011) [111] fand einen Effekt der Intervention Healing Touch im Vergleich zur gematchten Kontrollperiode [129].



Insgesamt fanden sich in den beiden Einzelstudien keine Vorteile von Healing Touch in Bezug auf Fatigue im Vergleich zu Placebo- und Entspannungstherapie sowie im Vergleich zum Kontrollarm. Einzig die geringe Stichprobengröße in beiden Studien schränkt dieses Ergebnis ein, ansonsten war das Evidenzniveau in den Studien hoch. Das systematische Review liefert Hinweise darauf, dass Healing Touch im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe bessere Ergebnisse in Bezug auf Fatigue erzielen kann. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Patienten, welche nicht der gewünschten Gruppe zugeordnet wurden, der Studie verlassen haben. Somit kann von einem offenen Studiendesign ausgegangen werden und Teilnahme von Probanden, welche eine besondere Motivation aufwiesen. Somit könnte das Ergebnis als verzerrt betrachtet werden. Insgesamt liefert die vorliegende Evidenz keinen eindeutigen Hinweis auf eine positive Wirkung von Healing Touch auf Fatigue, insbesondere nicht im Vergleich mit einer Placebogruppe.

#### Depressivität (zu Empfehlung 5.1)

Die Studie von Lutgendorf et al. (2010) untersuchte zusätzlich die Auswirkungen von Healing Touch auf Depressivität [119]. Dabei wurden Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs (n = 60), die sich einer Radiotherapie unterzogen, über 6 Wochen betrachtet und währenddessen zwei unterschiedliche Fragebögen zur Messung von Depressivität verwendet. Beim ersten Fragebogen fand sich eine nicht signifikante Verbesserung über die Zeit im Healing Touch Arm verglichen mit dem Entspannungstraining- und Kontrollarm. Außerdem wurden die Subskalen des Fragebogens betrachtet. Dabei beschrieben die Autoren für die Subskala Depressive Stimmung in Bezug auf die Ergebnisänderungen über die Zeit im Healing Touch Arm einen signifikant größeren Abfall der Werte über die Zeit verglichen mit den anderen beiden Armen (Kontrast Healing Touch vs. Entspannungstraining und Kontrollarm x Zeit;  $p = 0.042$ , Healing Touch: signifikante Verringerung  $p < 0.001$ ). Beim Abfall der Werte im Entspannungstraining- und Kontrollarm gab es keinen signifikanten Unterschied über die Zeit (Kontrast x Zeit;  $p = 0.84$ ). Bei der Betrachtung der Werte zum Ende der Studie fanden sich bessere Werte im Healing Touch Arm verglichen zu den anderen beiden Armen, wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant war ( $M = 2.71$ ,  $M = 3.62$ ,  $M = 4.56$ ,  $p = 0.056$ ). Für die anderen Subskalen des Fragebogens fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Der zweite Fragebogen fand einen signifikanten Unterschied beim Abfall der Werte im Healing Touch Arm verglichen mit dem Entspannungstraining- und Kontrollarm heraus (Kontrast Healing Touch vs. Entspannungstraining und Kontrollarm x Zeit;  $p = 0.046$ , Healing Touch: signifikante Verringerung  $p < 0.001$ ). Der Abfall der Werte über die Zeit im Entspannungstraining und Kontrollarm wies keinen signifikanten Unterschied auf (Kontrast x Zeit;  $p = 0.68$ ). Wie beim ersten Fragebogen fanden sich bei der Betrachtung der Werte zum Ende der Studie bessere Werte im Healing Touch Arm verglichen mit den anderen beiden Armen, wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant war ( $M = 3.81$ ,  $M = 5.98$ ,  $M = 8.34$ ,  $p = 0.069$ ). Die Studie wies ein hohes Evidenzniveau auf, wobei eine geringe Stichprobengröße die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig erscheinen lässt.

Zusammenfassend liefert die Studie zwar in beiden Fragebögen bezüglich Depressivität eine Verbesserung der Werte in der Healing Touch Gruppe, die jedoch im Vergleich zum Entspannungstraining und zur Kontrolle nicht signifikant war. Damit konnte in der Studie kein eindeutiger Vorteil von Healing Touch gegenüber Entspannungstraining und Standardtherapie in Bezug auf die Verbesserung von Depressivität gezeigt werden. Einzig die geringe Stichprobengröße in der Studie schränkt dieses Ergebnis ein, ansonsten war das Evidenzniveau der Studie hoch.

### Angst sowie Entspanntheit (zu Empfehlung 5.1)

Die Studie von Lutgendorf et al. (2010) untersuchte als weiteren Endpunkt die Auswirkungen von Healing Touch auf Angst und Entspanntheit [119]. In der Studie wurden Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs (n = 60), die sich einer Radiotherapie unterzogen, über 6 Wochen betrachtet. Dabei wurde eine Fragebogensubskala, die Angst erfasste, ausgewertet. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Healing Touch-, Entspannungstraining- und Kontrollarm. Außerdem wurde in der Studie der Blutdruck der Patientinnen gemessen, dessen Werte die Autoren als Referenz für Entspanntheit betrachteten. Dabei fanden sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen in den jeweiligen Armen. Die Studie wies ein hohes Evidenzniveau auf, wobei eine geringe Stichprobengröße die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig erscheinen lässt.

Insgesamt gab es in der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Healing Touch und Entspannungstraining sowie Standardtherapie in Bezug auf die Angst und Entspanntheit der Patientinnen und somit keinen Vorteil für die Healing Touch Therapie. Einzig die geringe Stichprobengröße in der Studie schränkt dieses Ergebnis ein, ansonsten war das Evidenzniveau der Studie hoch.

### Schmerz (zu Empfehlung 5.3)

Der Endpunkt Schmerz wurde innerhalb des systematischen Reviews von Agdal et al. (2011) betrachtet [111]. Insgesamt 4 Studien haben den Endpunkt Schmerz erfasst. Von diesen Studien untersuchte eine die Wirksamkeit von Healing Touch und fand dabei einen Effekt der Intervention (signifikant bessere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe) [129]. Die Ergebnisse beziehen sich nur auf Kurzzeiteffekte (Prä-Post Vergleich). Bei dieser Publikation handelte es sich laut Review um eine hochwertige und groß angelegte Studie.

Das systematische Review liefert Hinweise darauf, dass Healing Touch im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe bessere Ergebnisse in Bezug auf Schmerz erzielen kann (Kurzzeiteffekte). Bei der Betrachtung von Langzeiteffekten und im Vergleich zu einer Massagetherapie gab es jedoch keine Unterschiede.

### Übelkeit (zu Empfehlung 5.4)

Eine Studie im systematischen Review von Agdal et al. (2011) [111] untersuchte Übelkeit als Endpunkt und fand keine Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und deren Vergleichsgruppen [129].

## **5.1.4 Polarity Therapie**

### Lebensqualität (zu Empfehlung 5.1)

Die Auswirkungen von Polarity Therapie auf die Lebensqualität wurde in zwei randomisiert kontrollierten Studien untersucht, die beide Lebensqualität beziehungsweise den Einfluss von Fatigue auf diese als primären Endpunkt betrachteten [120], [123]. Mustian et al. (2011) untersuchten Brustkrebspatientinnen (n= 45), die größtenteils bereits eine Operation und Chemotherapie bekommen hatten und sich aktuell einer Strahlentherapie unterzogen, über 3 Wochen [120]. Dabei gab es bezüglich der Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen der Polarity Therapie-, der Massage- und der Kontrollgruppe (p = 0.21). Außerdem erhob die Studie das Feedback der Patienten zu der durchgeführten Polarity Therapie und Massage

Therapie. Dafür wurden die Patienten nach 3 Wochen gefragt, ob sie die jeweilige Therapie oder eine ähnliche Therapie einem anderen Patienten, der sich ebenfalls einer Bestrahlungstherapie unterzieht, empfehlen würden. Dabei gaben die Patienten einen Punktwert von 1 (überhaupt nicht zu empfehlen) bis 5 (sehr zu empfehlen) an. Beide Therapien wurden von den Patienten als empfehlenswert betrachtet mit etwas höherer Empfehlungsrate in der Massage Gruppe ( $M = 4.71$ ,  $M = 4.33$ ). Das zeigt, dass sowohl die Polarity Therapie als auch die Massage Therapie von Patienten als empfehlenswert betrachtet wurde und somit gut angenommen wurde. Roscoe et al. (2005) betrachteten ebenfalls Brustkrebspatientinnen ( $n = 16$ ), die sich einer Strahlentherapie unterzogen [123]. Die Beobachtungsdauer lag bei 2 Wochen und die Patienten bekamen einmal wöchentlich eine Polarity Therapie Anwendung, wobei dies in einer Gruppe über eine Dauer von einer Woche erfolgte und in einer anderen Gruppe über zwei Wochen. Nach einer Woche fanden sich in den Polarity Therapie Gruppen signifikant bessere Werte in Bezug auf Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0.02$ ). Nach der zweiten Woche waren allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar ( $p = 0.68$ ). Die Studie wies aufgrund des offenen Designs, der geringen Probandenzahl und der fehlenden Kontrolle des Zeitpunkts der Datenerhebung eine niedrige Qualität auf, was die Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig erscheinen lässt.

Insgesamt konnte nur in der Studie von Roscoe et al. (2005) ein kurzfristiger signifikant positiver Effekt von Polarity Therapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in Bezug auf Lebensqualität festgestellt werden [123]. Langfristig zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen, zudem kann aufgrund des Fehlens einer Placebogruppe nicht ausgeschlossen werden, dass die Verbesserung der Werte auf Aufmerksamkeitseffekte zurückführbar ist. Durch das offene Studiendesign und die geringe Teilnehmerzahl in beiden Studien sind die dargestellten Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig.

#### Fatigue (zu Empfehlung 5.2)

Die Auswirkungen von Polarity Therapie auf Fatigue wurde in zwei randomisiert kontrollierten Studien untersucht, die beide Fatigue als primären Endpunkt betrachteten [120], [123]. In der Studie von Mustian et al. (2011) wurde Fatigue bei Brustkrebspatientinnen ( $n = 45$ ), die größtenteils bereits eine Operation und Chemotherapie bekommen hatten und sich aktuell einer Strahlentherapie unterzogen, über 3 Wochen zum einen mithilfe eines Fragebogens erhoben, zum anderen wurde sie mit Patienten-Tagebüchern erfasst [120]. Bei der Auswertung des Fragebogens fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Armen ( $p = 0.72$ ). Bei der Auswertung der Tagebücher fand man eine signifikant größere Reduktion der Fatigue Werte im Polarity Therapie Arm im Vergleich zum Massage Arm ( $M = 5.3$  zu  $M = 4.5$ ,  $M = 3.8$  zu  $M = 4.5$ ,  $p = 0.04$ ). Die Effekte wurden allerdings ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Ermüdungsausgangswerte zwischen den Gruppen berechnet. Hierbei hatten die beiden Interventionsgruppen höhere Ausgangswerte in Fatigue im Vergleich zur Kontrollgruppe. Mit der Einbeziehung dieser Werte sind die Effekte nicht mehr bedeutsam. Die Studie wies ein offenes Studiendesign und eine geringe Probandenzahl auf, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Roscoe et al. (2005) betrachteten ebenfalls Brustkrebspatientinnen ( $n = 16$ ), die sich einer Strahlentherapie unterzogen [123]. Die Beobachtungsdauer lag bei 2 Wochen und die Patienten bekamen einmal wöchentlich eine Polarity Therapie Anwendung, wobei dies in einer Gruppe über eine Dauer von einer Woche erfolgte und in einer anderen Gruppe über zwei Wochen. Nach einer Woche fanden sich in den Polarity Therapie Gruppen signifikant bessere Werte in Bezug auf Fatigue im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p =$

0.04). Nach der zweiten Woche fanden sich ebenfalls signifikant bessere Werte in den Polarity Therapie Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0.05$ ). Zwischen den beiden Polarity Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Studie wies aufgrund des offenen Designs, der geringen Probandenzahl und der fehlenden Kontrolle des Zeitpunkts der Datenerhebung eine niedrige Qualität auf, was die Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig erscheinen lässt. Zudem kann aufgrund des Fehlens einer Placebogruppe nicht ausgeschlossen werden, dass die Verbesserung der Werte auf Aufmerksamkeitseffekte zurückführbar ist.

Zusammenfassend konnte die Studie von Mustian et al. (2011) bei Verwendung des Fragebogens keinen Vorteil von Polarity Therapie in Bezug auf Fatigue im Vergleich zu Massagetherapie und Standardtherapie feststellen [120]. Bei der Auswertung der Tagebücher erzielte die Polarity Therapie in anfänglichen Analysen im Vergleich zur Massage Therapie bessere Werte in Bezug auf Fatigue. Diese Effekte verschwanden allerdings wieder, als die unterschiedlichen Ausgangswerte der Gruppen in Bezug auf Fatigue in die Analyse einbezogen wurden. Die Studie von Roscoe et al. (2005) fand signifikant bessere Werte in Bezug auf Fatigue in den Polarity Therapie Gruppen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [123]. Zwischen den beiden Polarity Therapie Gruppen, in denen die Häufigkeit der Anwendungen variierte, fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt gibt die Studienlage keine Hinweise auf einen positiven Effekt von Polarity Therapie im Vergleich zu einer anderen aktiven Vergleichsgruppe, womit die Wirkung zumindest größtenteils auf Aufmerksamkeits- oder Erwartungseffekte zurückzuführen sein könnte.

#### Nebenwirkungen von Bioenergiefeld-Therapien

Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien fand keine ernsthaften Nebenwirkungen von Bioenergiefeld-Therapien [112], [117], [133], [120], [122], [123], [135], [130], [124]. Jedoch wurden auch häufig keine Angaben bezüglich der Nebenwirkungen in den Studien gemacht beziehungsweise diese gar nicht erfasst. Nur die Studie von Clark et al. (2012) [115] zitierte bei der Angabe von Nebenwirkungen die Studie von Miles and True (2003) [136]. Dabei wurde Reiki als eine Therapie mit geringem Risiko sowie wenigen Berichten über Kontraindikationen und ungewollten Effekten beschrieben, ohne weiter darauf einzugehen. Das systematische Review von Agdal et al. (2011) [111] und die darin enthaltenen Studien [128], [129] fanden ebenfalls keine relevanten Nebenwirkungen. Auch innerhalb der ausgeschlossenen Literatur wurde mehrheitlich über keine relevanten Nebenwirkungen berichtet [137], [138], [139], [140]. Einzig das Review von Tabatabaee et al. (2016) berichtete über einige Patienten mit chronischen Erkrankungen, die in Folge einer Therapeutic Touch Therapie über leichte Kopfschmerzen, Schwindel und Verwirrung nach der Therapie klagten [131]. Insgesamt beschrieben somit fast alle Autoren, die Nebenwirkungen in Bezug auf Bioenergiefeld-Therapien erfassten, keine relevanten Nebenwirkungen für Patienten.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Bioenergiefeldtherapien wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 5.2 Chirotherapie/ Osteopathie/ Cranio- Sacral-Therapie

5.5	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Chirotherapie, Osteopathie oder Cranio-Sacral-Therapie auf die Senkung der Mortalität oder der krankheitsassoziierten oder therapieassoziierten Morbidität, sowie Verbesserung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor.	
	Starker Konsens	

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	Bei onkologischen Patienten mit verminderter Knochenstabilität (Knochenmetastasen, Osteoporose) soll bei Verletzungsgefahr von einer Chirotherapie oder Osteopathie mit manipulativen Techniken oder Impulstechniken abgeraten werden.	
	Starker Konsens	

Chirotherapie, Chiropraktik und Osteopathie werden im deutschen Sprachraum oft synonym gebraucht. Sie gehen teilweise auf unterschiedliche Theorieansätze und Überzeugungen zurück, zeigen aber auch große Überschneidungen sowohl in den theoretischen Annahmen als auch den Behandlungsmethoden. Beide Ansätze vertreten die Ansicht, dass der Körper eine Einheit ist, wobei Symptome und Ursachen weit voneinander entfernt liegen können. Ziel beider Methoden ist es, die Selbstheilung des Körpers zu aktivieren und zu fördern, indem verschiedene manuelle Techniken zum Einsatz kommen.

Abgrenzen lässt sich die Chiropraktik von der Osteopathie insofern, als dass bei der Chiropraktik die primäre Relevanz auf der Untersuchung des Skeletts und des Nervensystems liegt. Schwerpunkt liegt auf der Behandlung von Gelenken und Muskeln und dabei insbesondere auf den Gelenken der Wirbelsäule im Sinne des Einrenkens und der Mobilisation im Sinne der Erweiterung des Gelenkspiels. Die Osteopathie hat hingegen kein direktes „Spezialgebiet“. Hier nimmt die Behandlung der Funktionalität des Skelettsystems, der Schädelknochen und der Organe gleich große Teile ein. Es geht nicht nur um die Beweglichkeit des Körpers, sondern auch um die Eigenbewegung des Gewebes. Osteopathen sind im Ertasten der Faszien des Körpers trainiert (dünne Gewebshüllen, die jede Struktur umgeben und gemeinsam eine große Körperfaszie bilden) und die dadurch verbundenen Körperstrukturen um zum Beispiel Funktionsstörungen zu lösen, welche laut der Osteopathie durch diese Faszien auch in andere Körperbereiche übertragen werden können. Während Chiropraktiker besonders „Justierungen“ nutzen und dadurch mithilfe gezielter Impulse versuchen Gelenke zu lösen, setzen Osteopathen eher sanftere Bewegungen ein, um Spannungen zu lösen. Allerdings ist auch diese Differenzierung nicht immer so eindeutig und auch medizinische Experten sind sich in der Angrenzung oft nicht einig. Auch die

Fachgesellschaften der vorliegenden Leitlinie waren über die genaue Abgrenzung im Dissens.

Bei der Cranio-Sacral Therapie handelt es sich um ein manuelles Verfahren, was sich aus der Osteopathie heraus entwickelt hat. Der Hauptansatzpunkt dieser Therapieform liegt darin, den körpereigenen Rhythmus des Patienten zu ertasten, d.h. das „rhythmische Pulsieren“ der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit und diesen Liquor anschließend mit speziellen Techniken zu beeinflussen. Ziel ist es, Blockaden aufzuspüren und zu beseitigen und die Beweglichkeit von Gewebe und Organen wiederherzustellen, um Symptome zu verbessern.

Für die Weiterbildung in der Chiropraktik oder Osteopathie bestehen in Deutschland keine speziellen Regelungen. Es werden verschiedene Weiterbildungen angeboten, die meist berufsbegleitend absolviert werden können, auch an privaten Schulen wird die Ausbildung angeboten. Zugelassen werden hierfür meist alle Interessenten mit einer medizinischen Vorbildung wie z.B. Physiotherapeuten, Masseur, Ergotherapeuten und Altenpfleger. Eine Ausnahme besteht in Hessen, in der die Weiterbildungs- und Prüfungsordnung im Bereich der Osteopathie (WPO-Osteo) den Titel „Diplom Osteopath“ (D.O.) schützt, der vom Verband der Osteopathen Deutschland (VOD) e. V nach entsprechender Weiterbildung vergeben wird. Chiropraktoren haben im Gegensatz zu Chiropraktikern ein 4- bis 6-jähriges Vollzeitstudium nach Richtlinien der WHO absolviert mit über 5000 Stunden an einer vom Council on Chiropractic Education International (CCEI) anerkannten Hochschule für Chiropraktik und im Anschluss ein einjähriges Praxisjahr absolviert, wenn sie diese Berufsbezeichnung als Mitglied eines nationalen oder internationalen Berufsverbandes führen. Chiropraktiker haben hingegen zumeist eine Aus- oder Weiterbildung absolviert.

Chiropraktiker und Osteopath sind keine eigenständigen Berufe, auch nicht mit dem in Hessen geschützten Titel als Diplom Osteopath. Voraussetzung für eine Berufsausübung sind ein absolviertes Studium in Humanmedizin, eine Heilpraktikererlaubnis oder eine Ausbildung in den Gesundheitsfachberufen (Altenpfleger, Ergotherapeut, Physiotherapeut usw.).

Seit kurzer Zeit gibt es in Deutschland auch Bachelor- und Masterstudiengänge für Chiropraktik oder Osteopathie, welche über die Heilpraktikerprüfung ebenso zur Berufsausübung qualifizieren, zusätzlich aber den Bachelor/Master of Science als Abschluss bieten.

Innerhalb der USA stellt die Osteopathie eine eigenständige Behandlungsmethode dar. Amerikanische Absolventen des Studiums „Osteopathic Medicine“ haben dort alle Rechte eines ordentlichen Arztes. Osteopathen oder Chiropraktiker, die sich im Ausland dazu qualifiziert haben, müssen in Deutschland eine Heilpraktikererlaubnis erlangen.

#### Evidenz zur Wirksamkeit von Chirotherapie, Osteopathie und Cranio-Sacral-Therapie (zu Statement 5.5)

Trotz einer sehr breiten Suchstrategie für Chirotherapie, Osteopathie und Cranio-Sacral-Therapie bei Krebserkrankungen wurde auf der ersten Evidenzebene nur ein systematisches Review zur Chirotherapie gefunden [141]. Die Autoren haben ebenso eine sehr umfangreiche Recherche auf insgesamt 10 Datenbanken und eine Handsuche in verschiedenen Zeitschriften der Chiropraktik durchgeführt. Von Interesse waren dabei jegliche klinischen Studien und Übersichtsarbeiten zum Thema Chiropraktik bei



Krebs, die in einem Peer-Review Journal zwischen 1965 und 2010 veröffentlicht wurden. Die Studienauswahl erfolgte von zwei unabhängigen Mitarbeitern. Die Autoren fanden insgesamt 87 Veröffentlichungen, allerdings nur auf niedrigen Evidenzebenen, nämlich 60 Fallberichte, 2 Fallserien, 2 Umfragestudien, 21 Kommentare und 2 Reviews. Die Autoren fassen die Inhalte der Veröffentlichungen zusammen und legen dar, dass es in fast allen Veröffentlichungen ausschließlich darum geht, ob und wie eine Krebserkrankung vom Chiropraktiker erkannt werden kann. Die chiropraktische Behandlung selbst sei nur in einem Fallbericht weiter beschrieben worden [142]. In drei weiteren Fallberichten seien zudem schädliche Effekte der Chiropraktik beschrieben worden (s.u.).

Da das eben dargestellte systematische Review um einige Jahre veraltet ist, wurde die Recherche durch das Leitliniensekretariat in einem weiteren Schritt ebenso auf klinische nicht-randomisierte und auch nicht-kontrollierte Studien ausgeweitet. Allerdings konnten keine weiteren klinischen Studien gefunden werden, die über das Evidenzniveau von Fallberichten hinausgehen.

#### Schaden durch Chirotherapie (zu Empfehlung 5.6)

Vor jeder Chirotherapie sollte ausgeschlossen werden, dass sich im zu behandelnden Bereich Verletzungen oder osteolytische Knochenveränderungen durch Metastasen befinden, um eine mögliche Schädigung der Wirbelsäule zu vermeiden.

In diesen folgenden drei Fällen sei dem Chiropraktiker die Krebserkrankung allerdings nicht bekannt gewesen. Im ersten Fall (unbekannter Autor, 1952) sei bei einer Patientin, die sich beim Chiropraktiker mit einem steifen Nacken, Kopfschmerzen und einem „wunden Punkt“ hinter dem rechten Ohr vorstellte, „Anpassungen“ der Halswirbelsäule vorgenommen worden, was zu Gehunfähigkeit, Sehstörungen, Erbrechen und Schmerzen sowie eine Lähmung des Halses und der Stimmbänder geführt habe. Nachträglich sei ein Gehirntumor diagnostiziert worden. Nach Angabe sei der Gehirntumor durch die chiropraktische Behandlung „verletzt“ worden. In einem weiteren Bericht werde der Fall eines 53-jährigen Mannes dargestellt, der wegen Nackenschmerzen chiropraktisch behandelt wurde [143]. Die Autoren würden vermuten, dass die Manuelle Therapie der Wirbelsäule den thyrocervikalen Rumpf belastet habe, da dieser vergrößert und mit einem Neurofibrom verbunden war. Dadurch sei es zu einer Verletzung gekommen, die einer traumatischen Dissektion der A. carotis interna extracranialis ähnlich sei. In einer dritten Veröffentlichung, einem Brief an den Herausgeber, würden die Autoren einen 40-jährigen Mann beschreiben, der keine ärztliche, aber chiropraktische Behandlung in Anspruch genommen habe, nachdem eine Atrophie und Schwäche der Handmuskulatur mit generalisierter Hyperreflexie diagnostiziert worden war [144]. Der Patient habe daraufhin eine allmähliche Schwäche über die gesamte rechte obere Extremität, einen instabilen Gang und Taubheit der gesamten linken Körperseite entwickelt. Klonischer Spasmus und spastische Hemiparese seien ebenfalls nachgewiesen worden. Nach 8 Monaten habe sich der Patient wieder ärztlich vorgestellt und es sei ein fibroblastisches Meningiom operativ entfernt worden. Der Autor behaupte, das Meningiom sei durch die chiropraktische Manipulation "aktiviert" worden. Darüber hinaus würde keine Literatur zum Thema vorliegen. Die Autoren des systematischen Reviews schließen selbst, dass die vorhandene Literatur keinen Aufschluss über die Wirksamkeit der Chiropraktik bietet, wenn diese als Unterstützung einer konventionellen Krebsbehandlung eingesetzt wird.

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Chirotherapie/ Osteopathie/ Cranio Sacral Therapie wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung



## 5.3 Hyperthermie: Elektro- und Ganzkörperhyperthermie

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus 2 RCTs und 2 Kohortenstudien zur Wirksamkeit und Toxizität von Elektro- und Ganzkörperhyperthermie bei onkologischen Patienten vor. Elektro- und Ganzkörperhyperthermie sollte nicht außerhalb von Studien bei diesen Patienten zur Senkung der Mortalität oder der krankheitsassoziierten oder therapieassoziierten Morbidität durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	[145], [146], [147], [148]	
	Konsens	

Seit über 100 Jahren versuchen Ärzte, Krebspatienten durch Überwärmen des Tumorgewebes zu behandeln. Diese Hyperthermie hat in der Regel nicht die Funktion, die Krebszellen abzutöten, sondern den Tumor gegenüber einer Chemo- und Strahlentherapie empfindlicher zu machen. Voraussetzung ist eine Erwärmung entweder lokal oder generalisiert auf wenigstens 40-43°, einige Patienten benötigen während dieser Therapie eine Schmerzbehandlung. Die Körperzellen werden bei der Hyperthermie einem sogenannten Hitzestress ausgesetzt, der sie auf der einen Seite empfindlicher machen soll gegenüber Begleittherapien wie Chemotherapie und Strahlentherapie, auf der anderen Seite werden durch wiederholte Hyperthermien sogenannte Hitzeschockproteine (HSP) freigesetzt. Diese Stressproteine senden Signale für die körpereigenen Killerzellen, so dass sie das Immunsystem anregen und die durch die Hitze angeschlagenen Tumorzellen abbauen können.

Heutzutage unterscheidet man verschiedene Methoden. In der Konventionellen Medizin wird die Hyperthermie bei der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC), bei der interstitiellen Hyperthermie in Kombination mit einer Brachytherapie und bei lokalen/ regionalen Anwendungen eingesetzt, z.B. in der neoadjuvanten Chemotherapie bei Sarkomen. Andere Verfahren, wie die Erhitzung magnetischer Nanopartikeln im Tumorgewebe, sind Gegenstand der Forschung. Von einer Hyperthermie-Behandlung abzugrenzen sind thermo-ablative Verfahren, die große Hitze (bis zu 100°C) nutzen, um das Tumorgewebe direkt zu zerstören. Zu den KAM-Verfahren zählen die Ganzkörperhyperthermie (Whole Body Hyperthermia; WBH) mit moderater (um die 39 Grad Celsius) und hoher Hyperthermie (über 40 Grad Celsius) und spezifische regionale Hyperthermie-Anwendungen, für die kein Nachweis einer regionalen Temperaturerhöhung auf die geforderten 42 Grad existieren. Ganzkörperhyperthermie kann über Infrarotstrahlung oder auch im Wasserbett erreicht werden. Ein eher selten angewandtes WBH-Verfahren ist die extrakorporale Bluterwärmung. Regionale Hyperthermieverfahren der Komplementärmedizin nutzen elektrische Felder (kapazitive Kopplung; Elektrohyperthermie), die angeblich eine selektive Erwärmung in den Tumorzellen bzw. im Tumorgewebe erreichen.

Im Gegensatz zu den in der wissenschaftlichen Medizin angewandten Verfahren liegen keine Temperaturmessungen im menschlichen Körper aus Studien vor. Für nachweisbare onkologische Effekte einer Hyperthermie ist aber das Erreichen einer Temperatur von 42 Grad im Zielgewebe in Kombination mit einer Radio- oder

Chemotherapie erforderlich. Im Gegensatz zur konventionellen Medizin wird diese Temperatur in der komplementären Anwendung nicht erreicht. Im Weiteren werden deshalb nur Hyperthermiemethoden besprochen, die diese Temperaturen nicht nachweislich erreichen und damit unter die komplementäre Anwendung fallen. Eine heute nur noch selten angewandte Form der Ganzkörperhyperthermie ist die Fieberinduktion durch bakterielle Produkte, welche auch als aktive Hyperthermie bezeichnet wird. Eine Erwärmung des Körpers durch die Anwendung spezieller Geräte wird hingegen als passive Hyperthermie bezeichnet.

#### Überblick über Recherche

Insgesamt wurden 4 Studien zu den komplementärmedizinischen Hyperthermieverfahren eingeschlossen, 2 zur Wirksamkeit und 2 zur Toxizität. Auf der ersten Evidenzebene der Recherche wurde insgesamt eine RCT gefunden. Diese Studie von Sulyok et al. (2012) untersuchte den Effekt der Ganzkörperhyperthermie (WBH) auf die Qualität der Erholung nach einer kolorektalen Krebsoperation [145]. Auf der zweiten Evidenzebene wurde eine Kohortenstudie gefunden. Diese Studie von Kim et al. (2015) analysierte die Veränderungen des Tumorschmerzes durch regionale moderate Hyperthermie bei Lungenkrebspatienten [146].

Zur Toxizität wurde eine randomisiert kontrollierte Studie mit Cross-over-Design von Hegewisch-Becker et al. (2002) eingeschlossen [147]. Diese analysierte bei Lungenkrebspatienten, ob Unterschiede bezüglich verschiedener Toxizitäten zwischen Chemotherapie-Zyklen mit bzw. ohne WBH festgestellt werden konnten. In einer weiteren Kohortenstudie von Gerke et al. (2000) wurde die Nephrotoxizität unter einer alleinigen Chemotherapie oder in Kombination mit strahlungsinduzierter bzw. extrakorporaler WBH bei Sarkom-Patienten beleuchtet [148].

Im Folgenden werden die Studien und ihre Ergebnisse einzeln berichtet.

#### Qualität der Erholung nach einer Operation (Ganzkörperhyperthermie) (zu Empfehlung 5.7)

Die Studie von Sulyok et al. (2012) untersuchte den Effekt der Ganzkörperhyperthermie (WBH) auf die Erholung nach einer kolorektalen Krebsoperation [145]. Insgesamt wurden 18 Studienteilnehmer, die sich alle einer kurativen kolorektalen OP unterzogen, in zwei Gruppen randomisiert. Die Interventionsgruppe wurde 3,5 h vor OP-Beginn sediert und dann mittels WBH durch Infrarotbestrahlung behandelt. Dabei wurde über 2h eine Körperkerntemperatur von 39°C erreicht. Die Kontrollgruppe wurde nur sediert. Die Qualität der Erholung wurde mittels des QoR-40-Fragebogen 24h nach der OP erfasst. Es konnten Werte zwischen 40-200 erreicht werden, höhere Werte sprechen dabei für eine bessere Erholung. Der Fragebogen beinhaltet 5 Dimensionen nämlich emotionaler Zustand, körperliches Wohlbefinden, psychologische Unterstützung, körperliche Unabhängigkeit und Schmerzen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beim globalen QoR-40-Wert gefunden werden. Die Interventionsgruppe erreichte dabei im Mittel 167 Punkte (SD = 15) und die Kontrollgruppe 159 Punkte (SD = 16). Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede in den individuellen Dimensionen des Fragebogens gefunden (p = 0.81).

Bezüglich der methodischen Qualität kann als positiv gewertet werden, dass eine Poweranalyse durchgeführt wurde und es sich beim Fragebogen um ein validiertes Messinstrument handelt. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass mit einer sehr kleinen Stichprobe von 9 Personen pro Gruppe kaum eine statistische Aussage

getroffen werden kann. Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist nicht beurteilbar, da keine Angaben zu Histologie, Krebsart, Schweregrad, Komorbidität und mögliche zusätzlichen Therapien in den beiden Gruppen vorhanden sind. Bezüglich des Ergebnisses des Fragebogens fehlen Angaben zu wichtigen statistischen Parametern (Mittelwertsunterschiede, Effektstärken). Nebenwirkungen wurden ohne eine systematische oder standardisierte Vorgehensweise erfasst.

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die Qualität der Erholung nach einer Tumorresektions-OP durch die WBH nicht beeinflusst werden konnte. Allerdings ist das Ergebnis aufgrund der kleinen Stichprobe auch nicht sehr aussagekräftig.

#### Tumorschmerzen (Regionale moderate kapazitive Hyperthermie) (zu Empfehlung 5.7)

In der Studie von Kim et al. (2015) wurde untersucht, ob eine konventionelle Krebstherapie in Kombination mit Hyperthermie zu Veränderung der Tumorschmerzen bei Lungenkrebspatienten führt [146]. In der Interventionsgruppe wurden 35 Patienten zusätzlich zur konventionellen Krebstherapie mit regionaler moderater Hyperthermie mit einer Radiofrequenzstrahlung von 13,56 MHz mittels einer EHY-2000 Einheit (Oncotherm) behandelt. Die Behandlung dauerte ca. 60 min und im Bereich des Tumors wurde eine Temperatur zwischen 39-42°C erreicht. Die Kontrollgruppe (n = 83) erhielt nur die konventionelle Krebstherapie. Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv, indem Patientenakten zu vier verschiedenen Zeitintervallen (T0 (Baseline): Tag -30 bis 0, T1: Tag 1-60, T2: Tag 61-120, T3: Tag 121-180) ausgewertet wurden.

Die Schmerzintensität (PI) wurde mit Hilfe der standardisierten Schmerzintensitätsskala (numerische Skala: 0-10) erfasst. Des Weiterem war die Opioid-Dosis (M) in mg pro Woche von Interesse. Dabei wurde der Schmerzmittelbedarf mittels einer Opioid-Umrechnungstabelle in ein orales Morphinäquivalent umgerechnet. Außerdem bestimmte man mittels einer Formel den effektiven analgetischen Wert (EAS). Eine Zunahme des EAS ist ein Zeichen für eine inadäquate Analgesie, ein Abfall des EAS ist als erfolgreiche Schmerztherapie zu werten. Wie sich der EAS im Zeitverlauf der Studie verändert, war ebenfalls eine Fragestellung. In der Analyse wurden der initiale Performance Status (der Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) und die palliative Bestrahlung als Kovariaten berücksichtigt.

Bei der Schmerzintensität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bei den möglichen Zeitintervallen festgestellt werden. Ein signifikant höherer Opioid-Bedarf wurde in der Interventionsgruppe bei T1 festgestellt (MW SD in Interventionsgruppe: 479,29mg 685,01mg; in Kontrollgruppe: 243,60 mg 403,06 mg,  $p = 0.022$ ). Bezüglich des EAS konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu den möglichen Zeitintervallen gefunden werden. Es konnte allerdings eine signifikante Interaktion von Behandlung und Zeit bezüglich des EAS-Wertes festgestellt werden. Hierbei unterschieden sich die Veränderungen der EAS-Werte über die Zeit in Abhängigkeit von der Behandlung ( $p = 0.038$ ). Es zeigten sich durchweg höhere und damit schlechtere Werten in der Interventionsgruppe, allerdings wurde der Unterschied zwischen den Gruppen nur zu T1 signifikant (Mittelwertsdifferenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: 101,76 Punkte, SE: 46,22 Punkte, 95% KI: 10,20-193,32 Punkte,  $p = 0.030$ ).

Bezüglich der methodischen Qualität kann positiv gewertet werden, dass durch das angewendete Propensity Score Matching (jedem Patienten in der Interventionsgruppe wurden ähnliche Patienten aus der Kontrollgruppe zugeordnet, Verhältnis 1:5) eine Vergleichbarkeit beider Gruppen bezüglich bekannten Variablen erreicht werden sollte.

Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass in der Kontrollgruppe zur Baseline nur noch 47,7% der ursprünglich gemachten Patienten an der Studie teilnahmen. Durch diese hohe Drop-Out-Rate ist die Vergleichbarkeit beider Gruppen eingeschränkt und möglicherweise nicht mehr gegeben. Für das Matching wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Jahr der initialen Diagnose, zytologischer Typ und TNM-Status beachtet. Es erfolgte eine detaillierte Beschreibung von demographischen Angaben und weiteren wichtigen Einflüssen. Ferner war durch die Verwendung des linearen gemischten Effekt-Modells für Messung der EAS-Veränderungen über die Zeit keine Imputation für fehlende Daten notwendig. Die Ergebnisse werden insgesamt übersichtlich dargestellt und die statistischen Verfahren adäquat angewendet. Beim Propensity Score Matching muss beachtet werden, dass sich die Gruppen in unbekanntem, nicht berücksichtigten und nicht gemessenen Variablen unterscheiden können.

Es muss darüber hinaus kritisch festgestellt werden, dass nicht ersichtlich ist, aus welchem Grund in der Hyperthermie-Gruppe am Ende 19 Patienten und in der Kontrollgruppe 126 Patienten weniger analysiert werden konnten (Begründung für nur sechs Patienten in der Hyperthermie-Gruppe gegeben). Zum Zeitpunkt T3 konnten in der Hyperthermie nur noch 16 Patienten (45,7%) ausgewertet werden. Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe wurden die Patienten mit einer konventionellen Therapie behandelt. Was sich hinter dieser Therapie verbirgt und ob diese auch für beide Gruppen vergleichbar ist, ist nicht ersichtlich. Weiterhin wird nicht darauf eingegangen, ob die Patienten außerhalb der Studie noch weitere mögliche Therapien in Anspruch nahmen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die regional moderate Hyperthermie mittels kapazitiver Kopplung unmittelbar nach Behandlung zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung führt. Die Autoren vermuten, dass dies auch an der Hyperthermie-Behandlung liegen könnte, welche mit leichten Schmerzen verbunden sein könnte. Sie beziehen sich dabei auf frühere Studien, in denen Patienten über Schmerzen während der Behandlung geklagt haben (verursacht durch Verbrennungserscheinungen).

#### Nephrotoxizität (Ganzkörperhyperthermie) (zu Empfehlung 5.7)

In der Studie von Gerke et al. (2000) wurde die Nephrotoxizität zwischen einer alleinigen Chemotherapie mit einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Ganzkörperhyperthermie (WBH) verglichen [148]. Dabei wurden 43 Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasierenden Sarkom in drei Gruppen aufgeteilt. Von diesen erhielten 9 Patienten eine Kombination aus der Chemotherapie ICE (Ifosfamide (5g/m<sup>2</sup>), Carboplatin (300mg/m<sup>2</sup>) und Etoposide (100mg/m<sup>2</sup>)) mit einer Hyperthermie-Behandlung, bei der extrakorporal Blut erwärmt wurde (eWBH-Gruppe), sodass eine rektal gemessene Temperatur von 41,8°C erreicht wurde. In der anderen Hyperthermie-Gruppe (rWBH-Gruppe), die 18 Patienten beinhaltete, erhielten die Patienten ebenfalls die ICE-Chemotherapie. Die Hyperthermie erreichte die gleiche Zieltemperatur, dauerte ebenfalls etwa 4h und wurde mittels Aquatherm erzeugt. Dabei fließt warmes Wasser durch spiralförmig angeordnete Rohre und wärmt somit eine geschlossene Kammer auf. Die Kontrollgruppe erhielt nur die ICE-Chemotherapie. Um die Nephrotoxizität zu beurteilen wurden Analysen von Blutproben und 24h-Sammelurin vorgenommen. Zu folgenden Zeitpunkten wurden Messungen durchgeführt: T0: 1 Tag vor ICE, T1: Tag 1 der ICE, T2: Tag 2 der ICE, T3: Tag 3 der ICE, T4: 21 Tage nach T0. Es wurden dabei die Glomeruläre Filtrationsrate, Serum- und Urinkreatinin betrachtet.

Ein Abfall der Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und steigende Kreatinin-Werte stehen dabei für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Insgesamt wurden 177 Urinproben von 41 Patienten analysiert. Zwei Patienten konnten wegen anurischen Nierenversagen während der Behandlung bei T3 nicht ausgewertet werden. Bei T4 wurden weitere 18 Patienten nicht mehr mit ausgewertet. Beim Vergleich zwischen den drei Gruppen zum Zeitpunkt T3 war der Abfall der GFR bei denen mit Hyperthermie behandelten Gruppen signifikant stärker ausgeprägt als in der alleinigen Chemotherapie-Gruppe (ICE vs ICE + eWBH:  $p = 0.016$ , ICE vs ICE + rWBH:  $p = 0.037$ ). Zwischen eWBH und rWBH zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.364$ ). Bei der Analyse des Serumkreatinins zu diesem Zeitpunkt wurde kein signifikanter Unterschied zwischen denen mit WBH behandelten Patienten und der alleinigen ICE-Gruppe festgestellt (ICE vs ICE + eWBH:  $p = 0.111$ , ICE vs ICE + rWBH:  $p = 0.227$ ). Der Unterschied zwischen eWBH und rWBH war ebenfalls nicht signifikant ausgeprägt ( $p = 0.364$ ). Zum Zeitpunkt T4 wurde bei den Parametern GFR und Serumkreatinin kein statistisch relevanter Unterschied sowohl zwischen den WBH-Gruppen und der alleinigen ICE-Gruppe als auch zwischen beiden Arten der WBH festgestellt. (Serumkreatinin: ICE vs. ICE + eWBH:  $p = 0.873$ , ICE vs. ICE + rWBH:  $p = 0.921$ , eWBH vs. rWBH:  $p = 0.84$ . GFR: ICE vs. ICE + eWBH:  $p = 0.631$ , ICE vs. ICE + rWBH:  $p = 0.763$ , eWBH vs. rWBH:  $p = 0.688$ )

Positiv zu werten ist, dass es sich bei der Messung von Kreatinin und GFR um einen validen Endpunkt, erhoben mit einem standardisierten Messverfahren handelt. Bei T3 erfolgten Angaben zu Drop-out und Adverse Events. Die Studie weist aber auch methodische Mängel auf. Mit anfangs 43 Patienten handelt es sich eher um eine kleine Stichprobe (es wurde keine Poweranalyse durchgeführt). Aus welchem Grund die Patienten einer der drei möglichen Therapiegruppen zugeteilt wurden, ist nicht ersichtlich. Die Rahmenbedingungen der Studie sind schwierig zu beurteilen, da nicht angegeben wurde, wie weit das Sarkom im Einzelnen fortgeschritten war, unter welchen zusätzlichen Krankheiten die Patienten litten oder ob die Patienten gegebenenfalls noch andere Therapien in Anspruch nahmen. Weitere Nebenwirkungen wurden ohne eine systematische oder standardisierte Vorgehensweise erfasst. Der statistische Vergleich zwischen den drei Gruppen erfolgt ohne Angabe des 95%igen KI oder einer Effektstärke.

Die bekannte Nebenwirkung der Nephrotoxizität, die durch die ICE-Chemotherapie verursacht wird, zeigte sich auch in dieser Studie. Zusammenfassend ist zu beachten, dass durch die WBH die Nierenschädigung unmittelbar nach der Chemotherapie deutlich verstärkt wird. Auf längere Sicht scheint sich dieser negative Effekt der WBH aber wieder zu relativieren.

#### Nebenwirkungen der Hyperthermie (zu Empfehlung 5.7)

In der Phase II-Studie von Hegewisch-Becker et al. (2002) wurden 44 Patienten mit einem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums mit einer Kombination aus Ganzkörperhyperthermie (WBH) und Chemotherapie behandelt [147]. Alle Patienten zeigten einen progressiven Krankheitsverlauf unter bereits vorher erfolgten Chemotherapien. Die WBH, bei der eine Körperkerntemperatur von  $41.8^{\circ}\text{C}$  erreicht wurde, dauerte ca. 220 min. Die Patienten wurden dabei in Narkose gelegt, Vitalparameter und Temperatur überwacht. Ein Behandlungszyklus beinhaltet eine 2h-Infusion mit Oxaliplatin ( $85 \text{ mg/m}^2$ ). In der Interventionsgruppe wurde dieses Chemotherapeutikum bei einer Körpertemperatur von  $39^{\circ}\text{C}$  gestartet und bis zum Ende der  $41,8^{\circ}\text{C}$ -Phase fortgeführt. Danach folgte eine Infusion mit Leucovorin ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) und eine 48h kontinuierliche Infusion mit 5-Fluoruracil ( $3 \text{ mg/m}^2$ ). Jeder zweite Chemotherapie-Zyklus wurde mit WBH kombiniert. Die Gesamtanzahl der Zyklen betrug

273, davon waren 130 mit WBH und 143 ohne WBH. Der Median des Beobachtungszeitraum lag bei 70 Wochen (Range: 22-125 Wochen). Bei der Analyse der kumulativen Toxizität war von Interesse, ob dabei Unterschiede in den Zyklen mit oder bzw. ohne WBH festgestellt werden konnten. Die hämatologische Toxizität fasste Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie mittels WHO-Kriterien zusammen. Die Analyse der gastrointestinalen Toxizität beinhaltete Übelkeit, Erbrechen und Durchfall und wurde ebenfalls mittels WHO-Kriterien bewertet. Die periphere Neurotoxizität wurde mittels einer Oxaliplatin spezifischen Skala und den National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien beurteilt. Alle Patienten konnten zur Analyse der Toxizität eingeschlossen werden. Sowohl bei der Analyse der hämatologischen Toxizität und der gastrointestinalen Toxizität als auch bei der Auswertung der peripheren Neurotoxizität konnten augenscheinlich keine relevanten Unterschiede zwischen den Zyklen mit WBH bzw. ohne WBH festgestellt werden. Durch die Chemotherapie mit Oxaliplatin wurden am häufigsten neurosensorische Nebenwirkungen beobachtet. Dabei wurden bei 68% aller Patienten milde neuropathische Symptome erfasst. Ein Patient klagte über schwere sensorische Neuropathien mit funktionellen Einschränkungen durch Verlust der Sensitivität in den Fingerspitzen und Fußsohlen am Ende der Therapie. Insgesamt berichten die Patienten über geringere Ausprägungen der neurosensorischen Nebenwirkungen in den Zyklen mit WBH. Es wurde allerdings kein statistischer Vergleich zwischen der Häufigkeit der aufgetretenen Toxizität zwischen den Gruppen berechnet, so dass man diese nur augenscheinlich vergleichen kann.

In dieser Studie mit Cross-over-Design ist positiv zu werten, dass bereits vorher erhaltene Chemotherapeutika und Behandlungen, Anzahl und Lokalisation der Metastasen genau beschrieben wurden. Da die verschiedenen Toxizitäten durch standardisierte Kriterien beurteilt wurden, kann von einem validierten Outcome ausgegangen werden. Ebenfalls wurde eine Poweranalyse durchgeführt und ausführliche Angaben zu Drop-outs und Nebenwirkungen gemacht. Es kann von einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden, da bei allen Patienten ein wöchentlicher Wechsel zwischen Chemotherapie allein und Chemotherapie mit WBH durchgeführt wurde. Allerdings muss beachtet werden, dass Carry-Over-Effekte nicht ausgeschlossen werden können. Ein möglicher Effekt der WBH-Behandlung kann auch noch nach einer Woche vorhanden sein und somit das Ergebnis der darauffolgenden Woche mit der Behandlung ohne WBH verändern. Die Stichprobe ist mit 44 Personen eher klein. Die Autoren schildern, dass neurosensorische Nebenwirkungen in den Zyklen mit WBH weniger berichtet wurden, diese Aussage deckt sich aber nicht mit den berichteten Zahlen. Es wurde kein statistischer Gruppenvergleich über die Toxizität zwischen den beiden Behandlungsoptionen durchgeführt, auch wenn beide Gruppen augenscheinlich ausbalancierte Ergebnisse erzielen. Dementsprechend können auch keine Angaben zu p-Wert, 95% KI und Effektgröße gefunden werden.

Es lässt sich zusammenfassend schlussfolgern, dass das Auftreten von Chemotherapie induzierten Nebenwirkungen durch die WBH nicht beeinflusst werden konnte.

In der Studie von Sulyok et al. (2012) traten nur leichte thermische Schäden an der Haut auf. Genauer betrachtet wurde bei 60% aller Patienten nach der WBH ein transientes Erythem an der Brust festgestellt [145]. Ein Patient zeigte zwei runde Läsionen (Verbrennungsgrad: II, mit einem Durchmesser von 1.5 cm) an den Brüsten. Laut Autoren traten keine NW auf, die mit der erfolgten Sedierung zusammenhängen. Außerdem schilderten die Patienten keinen durch Hyperthermie verursachten Stress. Auch in der Studie Hegewisch-Becker et al. (2002) wurden durch die WBH während der ersten Behandlung bei einer Temperatur von mehr als 41°C nur leichte Nebenwirkungen induziert [147]. Diese waren zum einen Herpes-simplex Infektionen der Schleimhäute



bei 17 Patienten, diese sprachen aber gut auf Acyclovir an. Des Weiterem wurden Druckstellen (WHO-Grad 1 und 2) bei 3 Patienten und transiente Herzrhythmusstörungen mit EKG-Zeichen einer myokardialen Ischämie (WHO-Grad 3) bei 5 Patienten festgestellt. Ein Fatigue-Syndrom (Grad 3) wurde bei 20% in Zyklen mit WBH und bei 6% in Zyklen ohne WBH festgestellt. Bei 5% in den Zyklen mit WBH und bei 3% in den Zyklen ohne WBH wurde ein Fatigue-Syndrom (Grad 4) erfasst. Man geht davon aus, dass hierbei die stärkere Belastung in den Zyklen mit WBH durch die Kombination aus Vollnarkose, Hitze und Chemotherapie verursacht wird. Außerdem wird diskutiert, dass die WBH mit kardialer Belastung einhergeht. Deshalb kann eine sichere Anwendung der WBH nur durch eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter und durch eine vorherige sorgfältige Auswahl der Patienten gewährleistet werden. In der Studie Kim et al. (2015) wurden keine weiteren Angaben zu Nebenwirkungen gemacht [146]. Allerdings wird diskutiert, dass die WBH-Behandlung an sich Schmerzen verursachen könnte. In der Studie von Klimanov et al. (2018) kam es nach der regionalen moderaten Hyperthermie-Behandlung lediglich bei 3 Patienten zu einer lokalen Hyperämie im Bestrahlungsgebiet. Diese ist dann nach 30-40 min verschwunden [149].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Hyperthermie wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 5.4 Reflextherapie

5.8	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1a</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit einer Fußreflexzonenmassage auf die Senkung der Mortalität oder der krankheitsassoziierten oder therapieassoziierten Morbidität, sowie zur Verbesserung von Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung einer Fußreflexzonenmassage bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[150]</a> , <a href="#">[151]</a> , <a href="#">[152]</a> , <a href="#">[153]</a> , <a href="#">[154]</a> , <a href="#">[155]</a> , <a href="#">[156]</a> , <a href="#">[157]</a> , <a href="#">[158]</a> , <a href="#">[159]</a> , <a href="#">[160]</a> , <a href="#">[161]</a>	
	Starker Konsens	

Bei der Reflextherapie wird manueller Druck auf spezifische Körperteile (häufig Füße, manchmal Hände) ausgeübt, die mit bestimmten inneren Organen korrespondieren sollen. Durch die Reizung der Körperzonen sollen die Selbstheilungskräfte der Organe gefördert werden, die mit den jeweiligen Zonen in Verbindung stehen.

Onkologische Patienten bekommen oft Spritzen oder Infusionen über die Arme, so dass die Hände weniger für die Reflextherapie geeignet sind. In den gefundenen Studien handelt es sich bei der Intervention immer um eine Fußreflexzonenmassage. Als Outcomes wurden psychische und physische Lebensqualität, darunter auch die brustkrebsspezifische Lebensqualität, das körperliche Funktionsniveau, Schmerzen, Angst, Depressivität, Fatigue, Übelkeit und Stimmung untersucht. Aufgrund gravierender methodischer Mängel ist allerdings nur ein Teil der Studien auswertbar.

### Studien mit gravierenden methodischen Mängeln und sehr hohem Verzerrungsrisiko

In der de novo Recherche wurde ein systematisches Review [\[150\]](#) mit fünf eingeschlossenen RCTs und darüber hinaus vier weitere RCTs gefunden, die aufgrund erheblicher methodischer Mängel nicht interpretierbar sind. Weitere systematische Reviews wurden bereits vorab ausgeschlossen, da sie entweder keine Subgruppenanalysen für Patienten mit einer Krebserkrankung oder für die Reflextherapie hatten, nur eine RCT eingeschlossen hatten oder keine detaillierten Angaben zu den eingeschlossenen Studien machten (siehe Leitlinienreport). Relevante Einzelstudien aus den SRs wurden übernommen.

### Lebensqualität, Schmerzen, Angst, Depressivität und/oder Fatigue

Im eingeschlossenen systematischen Review wurde eine umfassende Suchstrategie auf neun Datenbanken für Studien mit Reflextherapie an Patienten aller Krebsentitäten durchgeführt [\[150\]](#). Es wurden fünf RCTs gefunden [\[162\]](#), [\[163\]](#), [\[164\]](#), [\[165\]](#), [\[156\]](#), wobei sich zwei der RCTs auf die gleiche Stichprobe beziehen. Als Endpunkte wurden Lebensqualität, Schmerzen, Angst, Depressivität und/oder Fatigue erhoben. Nur in zwei Studien konnten im Gruppenvergleich positive Effekte zugunsten der Reflextherapie gezeigt werden. In der einen Studie von Hodgson et al. (2000) wurde die Lebensqualität mit einer Reihe von Items mit einer jeweiligen VAS-Skala nach Holmes und Dickerson erhoben [\[162\]](#). Im Summscore über alle Items ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Reflextherapie-Gruppe gegenüber der



Placebo-Reflextherapie-Kontrollgruppe (MD k.A.,  $p = 0.004$ ). Im Einzelvergleich der Items ergab sich nur bei dem Item „Atmung“ ein signifikanter Unterschied (MD k.A.,  $p = 0.026$ ). Kritisch anzumerken ist, dass die Skala ursprünglich 23 Items hatte. Fünf der Items waren aufgrund eines Tippfehlers in der Vorlage nicht auswertbar. Dies könnte die Validität des Fragebogens eventuell beeinträchtigt haben. Sehr kritisch zu bewerten ist zudem, dass die Studie nur 12 Teilnehmer hatte, keine Angaben zur Randomisierung gemacht wurden und nur sehr kurzfristige Effekte (12h nach Behandlung) erhoben wurden. In der anderen Studie von Smith (2002) wurde Fatigue mit dem Profile of Mood States (POMS) und der Pearson-Byars Fatigue Checklist erhoben [164]. In beiden Fällen ergaben sich signifikant bessere Ergebnisse in der Reflextherapiegruppe als in der aktiven Kontrollgruppe, die nur eine normale Fußmassage bekommen hatte (POMS: MD k.A.,  $p = 0.006$ ; Pearson-Byars Fatigue Checklist: MD k.A.,  $p = 0.002$ ). Allerdings ist hier die Validität der Pearson-Byars Fatigue Checklist fraglich, da diese für Piloten zur Erfassung körperlicher Ermüdung entwickelt wurde. Zudem gab es einen Drop-out von 16,3 % ( $n = 21$  von 129), eine nur einfache Verblindung und keine Angabe zur Größe der Effekte und zur klinischen Relevanz. In den anderen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Reflextherapie vs. gewöhnliche Fußmassage) hinsichtlich Angst und Depressivität, erhoben mit dem HADS [163], oder keine Angaben zum Gruppenvergleich. Die Autoren des systematischen Reviews schließen selbst, dass auf Grundlage dieser Evidenz keine Aussage über die Wirksamkeit von Reflextherapie in der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung getroffen werden kann.

#### Übelkeit, Fatigue und Lebensqualität

Schwierig ist ebenso die Auswertung der zwei Publikationen [153], [154], die sich auf die gleiche Studie an der gleichen Stichprobe beziehen und lediglich verschiedene Endpunkte beschreiben. 60 Patientinnen mit einem Brustkrebs wurden hinsichtlich Übelkeit, Fatigue und Lebensqualität befragt, nachdem sie entweder während zwei Zyklen CTx 30-40 Minuten Reflextherapie oder keine zusätzliche Behandlung erhalten hatten. Die Gruppen waren zur Baseline nicht vergleichbar und in der statistischen Auswertung wurde multiple getestet (über 50 statistische Tests ohne statistische Korrektur). Die Ergebnisse dieser Studie sind daher nicht aussagekräftig. Durch die fehlende aktive Kontrollgruppe ist zudem ein Placeboeffekt nicht auszuschließen.

#### Angst und Schmerzen

Ebenso weist die statistische Auswertung der Studie von Stephenson et al. (2000) gravierende Fehler auf [156]. Es wurden Brust- und Bronchialkrebspatienten zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt und im Cross-Over-Design behandelt. Die eine Gruppe hat am ersten Tag zuerst eine Sitzung Reflextherapie erhalten und die darauffolgenden drei Tage keine besondere Intervention. Die andere Gruppe hat die ersten drei Tage keine besondere Intervention bekommen und dann am vierten Tag die Reflextherapie. In beiden Gruppen wurden die Patientin jeweils am ersten und am vierten Tag nach Angst und Schmerzen befragt. Die Mittelwerte wurden allerdings für die jeweilige Kontrollbedingung und Interventionsbedingung über die Gruppen hinweg gebildet, nicht innerhalb der Gruppen. Die Patienten dienten somit nicht als eigene Kontrolle. Die Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline wurde aber weder hinsichtlich demographischer Eigenschaften noch der Endpunkte überprüft (teilweise auch nicht angegeben). Zudem wurden für fast alle Endpunkte nur ein Teil der Stichprobe ausgewertet, nämlich nur die Brustkrebspatientinnen ( $N = 13$ , Drop-out = 44%, k.A. zur Aufteilung in Arm A oder Arm B).

### Lebensqualität

Bei Uysal et al. (2017) bekamen 65 Patienten mit einem kolorektalem Karzinom zweimal pro Woche, je 20-30 Min, für 5 Wochen entweder Reflextherapie eine klassische Massage oder keine weitere Behandlung neben CTx und RTx [159]. Alle Patienten wurden hinsichtlich der Lebensqualität untersucht. Die Gruppen waren zur Baseline nicht vergleichbar. Die Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander auf dem EORTC QLQ C30 in der Global Health Skala (MW (SD): A: 76.25 (9.85), B: 68.33 (5.72), C: 68.33 (11.34);  $p = 0.012$ ). Außerdem waren in Arm C deutlich mehr Patienten mit Tumorstadium III (Anzahl der Patienten in Stadium II/III: Arm A 10/10, Arm B 5/15 und Arm C 3/17). Diese Unterschiede wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt und machen die Ergebnisse kaum interpretierbar. Weiterhin wurden die Ergebnisse nur selektiv berichtet (keine Angaben zu den Ergebnissen des CR29). Die Kontrollgruppe erhielt zwar eine vergleichbare Behandlung, nämlich eine normale Fußmassage, allerdings dauerte diese nur 20 statt 30 Minuten (performance bias). Zudem fand keinerlei Verblindung statt.

### Stimmungslage und Schmerzen

In der randomisiert kontrollierten Vergleichsstudie von Hodgson et al. (2012) wurde an 18 Pflegeheimbewohner mit bereits abgeschlossener Krebsbehandlung ein Cross-over-Design durchgeführt [152]. Die Teilnehmer der einen Gruppe erhielten über vier Wochen eine schwedische Massage der unteren Extremitäten (20 min. 1x/ Woche) und dann nach einer Woche Wash-out über vier Wochen eine Reflextherapie (20 min. 1x/ Woche) der Füße. Die andere Gruppe erhielt ebenso beide Therapien, aber in anderer Reihenfolge. Beide Gruppen wurden nach einem systematischen Vorgehen mit dem AARS in ihrer Stimmungslage durch Beobachter eingeschätzt und mit dem CNPI nach ihren Schmerzen befragt. Die statistische Auswertung wurde nicht nachvollziehbar dargestellt und fehlerhaft durchgeführt: Es wird nicht erklärt, wann genau die Daten erhoben worden sind und wie die Daten zu den einzelnen Behandlungen zusammengerechnet wurden und es wurde ein statistischer Test für abhängige statt für unabhängige Stichproben verwendet. Es lassen sich daher keine Schlüsse aus dieser Studie ziehen.

### Studien mit geringen bis moderaten methodischen Mängeln und Verzerrungsrisiko

In den folgenden sechs RCTs gibt es weniger gravierende methodische Mängel, so dass die Daten zumindest Hinweise auf eine eventuelle Wirksamkeit von Reflextherapie geben können. Drei RCTs wurden an relativ großen Stichproben ( $n > 150$ ) aus Patientinnen mit einem Brustkrebs durchgeführt, die zu verschiedenen psychischen und physischen Parameters des Wohlbefindens und der Lebensqualität befragt wurden. Zwei weitere RCTs untersuchten speziell Schmerzen und Angst an einer Stichprobe mit verschiedenen Krebserkrankungen. Die letzte RCT ist eine Vergleichsstudie zwischen Reflextherapie und Aromatherapie-Massage ebenso an Patienten verschiedener Krebserkrankungen.

### Psychische und physische Lebensqualität

In der größten RCT von Wyatt et al. (2012) wurden 286 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs (Stage III-IV, metastasiert oder rezidiv) in eine von drei Gruppen randomisiert [160]. Die Patientinnen erhielten während der CTx und/oder Hormontherapie entweder mehrere Sitzungen Reflextherapie (Dauer: 30min. 1x Woche, 4 Wochen insgesamt), gewöhnliche Fußmassagen (gleiche Dauer und Anzahl) oder nur

die konventionelle Krebsbehandlung. Es wurden verschiedene Belange der psychischen und physischen Lebensqualität abgefragt: Brustkrebspezifische QoL mit dem FACT-B (physical, emotional, social, functional, breast cancer specific concerns), körperliches Funktionsniveau mit SF-36, Fatigue-Schwere und Störung der täglichen Aktivitäten durch die Fatigue jeweils mit einem einzelnen Item aus dem Brief Fatigue Inventory (BFI), Schmerz-Intensität mit einem einzelnen Item aus dem Brief Pain Inventory-Short Form, Depressivität mit CES-D und Angst mit dem State-Trait Anxiety Inventory. Die Erhebungszeitpunkte waren zu Beginn der Studie und eine Woche nach der letzten Intervention, das Follow-up sechs Wochen nach der letzten Intervention. Die statistischen Analysen wurden nach allen Regeln der Kunst durchgeführt. Anfängliche Unterschiede zwischen den Gruppen wurden in den statistischen Analysen berücksichtigt. Im Vergleich der Gruppe der Patientinnen, die eine Reflextherapie bekommen hatte, mit der Gruppe, die gewöhnliche Fußmassagen erhalten hatte, schnitt die erste Gruppe nur hinsichtlich eines Endpunkts signifikant besser ab, nämlich Dyspnoe (einzelnes Item aus dem FACT-B: adjustierter Koeffizient  $\beta$  der Gruppenvariable des Linear Mixed Effects (LME) Modells über T0, T1 und T2 (Standardfehler von Beta), p-Wert, adjustierter Mittelwert M für T1 und T2, adjustierte Effektgröße:  $\beta = \text{k.A.}$  (k.A.),  $p = 0.02$ , Arm B: M-T1 = 3.1, M-T2 = 3.03, Effekt T1 = k.A., Effekt T2 = k.A.). Im Vergleich zur passiven Kontrollgruppe hatten sie in zwei Endpunkten bessere Werte: ebenso in Dyspnoe ( $\beta = 0.39$  (0.13),  $p < 0.01$ , Arm A: M-T1 = 3.33, M-T2 = 3.36, Arm C: M-T1 = 3.1 M-T2 = 2.9, Effekt T1 = 0.36, Effekt T2 = 0.51) und im allgemeinem körperlichen Funktionsniveau (SF-36:  $\beta = 5.527$  (2.728),  $p = 0.04$ , Arm A: M-T1 = 58.6, M-T2 = 59.2, Arm C: M-T1 = 54.9 M-T2 = 51.6, Effekt T1 = 0.21, Effekt T2 = 0.44). Diese beiden Effekte sind klinisch relevant, wobei Letzteres durch die Verbesserung der Dyspnoe vermittelt wurde. In allen weiteren Belangen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Reflextherapie-Gruppe und den anderen zwei Gruppen. Kritisch anzumerken ist, dass keine Verblindung der Teilnehmerinnen stattgefunden hatte, so dass positive/negative Erwartungen ihr Befinden oder ihre Wahrnehmung verändert haben könnten. Weiterhin ist anzumerken, dass der Gruppenunterschied aus dem Durchschnitt aller Gruppenunterschiede zu allen Zeitpunkten berechnet wurde. Interaktionseffekte zwischen Gruppe X Zeit wurden nicht dargestellt. D.h. es kann nicht erkannt werden, ob sich die Gruppen zeitweise unterschieden und die Effekte ausgemittelt haben. Ein dauerhafter Effekt wäre aber erkannt worden.

#### Physisches und psychisches Befinden

In einer folgenden Studie von Wyatt et al. (2017) wurden 256 Patientinnen, ebenso mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium III-IV, in zwei Gruppen randomisiert: In der einen Gruppe wurden die Partner (oder Familienangehörige oder Freunde) der Patientinnen in der Technik der Reflextherapie geschult [161]. Diese haben dann die Patientinnen für vier Wochen mindestens einmal pro Woche mit einer 30-minütigen Reflextherapie behandelt (realer Durchschnitt 1.1-mal pro Woche). In der anderen Gruppe haben die Partner den Patientinnen stattdessen irgendeine Art von Aufmerksamkeit zukommen lassen, die in der Studie nicht genauer beschrieben wird. Nach vier Wochen stand es den Teilnehmern offen, die Interventionen fortzusetzen. Alle Patientinnen wurden wöchentlich zu verschiedenen Belangen ihres physischen und psychischen Befindens befragt: Symptomschwere und Einschränkungen des täglichen Lebens mit dem MDASI, körperliches Funktionieren und Zufriedenheit bezüglich der sozialen Teilhabe mit dem PROMIS, QoL mit dem QLI. Als Mediatoren wurden zudem die Wahrnehmung der sozialen Unterstützung mit dem MSPSS und Qualität der Patientin-Studienpartner-Beziehung mit dem Quality Relationship Tool erfasst. Die

statistische Analyse wurde nach allen Regeln der Kunst durchgeführt. Die Gruppen waren zu Beginn der Studie in fast allen Belangen außer dem Lebensalter vergleichbar. Dies wurde aber in den statistischen Analysen berücksichtigt. Die Qualität der Beziehung der Patientinnen zu ihrem Studienpartner und die grundsätzlich wahrgenommene soziale Unterstützung zeigten keine Unterschiede. Nach den Behandlungen, v.a. in der zweiten, dritten und fünften Studienwoche gaben die Patientinnen der Reflextherapiegruppe in zwei von fünf Endpunkten eine signifikant größere Symptomabnahme als in der anderen Gruppe an: dies betrifft die Fragen aus dem MDASI zur Symptomschwere (adjustierter Koeffizient  $\beta$  der Gruppenvariable des Linear Mixed Effects (LME) Models über Woche 5 und 11 (Standardfehler von Beta), p-Wert, ggf. adjustierter Mittelwert M:  $\beta = -4.34$  (1.85),  $p = 0.02$ . Woche 2: Arm A: M = 27.50 (1.53), Arm B M = 33.65 (1.55),  $p < 0.01$ ; Woche 3: Arm A: M = 25.50 (1.55), Arm B: M = 30.98 (1.55),  $p = 0.01$ ; Woche 5: Arm A: M = 24.64 (1.52), Arm B: M = 30.50 (1.48),  $p < 0.01$ ) und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens ( $\beta = -3.69$  (1.39),  $p < 0.01$ . Woche 1: Arm A: M = 14.60 (1.15), Arm B: M = 18.32 (1.17),  $p = 0.02$ ; Woche 3: Arm A: M = 11.84 (1.17), Arm B: M = 17.57 (1.17),  $p < 0.01$ ; Woche 5: Arm A: M = 12.30 (1.15), Arm B: M = 16.60 (1.12),  $p < 0.01$ ). Diese Ergebnisse zur Symptomschwere sind statistisch größtenteils durch die Verbesserung auf den Items zu Fatigue und Schmerzen erklärbar. Gleichzeitig konnten keine Unterschiede in den anderen Endpunkten gezeigt werden, obwohl diese durchaus ähnliche Parameter des Wohlbefindens waren. Ein Nachteil der Studie ist, dass nicht angegeben wurde, ob die Effekte klinisch relevant sind. Des Weiteren erschwert sich die Interpretation der Ergebnisse dadurch, dass nicht angegeben wurde, was genau die Patientinnen in der Kontrollgruppe bekommen haben (hat hier auch persönliche Zuwendung oder sogar Berührung stattgefunden?). Um die Effekte explizit der Reflexzonen-Massage zuschreiben zu können, hätte man die Patientinnen in der Kontrollgruppe mit einer vergleichbaren nur gewöhnlichen Fußmassage behandeln müssen. Des Weiteren ist anzumerken, dass 20% der Patientinnen die Teilnahme innerhalb der ersten fünf Studienwochen abgebrochen haben und 30% innerhalb des gesamten Studienzeitraums von 11 Wochen (davon nur 3,5 % wegen Tod oder zu starker Erkrankung). Die Abbruchrate und Abbruchgründe waren innerhalb beider Gruppen vergleichbar, so dass ein Gruppenvergleich dennoch legitim war. Allerdings lässt sich schließen, dass weder Aufmerksamkeit (wie auch immer diese stattgefunden hat) noch Reflextherapie im häuslichen Umfeld für alle fortgeschrittene Brustkrebspatientinnen und ihre Studienpartner geeignet oder attraktiv ist.

#### Lebensqualität, Angst und Depressivität

Bei Sharp et al. (2010) wurden drei verschiedene Gruppen von insgesamt 183 Patientinnen mit Brustkrebs ohne Metastasen miteinander verglichen [155]: Die Patientinnen hatten sieben Wochen nach der OP entweder Reflextherapien (Dauer: 1h, 1x/ Woche für 8 Wochen), Kopfmassagen (gleiche Dauer und Anzahl) oder nichts bekommen, was über die übliche Versorgung hinausging. Die Endpunkte wurden zur Baseline (T0) und drei Wochen nach der letzten Intervention (T1) sowie zum Follow-up neun Wochen nach der letzten Intervention (T2) erhoben. Dabei wurden sehr viele ähnliche Parameter erfasst: als primärer Endpunkt wurde QoL mit der TOI (Trial Outcome Index) - Skala des FACT-B zu T1 gewählt, als sekundären Endpunkte QoL mit der TOI-Skala des FACT-B zu T2, sowie mit den anderen Skalen des FACT-B, nämlich der körperlichen, funktionalen, emotionalen, sozialen und zusätzlichen Sorgen- Skala (Baseline, T1, T2), Stimmung mit der Mood Rating Scale (MRS) Entspannungs-Skala und anderen Skalen des MRS (Baseline, T1, T2) und Angst und Depressivität mit HADS (Baseline, T1, T2). Zudem wurden die Vergleichbarkeit der Gruppen in der Anwendung

zusätzlicher KAM-Therapien mit dem CMQ (Baseline, T1, T2) und die psychiatrische Morbidität mit dem SCID (Baseline, T1, T2) überprüft. Zur Kontrolle der multiplen Tests wurde eine Korrektur des Signifikanzniveaus vorgenommen. Im Vergleich zur passiven Kontrollgruppe hatte die Reflextherapie-Gruppe in insgesamt 6 von 34 Tests signifikant bessere Werte (QoL mit FACT-B Gesamtskala, TOI-Skala und der funktionalen Unterskala jeweils zu T2, allgemeine Stimmung des MRS zu T1 und T2, Entspannungs-Unterskala des MRS zu T2). Im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe der Kopfmassage ergab sich jedoch nur in einem von 34 Tests ein signifikanter Unterschied, nämlich hinsichtlich der „easy-goingness“ Unterskala des MRS zu T1 (Mittelwert (95% Konfidenzintervall): Arm A: 98.70 (90.12; 107.27), Arm B: 113.98 (105.49; 122.46),  $p = 0.04$ ). Diese nachweislichen Unterschiede sind alle in geringer Größenordnung und vermutlich nicht klinisch relevant. Die Autoren der Studie heben diese Unterschiede sehr hervor, gehen aber nicht darauf ein, warum in anderen ähnlichen Punkten keine Unterschiede gefunden werden konnten.

### Schmerzen

In einer RCT von Stephenson et al. (2007) wurden 90 Patienten mit verschiedenen metastasierten Krebserkrankungen in zwei Gruppen randomisiert [157]: In der einen Gruppe wurden die Partner (oder Familienangehörige oder Freunde) der Patienten in der Methode der Reflextherapie unterrichtet, damit sie diese einmalig für 30 Minuten beim Patienten im häuslichen Umfeld durchführen konnten. In der anderen Gruppe sollten die Partner dem Patienten etwas seiner Wahl vorlesen. In beiden Gruppen wurden die Patienten vor und nach der Intervention durch den Partner bezüglich ihrer Schmerzen mit dem Brief Pain Inventory (BPI) und SF-MPQ (ein Item für die Schmerz-Intensität wurde mit der VAS für Schmerz ausgetauscht) und bezüglich ihrer Angst mit der VAS befragt. Nach der Intervention gaben die Patienten, die eine Reflextherapie bekommen hatten, deutlich niedrigere Werte auf einen der Fragebögen für Schmerzen (es ist nicht erkennbar, welcher der beiden FB gemeint ist: adjustierte Mittelwertsunterschiede Prä/Post (SD): Arm A: 1.1 (k.A.), Arm B: 0.1 (k.A.),  $p = 0.001$ , Effektgröße  $\epsilon^2 = 0.12$ ) und Angst (Arm A: 3.1 (k.A.), Arm B: 1.3 (k.A.),  $p = 0.001$ ,  $\epsilon^2 = 0.13$ ) an als die andere Gruppe. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass am meisten die Patienten profitierten, die vor der Reflextherapie hohe Werte für Schmerzen angegeben hatten (Pain>5: Arm A: 2.7 (k.A.), Arm B: 0.5 (k.A.),  $p = 0.007$ ,  $\epsilon^2 = 0.23$ ). Dies spricht für einen kurzfristigen Effekt der Reflextherapie, der über den Effekt von Aufmerksamkeit durch Vorlesen hinausgeht. Allerdings könnten wegen fehlender (wenn auch kaum möglicher) Verblindung die Erwartungen der Patienten einen Einfluss auf ihre subjektive Einschätzung gehabt haben. Zudem könnte auch die körperliche Berührung oder Massage den Effekt erklären. Des Weiteren wurden in der Auswertung nur die Ergebnisse eines einzigen Fragebogens dargestellt (publication bias). Die Erstautorin der Studie ist selbst ausgebildete Reflextherapeutin und hat die Daten der Studie selbst erhoben. Hier könnte ein Interessenskonflikt vorliegen.

### Schmerzen und Angst

In einer weiteren RCT von Tsay et al. (2008) erhielten 62 Patienten mit einem hepatozellulärem oder Magenkrebs wurden nach der OP entweder vier Tage lang jeweils eine 20-minütige Sitzung Reflextherapie oder nur die konventionelle Behandlung [158]. Als Endpunkte wurden täglich Schmerzen mit der VAS und dem SF-MPQ und Angst mit HADS erfasst. Zusätzlich wurde zwei Tage nach der Intervention der Betäubungsmittelkonsum von Meperidin erfasst. Es wurde ein GLM Model über alle Zeitpunkte berechnet. Auf der VAS stieg der Schmerz für die Kontrollgruppe an, während er in der Behandlungsgruppe tendenziell konstant blieb. Dieser Unterschied

zeigte sich in einem signifikanten Gruppen-Effekt, sowie in einem signifikanten Gruppen-Zeit-Interaktionseffekt (adjustierter Koeffizient der Gruppenvariable  $\beta_G$  (Standardfehler) = 21.22 (4.93),  $p < 0.001$ ; Koeffizient des Zeit-Gruppen-Interaktionseffekts  $\beta_I$  (Standardfehler) = -2.41 (1.38),  $p = 0.0107$ ). Auf dem SF-MPQ war der durchschnittliche Gruppenunterschied nicht signifikant ( $\beta_G = -0.63$  (1.23),  $p = 0.61$ ), jedoch der Gruppen-Zeit-Interaktionseffekt ( $\beta_I = -3.17$  (1.41),  $p = 0.02$ ): In der Interventionsgruppe zeigte sich eine stärkere Abnahme des Schmerzes über die Zeit. Das gleiche gilt für die Werte des HADS zur wahrgenommenen Angst der Patienten ( $\beta_G = 0.31$  (0.98),  $p = 0.753$ ;  $\beta_I = -1.12$  (0.49),  $p = 0.231$ ). Zudem zeigte sich ein signifikant geringerer Konsum von Meperidin in der Interventionsgruppe (Mittelwertsdiff. = 39,59 mg Demerol,  $p = 0.015$ ). Es wurde nicht ausgewertet, ob die Patienten davor auch unterschiedliche Mengen an Schmerzmitteln über die patientengesteuerte Analgesie PCA erhielten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist erneut kritisch anzumerken, dass nur eine passive Kontrolle stattgefunden hat, so dass sich die positiven Effekte nicht explizit der Reflexzonen-Massage zuschreiben lassen.

#### Vergleich zu Massage mit Aromatherapie

Bei Dyer et al. (2013) wurden 115 Patienten verschiedener Krebserkrankungen zufällig in eine Gruppe eingeteilt, die entweder Massagen mit Aromatherapie (4 Sitzungen für jeweils 1 h, auf durchschnittlich 10 Wochen verteilt) oder Reflextherapie (4 Sitzungen, Dauer: kA) erhalten haben [151]. In beiden Gruppen wurden vor der ersten und nach der letzten Sitzung verschiedene Parameter der Lebensqualität erhoben. Auf dem MYCaW konnten die Teilnehmer selbst angeben, welche negativen Auswirkungen die Krebserkrankung auf sie hat und wie sich diese durch die jeweilige Behandlung verändert haben. Darüber hinaus wurde Entspannung mit der VAS erfasst. Dabei konnte gezeigt werden, dass es in beiden Armen eine bedeutsame Verbesserung der erhobenen Lebensqualität gab. Allerdings gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Diese Studie zeigt also, dass die Reflextherapie der Aromatherapie-Massage in Bezug auf die Verbesserung der hier gemessenen Lebensqualität nicht unterlegen, aber auch nicht überlegen ist. Die Aromatherapie-Massage ist selbst keine etablierte Therapie, von der man ausgehen kann, dass ihr Effekt über ein Placeboeffekt hinausgeht. Auch die Autoren erwähnen, dass es keinen ausreichenden Nachweis über die Wirksamkeit der Aromatherapie-Massage gibt. (Hier sei dann auf das [Kapitel 5.5](#) verwiesen.)

#### Nebenwirkungen

Angaben zu Nebenwirkungen der Reflextherapie findet man in vier Studien [163], [151], [152], [160]. Bei Ross et al. (2002) wurden 17 Patienten mit fortgeschrittenem Krebs (k.A. zu Krebsentitäten) einmal pro Woche (Dauer k.A.) für 6 Wochen mit Reflextherapie oder einer gewöhnlichen Fußmassage behandelt [163]. Es wurden acht Fälle von Fußbeschwerden (Reflextherapie:  $n = 6$ , Fußmassage  $n = 2$ ) und vier Fälle von Übelkeit, Zittern und Schlafstörungen (Reflextherapie:  $n = 2$ , Fußmassage  $n = 2$ ) berichtet, die möglicherweise mit der Therapie assoziiert waren. In der RCT von Dyer et al. (2013) wurden 57 Patienten mit vier Sitzungen Reflextherapie (Dauer k.A.) behandelt [151] und bei Hodgson et al. (2012) 18 Patienten (1x pro Woche a 20 Minuten, für vier Wochen) [152]. In beiden Fällen wurden die Nebenwirkungen nicht systematisch erfasst, aber laut Angabe der Autoren wurden keine Nebenwirkungen von den Teilnehmern berichtet. Bei Wyatt et al. (2012) wurden die Nebenwirkungen systematisch mit eigenen Kriterien erhoben [160]. Hier absolvierten 95 Patientinnen

mit Brustkrebs die Reflextherapie (1x pro Woche a 30 Minuten, 4 Wochen) und berichteten ebenso nach Angabe der Autoren von keinen Nebenwirkungen.

#### Schlussfolgerung

Insgesamt wurden in den Studien positive Effekte auf die Atmung, Fatigue und Schmerzen beschrieben. Allerdings kann man vermuten, dass diese Effekte zum größten Teil durch ein Gefühl der persönlichen Zuwendung hervorgerufen worden sind. Es gibt keine sichere Evidenz für die Wirksamkeit der Reflextherapie.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Reflextherapie wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationsfassung



## 5.5 Schwedische Massage

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen widersprüchliche Daten aus 5 RCTs zur Wirksamkeit von Schwedischer Massage zur Reduktion von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung Schwedischer Massagen zur Reduktion von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[120]</a> , <a href="#">[129]</a> , <a href="#">[166]</a> , <a href="#">[167]</a> , <a href="#">[168]</a>	
	Starker Konsens	

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen widersprüchliche Daten aus 11 RCTs zur Wirksamkeit von Schwedischer Massage zur Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens oder der Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung Schwedischer Massagen zur Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens oder der Lebensqualität gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[120]</a> , <a href="#">[166]</a> , <a href="#">[167]</a> , <a href="#">[168]</a> , <a href="#">[151]</a> , <a href="#">[155]</a> , <a href="#">[169]</a> , <a href="#">[170]</a> , <a href="#">[171]</a> , <a href="#">[172]</a> , <a href="#">[173]</a> , <a href="#">[174]</a>	
	Konsens	

5.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen widersprüchliche Daten aus 19 RCTs zur Wirksamkeit von Schwedischer Massage zur Verbesserung der Stimmung, Angst*, Depressivität** oder dem Affekt bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung Schwedischer Massagen zur Verbesserung der Stimmung, Angst*, Depressivität** oder dem Affekt bei diesen Patienten gegeben werden.  * Angst ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40)  ** Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32)	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[129]</a> , <a href="#">[155]</a> , <a href="#">[175]</a> , <a href="#">[176]</a> , <a href="#">[177]</a> , <a href="#">[178]</a> , <a href="#">[167]</a> , <a href="#">[179]</a> , <a href="#">[169]</a> , <a href="#">[180]</a> , <a href="#">[170]</a> , <a href="#">[181]</a> , <a href="#">[171]</a> , <a href="#">[182]</a> , <a href="#">[172]</a> , <a href="#">[183]</a> , <a href="#">[184]</a> , <a href="#">[185]</a> , <a href="#">[186]</a>	
	Starker Konsens	



5.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen widersprüchliche Daten aus 9 RCTs zur Wirksamkeit von Schwedischer Massage zur Reduktion von Schmerz bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung Schwedischer Massagen zur Reduktion von Schmerz bei diesen Patienten gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[129]</a> , <a href="#">[167]</a> , <a href="#">[180]</a> , <a href="#">[187]</a> , <a href="#">[168]</a> , <a href="#">[172]</a> , <a href="#">[184]</a> , <a href="#">[185]</a> , <a href="#">[186]</a>	
	Starker Konsens	
5.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen widersprüchliche Daten aus 11 RCTs zur Wirksamkeit von Schwedischer Massage zur Reduktion von Stress, Distress oder Erhöhung der Entspannung bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung Schwedischer Massagen zur Reduktion von Stress, Distress oder Verbesserung der Entspannung bei diesen Patienten gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[151]</a> , <a href="#">[155]</a> , <a href="#">[167]</a> , <a href="#">[169]</a> , <a href="#">[168]</a> , <a href="#">[172]</a> , <a href="#">[183]</a> , <a href="#">[173]</a> , <a href="#">[188]</a> , <a href="#">[185]</a> , <a href="#">[186]</a>	
	Konsens	
5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen widersprüchliche Daten aus 5 RCTs zur Wirksamkeit von Schwedischer Massage zur Reduktion von Übelkeit oder Erbrechen bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung Schwedischer Massagen zur Reduktion von Übelkeit oder Erbrechen bei diesen Patienten gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[129]</a> , <a href="#">[176]</a> , <a href="#">[181]</a> , <a href="#">[168]</a> , <a href="#">[184]</a>	
	Starker Konsens	

Die Massage beschreibt eine der bekanntesten und ältesten Heilmethoden. Beim Massieren werden mechanische Techniken der Berührung genutzt, welche die Muskulatur und das Bindegewebe beeinflussen sollen. Zu den Grifftechniken gehören

das Streichen, Kneten, Reiben, Klopfen etc. Die klassische Massage dient v.a. der Behandlung und Prävention von Verspannungen, der Förderung der Durchblutung und des Stoffwechsels sowie der Beeinflussung des Kreislaufs, des Blutdrucks, der Atmung und der Psyche. Bei Krebspatienten soll sie v.a. Ängste und Depressivität reduzieren, physische Symptome, wie Übelkeit lindern und die Lebensqualität verbessern.

Als Grundlage für die Empfehlungen in dieser Leitlinie dient ein systematische Review über den Einfluss von Schwedischer Massage auf verschiedene Endpunkte, welche 19 Studien einschloss [189]. Die Studien nutzten Aktive Kontrollen, wie Friendly Visit oder Interaktionen (6 Studien) oder eine passive Kontrolle wie Standard Care (9 Studien) bzw. keine genauer definierte Kontrollgruppe (Keine Massage, 3 Studien) und bei zwei Studien welche Massage mit Aromatherapie verwenden, eine Kontrollgruppe ohne Aromatherapie. Von den 19 Studien wurden 5 ausgeschlossen, da sie entweder Kinder als Stichprobe einschlossen, keine schwedische Massage verwendeten oder kein Journal-Artikel darstellen. Somit wurden 14 Studien aus dem Review eingeschlossen [175], [176], [177], [178], [167], [179], [190], [169], [180], [181], [191], [187], [170], [192]. Zusätzlich wurden zunächst 22 randomisiert-kontrollierte Einzelstudien eingeschlossen [171], [168], [182], [151], [193], [152], [194], [166], [172], [195], [183], [184], [196], [120], [173], [129], [188], [185], [155], [135], [174], [186]. Die Studien von Dyer et al. (2013) [151] und Hodgson und Lafferty (2012) [152] stellen direkte Vergleiche der klassischen/schwedischen Massage zur Reflextherapie auf, somit tauchen die Ergebnisse dieser Studien auch in der Empfehlung zur Reflextherapie auf. Aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studiengruppen und weiteren gravierender Mängeln wurden 5 randomisiert-kontrollierte Studien aus den Empfehlungen ausgeschlossen [196], [193], [152], [194], [195]. Die Studien von Wilkinson et al. (2007) [192] und Wilcock et al. (2004) [191], vergleichen nur eine Aromatherapiemassage-Gruppe mit einer Gruppe ohne Massage. Deshalb werden diese Studien nicht als Grundlage einer Empfehlung genutzt, die Ergebnisse jedoch im Kapitel Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe kurz erläutert.

Studien zur Massage sind vielfältig. Hierbei unterscheiden sich insbesondere die Studiendesigns und verwendete Methodik. Zur Übersicht wurden die Studien im Folgenden zunächst nach Vergleichs- bzw. Kontrollgruppen aufgeteilt und daraufhin in die relevanten Endpunkte. Wir unterscheiden Studien mit einer aktiven Vergleichsgruppe und unterscheiden hierbei in Kontrollgruppen mit Berührung und ohne Berührung (nur Aufmerksamkeit) und einer passiven Kontrollgruppe (Usual Care/ Standard Care/ Waitlist). Des Weiteren betrachten wir getrennt Studien, welche eine Aromatherapiemassagegruppe einschlossen. Aufgrund dessen, dass Studien manchmal sowohl eine aktive als auch passive Vergleichs-/Kontrollgruppe oder auch eine Gruppe mit Aromatherapiemassagen eingeschlossen haben, kommen manche Studien in mehreren Kapiteln vor [166], [120], [173], [129], [155], [135], [169], [174], [186]. Die Studie von Soden et al. (2004) [169] ist dabei aus dem Review von Shin et al. (2016) entnommen.

### 5.5.1 Massage vs. Aktive Vergleichsgruppe mit Berührung

Im Folgenden werden nur Vergleiche zwischen einer Massage und einer Vergleichsgruppe, welche ebenfalls Berührung oder sonstige physische Aktivierung einschließt, betrachtet. In diese Empfehlung wurden 7 Einzelstudien einbezogen [166], [172], [120], [129], [155], [135], [186].

Folgende Studien haben weitere Vergleichsgruppen eingeschlossen, deren Vergleiche in anderen Kapiteln aufgeführt werden: Kinkead et al. (2018) [166], weitere Vgl. siehe

3. Massage vs. passive Vergleichsgruppe; Mustian et al. (2011) [120], weitere Vgl. siehe 3. Massage vs. passive Vergleichsgruppe; Post-White et al. (2003) [129], weitere Vgl. siehe 2. Massage vs. aktive vergleichsgruppe mit Aufmerksamkeit, 3. Massage vs. passive Vergleichsgruppe; Sharp et al. (2010) [155], 3. Massage vs. passive Vergleichsgruppe; Taylor et al. (2003) [186], 3. Massage vs. passive Vergleichsgruppe; Smith et al. (2003) [135], 2. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Aufmerksamkeit.

#### Fatigue (zu Empfehlung 5.9)

Insgesamt 3 randomisiert-kontrollierte Studien erhoben Fatigue als Endpunkt. Kinkead et al. (2018) erfassten Fatigue mit dem MFI (Multidimensional Fatigue Inventory) und dem PROMIS bei Brustkrebspatientinnen über 6 Wochen, mit je einer Massage pro Woche [166]. Hierbei wurde die Schwedische Massage Therapie (SMT) genutzt, welche Effleurage, Petrissage, Tapotement beinhaltet. Verglichen wurde diese Gruppe mit einer weiteren Interventionsgruppe, welche über 6 Wochen einmal die Woche *Light Touch* (LT) erhielt und einer Wartelisten-Kontrollgruppe (WKG). Insgesamt wurden 66 Patientinnen gleichmäßig in die 3 Gruppen verteilt und eine Intention-To-Treat Analyse durchgeführt. Beide Erhebungsmethoden zeigen signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Zeit, mit einer höheren Verringerung der Fatigue von SMT im Vergleich zur LT (MFI:  $M = -16,50$ ,  $SD = 6,37 > M = -8,06$ ,  $SD = 6,50$ ; PROMIS:  $M = -5,49$ ;  $SD = 2,53 > M = -3,24$ ;  $SD = 2,57$ ). Die Studie gibt hierzu auch Effektstärken an MFI/ PROMIS: SMT > LT; SMT vs. LT:  $ES = -1.28$  (KI: 21.96 - 20.60) /  $ES = -0.86$  (KI: 21.51 - 20.21) und bietet somit eine detaillierte statistische Darstellung der Ergebnisse. Alle Patientinnen hatten nachgewiesene Fatigue ( $BFI > 25$ ). Sie kontrollierten zudem für die Erwartung bzw. Vertrauenswürdigkeit der Probanden an die Behandlung und konnten keinen Zusammenhang zwischen dieser und der Messung der Fatigue feststellen. Mustian et al. (2001) untersuchte Fatigue mit dem BFI bei 45 Brustkrebspatientinnen, über 3 Wochen [120]. Hierbei erhielten 13 Patientinnen zusätzlich zur Standardversorgung einmal die Woche Polarity Therapie (PT), 15 erhielten einmal die Woche eine modifizierte schwedische Massage (MSM) und 15 erhielten keine zusätzliche Behandlung. Die Ergebnisse mit dem BFI zeigen keinen signifikanten Gesamtunterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0.72$ ) oder zwischen den Gruppen zu den wöchentlichen Messungen ( $p = 0.20$ ). Die Erhebung mit dem Fatigue Tagebuch zeigt hingegen eine höhere Reduzierung der Fatigue in der PT Gruppe im Vergleich zur MSM Gruppe über alle 3 Wochen ( $p = 0.04$ ). Eine ANCOVA, mit gemittelten Werten über die gesamte Interventionsdauer zeigte allerdings nur eine tendenziöse, damit nicht signifikante Verbesserung in der PT Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen. Bei Post-White et al. (2003) zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Massage- und der Healing Touch-Gruppe (1x pro Woche 45 Min. Intervention über 4 Wochen) bezüglich der Fatigue [129].

Es ist zu wichtig anzumerken, dass die Studie von Kinkead et al. (2018) die längste Interventionsdauer und die Massage mit dem meisten Aspekten aufweist, wodurch die Intervention möglicherweise im Sinne der Intensität nicht mit den beiden anderen Studien vergleichbar ist [166]. Aufgrund der Heterogenität der Vergleichsgruppen der einbezogenen Studien und den dargelegten Ergebnissen, kann nicht eindeutig von einer Wirkungsweise bzw. einem Mehrwert von Massage auf Fatigue gegenüber anderen Interventionen ausgegangen werden.

#### Allgemeines Wohlbefinden/ Lebensqualität (zu Empfehlung 5.10)

Es erhoben 4 randomisiert-kontrollierte Studien, dass allgemeine Wohlbefinden bzw. die Lebensqualität und wie diese von Massage beeinflusst wird. Kinkead et al. (2018) untersuchte Lebensqualität mit dem Q-LES-Q bei 66 Brustkrebspatientinnen, welche gleichmäßig in 3 Gruppen (1x Schwedische Massage Therapie (SMT), 1x Light Touch (LT) und 1x Kontrollgruppe mit Warteliste) randomisiert wurden [166]. Die Ergebnisse zeigen nach 6 Wochen bessere Werte für die SMT Gruppe (MD = +8,11; SD = 8,20) im Vergleich zur LT Gruppe (M = +1,85; SD = 8,37). Die Autoren geben auch die Effektstärken der Vergleiche an: SMT > LT (SMT vs. LT: ES = 0.74 (KI: 0.10 - 1.38)). Sie kontrollierten zudem für die Erwartung bzw. Vertrauenswürdigkeit der Probanden an die Behandlung und konnten keinen Zusammenhang zwischen dieser und der Messung der Lebensqualität feststellen. Die Studie von Mustian et al. (2011) hingegen, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) bei Brustkrebspatientinnen erhob, fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den einbezogenen Interventionsgruppen (Polarity Therapy und (modifizierte) Schwedische Massage) oder Zeitpunkten [120]. Die Stichprobe der Studien von Kinkead et al. (2018) und Mustian et al. (2011) schloss vor allem Patienten ein, welche an Fatigue litten, dessen Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte [166], [120]. Auch in den Studien von Kutner et al. (2008) [n = 380 Hospizpatienten, Massage vs. Simple Touch, MQOL (McGill Quality of Life Questionnaire)] und Sharp et al. (2010) [n = 183 Brustkrebspatientinnen, Kopfmassage vs. Reflextherapie, FACT-B] wurden keine Gruppenunterschiede gefunden (für weitere Details zu Vergleichen mit Reflextherapie sei auf das gleichnamige Kapitel verwiesen) [172], [155].

Es ist anzumerken, dass in der Studie von Sharp et al. (2010) nur eine Kopfmassage durchgeführt wurde [155]. Aufgrund dessen ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, welche mehrere Körperregionen in die Massage einschlossen eingeschränkt. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studienlage und der Heterogenität in den Studiendesigns kann nicht von einem Mehrwert von Massage gegenüber anderen Berührungintensiven Interventionen ausgegangen werden.

#### Stimmung/Angst/Depressivität/Affekt (zu Empfehlung 5.11)

In diese Empfehlung wurden 4 randomisiert-kontrollierte Studien einbezogen. In der Studie von Kutner et al. (2008) (n = 380) entwickelten sich sowohl die Massagegruppe, als auch die Vergleichsgruppe mit Simple Touch in eine positive Richtung (je 6x 30 Min. über 2 Wochen) [172]. Beide Gruppen zeigten eine sofortige Stimmungsbesserung direkt nach der Intervention (Massage 1.58 Punkte (KI, 1.40, 1.76), Simple Touch 0.97 Punkte (KI, 0.78, 1.16)), allerdings verbesserte sich nur die Massagegruppe in einem klinisch relevanten Ausmaß und unterschied sich zudem signifikant (bessere Werte) von der Simple Touch-Gruppe (MD = 0,61, p < 0.001). Post-White et al. (2003) erhoben die Stimmung und Angst von über 200 Probanden und verglichen unter anderem eine Massagegruppe und eine Healing Touch Gruppe (je 45 Min./Woche; Interventionsdauer: 4 Wochen) [129]. Sie fanden eine Besserung der Stimmungsschwankungen in den Gruppen (p = 0.015), jedoch konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Diese Studie ist groß angelegt und überzeugt mit statistischer Sorgfalt. Sharp et al. (2010) und Taylor et al. (2003) erfassten Werte bei Patienten vor bzw. nach einer Operation [155], [186]. Sharp et al. (2010) zeigten keine Unterschiede für Stimmung (MRS), Angst und Depressivität (HADS) zwischen einer Reflextherapie- und der Kopfmassagegruppe und/oder Zeitpunkten über 8 Wochen (es sei hier auch auf das Kapitel 5.4 verwiesen) [155]. Bei Taylor et al. (2003) zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Massage- und einer Vibrationstherapiegruppe für den aktuellen Angstzustand (State-Trait Anxiety

Inventory, STAI) sowie des positiven und negativen Affekts (Positive and Negative Affect Schedule, PANAS) [186]. Es wurden in der Studie keine eindeutigen Ergebnisse zur Erhebung des Affekts beschrieben, wodurch die Studie bezüglich dieses Endpunktes als nicht aussagekräftig gewertet werden kann.

Ausgehend von der Studienlage kann nicht von einer allgemeinen Überlegenheit von Massage gegenüber anderen Interventionen bezüglich Stimmung oder spezifischen Angst- bzw. Depressivitätsaspekten ausgegangen werden. Die Studie von Kutner et al. (2008) zeigt zwar eine Besserung der Stimmung und auch Überlegenheit gegenüber einer Healing Touch Gruppe, dieser Effekt beruht aber nur auf einem Kurzeffekt (Pre-Post Vergleich zur Intervention) und kann deshalb nicht generalisiert werden [172].

#### Schmerz (zu Empfehlung 5.12)

Insgesamt 3 randomisiert-kontrollierte Studien erfassten Schmerz. Kutner et al. (2008) konnten nur einen kurzfristigen Vorteil von Massage auf die Schmerzlinderung gegenüber einer Simple Touch Behandlung finden, der Unterschied zeigte sich nur direkt nach den Interventionen (Prä-Post Vergleich) nicht aber bei den längerfristigen Messungen (1-3,5 Wochen nach Randomisierung), da sich insgesamt sowohl kurz- als auch langfristig beide Gruppen in ihren Werten verbesserten (MPAC, BPI) [172]. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass die Interviewer, welche die kurzzeitigen Änderungen erhoben im Gegensatz zu den Interviewern für die langfristigen Effekte nicht verblindet waren. Kutner et al. (2008) fand zudem keinen Unterschied im Opioidbedarf (MD = -0.10; 95%KI, -0.25 bis 0.05) zwischen den Gruppen nach 3,5 Wochen (Intervention 2 Wochen, gemischte Diagnosen mit Schmerzsymptomatik) [172]. Post-White et al. (2003) fanden keine Unterschiede zwischen der Massage- und der Healing Touch Gruppe bezüglich Schmerzlinderung oder der Schmerzinterferenz im Alltag (BPI) [129]. Es ist wichtig anzumerken, dass zur Erhebung des aktuellen Schmerzes nur ein Item verwendet wurde. Die Studie fand zudem keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Nutzung von Analgetika (gemischte Diagnosen mit Übelkeit-, Müdigkeits- und Schmerzsymptomatik, Dauer 4/8 Wochen). In der Studie von Taylor et al. (2003) konnte nach der Korrektur für multiples Testen kein Unterschied mehr zwischen der Massage- und Vibrationstherapiegruppe gefunden werden [186]. Es ist zu beachten, dass mit der Vibrationstherapie eher eine physische Aktivierung als eine körperliche Berührung stattfindet und die Patienten postoperativ untersucht wurden.

Die vorliegende Studienlage weist nicht auf einen Mehrwert von Massage gegenüber anderen berührungsintensiven Interventionen hin. Zu beachten ist die Heterogenität der vorliegenden Studiendesigns.

#### Stress/ Distress/ Entspannung (zu Empfehlung 5.13)

In den 3 aufgeführten Studien wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Massagegruppe und einer berührungsintensiven Vergleichsgruppe gefunden (Sharp et al., 2010 [n = 183, Massage vs. Reflextherapie, Entspannung mit MRS Post-OP] [155]; Kutner et al., 2008 [n = 380, Massage vs. Simple Touch, physischer und emotionaler Distress mit MSAS Global Distress Index] [172]; Taylor et al., 2003 [n = 146, Massage vs. Vibrationstherapie, Distress mit 10 Punkt Likert Skala Post-OP] [186]). Aufgrund des Einsatzes einer Vibrationstherapie, wird in der Studie von Taylor et al. (2003) nicht wirklich der Aspekt der Berührung, sondern eher der Aspekt der physischen Aktivierung bedient.

Die Studienlage weist darauf hin, dass Massage weder in der Besserung der Entspannung noch in der Besserung des Distress einen Vorteil zu anderen aktiven Vergleichsgruppen bietet.

Zusätzlich fanden sich in den Studien von Kutner et al. (2008) und Post-White et al. (2003) zeigten sich für beide Gruppen (Massage vs. Simple Touch bzw. Healing Touch) am Ende der Studie bessere Werte für die Herzfrequenzrate und die Respirationsrate bzw. den systolischen/diastolischen Blutdruck, wodurch allerdings kein Gruppenunterschied festzustellen war [172], [129]. Auch Taylor et al. (2003) fanden keinen Gruppenunterschied für Kortisol oder den Blutdruck zwischen den Gruppen (N = 146) [186].

Die Studienlage weist darauf hin, dass Massage weder in der Besserung der Entspannung noch in der Besserung des Distress einen Vorteil zu anderen aktiven Vergleichsgruppen bietet.

#### Übelkeit/ Erbrechen (zu Empfehlung 5.14)

Post-White et al. (2003) fanden keine Unterschiede zwischen Massage und Healing Touch bzgl. Übelkeit oder dessen Einfluss auf den Alltag der Patienten. Zusätzlich fanden Sie keine Unterschiede in der Nutzung von Analgetika (gemischte Diagnosen mit Übelkeit-, Müdigkeits- und Schmerzsymptomatik, Dauer 4/8 Wochen) [129].

#### Postoperative Komplikationen und Krankenhausaufenthalt; Dauer zur Rekonstruktion des Knochenmarks

Da zu diesem Endpunkt keine sichere Aussage getroffen werden kann, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

In der Studie von Taylor et al. (2003) konnte bei 146 Patienten nach einer Laparotomie kein Unterschied bezüglich Komplikationen oder Länge des Krankenhausaufenthaltes zwischen einer Massage- und einer Vibrationstherapiegruppe gefunden werden [186]. In der Studie von Smith et al. (2003) wurden 88 Patienten eingeschlossen, welche eine Knochenmarkstransplantation erhalten hatten [135]. Sie wurden in 3 Gruppen randomisiert (Massage, Therapeutic Touch, Friendly Visit). Es zeigten sich dabei keine Unterschiede in der Dauer der Rekonstitution zwischen den Gruppen (in Tagen: Mittelwert (SD) Therapeutic Touch: 14 (6,28), Massage: 15,5 (8,31)) oder bezüglich postoperativer Komplikationen (Toxicity Index). Die Studie gibt widersprüchliche Angaben zu der Anzahl der Probanden, welche an der Studie teilnahmen. Es fehlen einige Angaben zum Ablauf der Studie und den Rahmenbedingungen, was eine qualitative Interpretation der Studie erschwert.

Trotz Heterogenität geben die vorliegenden Studien keinen Hinweis auf einen Mehrwert von Massage gegenüber anderen berührungintensiven Interventionen bzw. physischen Aktivierung bezüglich postoperativen Komplikationen, Krankenhausaufenthalt und in der Studie von Smith et al. (2003) die Dauer des Anwachsens von Knochenmarks nach einer Transplantation [135].

### **5.5.2 Massage vs. Aktiver Vergleichsgruppe mit Aufmerksamkeit**

In diesem Abschnitt werden nur Vergleiche zwischen einer Massagegruppe und einer aktiven Kontrollgruppe betrachtet, welche den Probanden Aufmerksamkeit schenken, zumeist im gleichen zeitlichen/ örtlichen Rahmen und Abständen wie es die



Intervention vorsieht. Hierbei ist zu beachten, dass in keiner der Kontrollgruppen eine Berührung stattfand. In diese Empfehlung wurden 5 Einzelstudien [171], [168], [129], [185], [135], und 4 weitere Studien aus dem systematischen Review von Shin et al. (2016) [189], einbezogen [176], [177], [167], [181].

Folgende Studien haben weitere Vergleichsgruppen eingeschlossen, deren Vergleiche in anderen Kapiteln aufgeführt werden: Post-White et al. (2003) [129], weiter Vgl. siehe 1. Massage vs. Aktive Vergleichsgruppe mit Berührung, 3. Massage vs. passive Vergleichsgruppe; Smith et al. (2003) [135], weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Berührung.

#### Fatigue/ Schlaf (zu Empfehlung 5.9)

Drei Studien erfassten Fatigue in einer Massagegruppe im Vergleich zu einer aufmerksamkeitsbasierten Kontrollgruppe. In der Studie von Post-White et al. (2003) wurde eine Kontrollgruppe verwendet, welche sich durch eine wöchentliche jeweils 45-Minuten dauernde „Präsenz“ des Massagetherapeuten oder Healing Touch Therapeuten, mit demselben Einsatz der Musik wie in den Interventionen kennzeichnete [129]. Hierbei konnte es zu gelegentlichen Konversationen, ähnlich wie in den Interventionsgruppen kommen. Es konnten keine Unterschiede zwischen der Massagegruppe und der Kontrollgruppe bezüglich Fatigue (POMS) gefunden werden. Auch Collinge et al. (2013) fanden nur kurzzeitige Effekte in der Massagegruppe über die Kontrollgruppe, welcher vorgelesen wurde [168]. Es zeigten sich nur höhere Reduktionen in der Fatigue-schwere (Bewertung auf 10-Punkt Likert Skala) für die Massagegruppe in der 1. und 4. Woche der Intervention ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.05$ ). Hierbei ist zu beachten, dass die Massage nach Anleitung von den Angehörigen der Patienten zuhause durchgeführt wurde und die Studie statistisch undurchsichtig ist. Die im Review von Shin et al. (2016) [189], enthaltende Studie von Jane et al. (2011) [167] erfasste Schlafqualität mit dem Sleep-VAS (N = 72). Hierbei konnte nur eine kurzzeitige Besserung innerhalb der Interventionsgruppe (Massage) gefunden werden und keine Unterschiede zur Kontrollgruppe (soziale Aufmerksamkeit).

Aufgrund der vorliegenden Evidenz kann nicht von einem Effekt von Massage auf Fatigue oder Schlafqualität ausgegangen werden.

#### Allgemeines Wohlbefinden/ Lebensqualität (zu Empfehlung 5.10)

Zwei Studien erfassten Lebensqualität. Weder Collinge et al. (2013) (97, gemischte Diagnosen, Massage vs. Vorlesen, FACT-G) [168] noch Billhult et al. (2008) (n = 22, Brustkrebs, Massage vs. unstrukturierte Aufmerksamkeit, LSQ) [171] fanden signifikante Gruppenunterschiede zwischen der Massagegruppe und der Kontrollgruppe. Erstere Studie ist ein Home-Training Programm, in dem die Patienten von ihren Angehörigen massiert werden und letztere Studie hat eine sehr kleine Stichprobe und weist einen Mangel an statistischen Angaben auf.

Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Studien, kann aufgrund der Ergebnisse nicht von einem Einfluss von Massage auf die Lebensqualität ausgegangen werden.

#### Stimmung Angst/Depressivität/Affekt (zu Empfehlung 5.11)

Die Stimmung bzw. Angst- und Depressivitätswerte von Krebspatienten wurden von 8 Studien erfasst (davon 4 aus dem systematischen Review von Shin et al. (2016) [189]). Post-White et al. (2003) erhoben die Stimmung und Angst von über 200 Probanden und

verglichen unter anderem eine Massagegruppe und eine aktive Kontrollgruppe (Präsenz des Interventionstherapeuten). Es zeigten sich dabei keine Gruppenunterschiede bezüglich Stimmung oder Angst (N = 230; POMS) [129]. Auch in der Studie von Billhult et al. (2008) konnte keine Unterschied zwischen den Probanden in der Massage (Hände und Füße) und der aktiven Kontrollgruppe (unstrukturierte Unterhaltung) bei der Erhebung der Angst mit dem HADS ([Mediandifferenz über 3-4 Wochen [25.-75. Perzentil]] MG: MD = -2 (-6;+2), KG: MD = 0 (-2;+2), p=k.A.), der Erhebung der Depressivität mit dem HADS (MG: MD = 0 (-3;+2), KG: MD = 0 (0;1), p = k.A.) oder bei der Erhebung der state- und trate-Angst mit dem STAI (MG: MD = 0 (-10;0), KG: MD = w-3 (-9;+6), p = k.A und MG: MD = -3 (-5;+1), KG: MD = -1 (-3;+11), p = k.A.) gefunden werden. Leider wurden in der Studie zudem konsequent keine p-Werte angegeben [171]. Im Gegensatz dazu fand die Studie von Rosen et al. (2013) eine größere Verringerung der Angstwerte in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (strukturierte Aufmerksamkeit; Erhebung mit STAI; MD = -10,27 vs. -5,21; p = 0.0037). Jedoch war dies nur ein kurzfristiger Effekt nach der ersten Intervention, vor einer chirurgischen Implantierung eines vaskulären Zugangs. Der Effekt verschwand nach der Operation. Dieses Ergebnis ist also nur bedingt interpretierbar [185].

Die im Review von Shin et al. (2016) [189], eingeschlossenen Studien von Billhult et al. (2007) (N = 39, Angst und Depressivität mit VAS und HADS, [176]) und Campeau et al. (2007) (N = 100; Angst mit dem VAS und STAI, [177]) konnten keine Unterschiede zwischen einer Massage- und einer aktiven Kontrollgruppe finden. Die Studie von Wang et al. (2015) (N = 80) fand verringerte Angst- und Depressivitätswerte in der Massagegruppe (ESAM:AM) mit einer abdominalen Massage [181]. Es werden keine Gruppenunterschiede berichtet. In der Studie von Jane et al. (2011) zeigten sich Gruppenunterschiede zugunsten der Massagegruppe für Zeitpunkt T1 (Tag 2) und T2 (Tag 3), allerdings nicht mehr für T3 (Tag 4; N = 72, Mood-VAS) [167]. Damit können die Ergebnisse höchstens als Kurzeffekte betrachtet werden, wiederum berichten die Autoren, dass der fehlende Unterschied durch unterschiedliche Entwicklungen über die Zeit zu erklären ist. So macht die Massagegruppe direkt an T1 einen großen Sprung in ihren Werten und hat dann eher einen weiter sinkenden Trend, während die Kontrollgruppe sich stetig über die Zeit verändert.

Aufgrund der Evidenzlage kann nicht von einem Effekt von Massage auf Angst/Depressivität bzw. allgemeine Stimmung ausgegangen werden. Der Großteil der vorliegenden Studien spricht gegen die Wirksamkeit von Massage. Nur die Studie von Jane et al. (2011) liefert generalisierbare positive Effekte, allerdings nur kurzfristig und die Studie zeigt, dass sich auch die Kontrollgruppe über die Zeit positiv entwickelt [167]. Die Massage scheint also höchstens den Verlauf einer normalen Entwicklung zu beeinflussen.

#### Schmerz (zu Empfehlung 5.12)

Von 5 Studien, welche Schmerz erhoben, fanden 2 Studien keinen Effekt, bei 2 Studien kann nur von einem Kurzeffekt gesprochen werden und eine Studie findet einen längerfristigen Effekt. Post-White et al. (2003) fanden nur kurzfristige Effekte mit einer höheren Schmerzlinderung in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 230; 4/8 Wochen; Präsenz; p < 0.001) [129]. Sie fanden allerdings keine Unterschiede zwischen Gruppen und/oder Zeitpunkten für die Erhebung der Schmerzinterferenz im Alltag (BPI). Es ist kritisch anzumerken, dass zur Erhebung der kurzfristigen Effekte wurde nur ein Item genutzt wurde. Auch Collinge et al. (2013) konnten eine höhere Schmerzlinderung in der Massagegruppe finden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe,



denen vorgelesen wurde (n = 97; Dauer: 4 Wochen; 34 vs. 18%, p = 0.004) [168]. Hingegen konnte in der Studie von Rosen et al. (2013) kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden (n = 60; Interventionsdauer: 2 Tage) [185].

In dem Review von Shin et al. (2016) [189], zeigte nur eine Studie einen Gruppenunterschied für Schmerz (Jane et al., 2011; n = 72; PPI-VAS [167]) im Vergleich Massage vs. soziale Aufmerksamkeit. Auch die Kontrollgruppe entwickelte sich tendenziell positiv, erreichte aber keine Signifikanz in der Veränderung. Jane et al. (2011) geben an, dass die Veränderung zu jedem Zeitpunkt in der Massagegruppe nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch signifikant ist (MD  $\geq$  1.0 Punkt) [167]. Die Autoren des Reviews errechnen sogar eine Metaanalyse mit dieser Studie (Pat. = 72, MD= -1.6 (-2.67 ; -0.53)), schätzen das Ergebnis dieser allerdings als wenig aussagekräftig ein. Eine weitere Studie von Wang et al. (2015) findet keinen Effekt von Massage auf Schmerz (gemessen mit dem Edmonton Symptom Assessment System - Ascites Modification, ESAS:AM) [181].

Die vorliegenden Studien weisen nur auf kurzzeitige Effekte von Massage zur Schmerzlinderung hin. Die Studie von Post-White et al. (2003) [129], fand nur kurzfristige Effekte, während die Studie von Jane et al. (2011) [167], insgesamt nur 3 Tage dauert und sich auch hier die Kontrollgruppe tendenziell in eine positive Richtung entwickelt. Die Studie von Collinge et al. (2013) basiert auf einem Home-Training Programm, wo die Angehörigen die Patienten zuhause massieren [168]. Diese Studie ist aufgrund dieses besonderen Designs schwer vergleichbar. Aufgrund der geringen Anzahl der Studien und deren Heterogenität kann nicht von einem Effekt ausgegangen werden.

#### Stress/ Distress/ Entspannung (zu Empfehlung 5.13)

In der Studie von Collinge et al. (2013) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Massage- und einer aktiven Kontrollgruppe (Vorlesen) oder zwischen Zeitpunkten für Stress (PSS-10; Home-Training Programm) [168]. Die Studie von Jane et al. (2011) fand signifikante Verbesserungen in der Massagegruppe bezüglich Entspannung (Relaxation-VAS) auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (soziale Aufmerksamkeit) an den ersten beiden Erhebungszeitpunkten (Tag 2, 3) und verpasst aber bereits einen Tag danach knapp die Signifikanz (p = 0.06). Die Veränderung in der Interventionsgruppe stagniert ab dem 3. Tag und auch die Kontrollgruppe entwickelt sich tendenziell in eine positive Richtung [167].

Post-White et al. (2003) (N = 164, verschiedene Krebsarten) nutzten unter anderem eine Massage- und eine aktive Kontrollgruppe (Präsenz einer anderen Person mit selben Rahmenbedingungen wie in der Intervention). Es zeigte sich eine höhere Reduzierung der Herzfrequenzrate und des systolischen Blutdrucks in der Massagegruppe im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe (p = 0.011; p < 0.01) im Prä-Post Vergleich der einzelnen Sitzungen. Es zeigten sich keine Unterschiede für den diastolischen Blutdruck [129].

In der Studie von Jane et al. (2011) kann nur von einem Kurzzeiteffekt von Massage auf Entspannung gesprochen werden. Gleichzeitig verschwindet der Effekt zum Ende der Studie, da sich auch die Gruppe ohne Massage verbessert, was den Mehrwert der Massage zu den ersten beiden Zeitpunkten in Frage stellt. Aufgrund der sehr kleinen und sich widersprechenden Studienlage kann keine Aussage zur Wirksamkeit von Massage auf Stress/Distress/Entspannung getroffen werden [167].

#### Übelkeit/ Erbrechen (zu Empfehlung 5.14)

Collinge et al. (2013) fanden eine höhere Senkung der Übelkeit in der Massagegruppe (29%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 79, Vorlesen; 12%, p = 0.002) [168]. Die Studie von Post-White et al. (2003) fand keine Unterschiede zwischen den Gruppen oder Zeitpunkten für Übelkeit oder dessen Interferenz mit dem Alltag [129]. Allerdings fand sich ein überraschender Unterschied während der Interventionsperiode. Hierbei gab es eine geringere Nutzung von Antiemetika in der Kontrollgruppe (Präsenz) (M = 5.1mg; Range: 0-80 mg) im Vergleich zur Massagegruppe (M = 9.1 mg; Range, 0-58 mg, p = 0.007). Die Autoren berichten, dass sich dies wiederum nicht von der Kontrollperiode unterscheidet. Der höhere Nutzen in der Massagegruppe ist aufgrund der angegebenen Tabellen nicht nachvollziehbar dargestellt. Die im Review eingeschlossenen Studien von Billhult et al. (2007) [176], und von Wang et al. (2015) [181], finden keine Unterschiede zwischen der Massagegruppe und der Kontrollgruppe (Besuche von Schwestern/ soziale Interaktion).

Die Studie, welche ein positives Ergebnis liefert, basiert auf einem Home-Training Programm. Der Einfluss der Angehörigen als pflegende Masseurin und das besondere Maß an Aufmerksamkeit unterscheidet diese Studie deutlich von den anderen. Studien in denen ein ausgebildeter Masseur, zumeist im Krankenhaussetting, die Massage durchführte, lieferten keine positiven Ergebnisse. Es kann keine Aussage zur Wirkungsweise getroffen werden, welche eindeutig auf Massage zurückführbar ist.

#### Beeinflussung der Rekonstitution des Knochenmarks + postoperative Komplikationen

Da zu diesem Endpunkt keine sichere Aussage getroffen werden kann, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

In der Studie von Smith et al. (2003) wurden nur Patienten eingeschlossen, welche eine Knochenmarkstransplantation erhielten und nun eine Chemotherapie beginnen [135]. 88 Patienten wurden annähernd gleichmäßig in eine Therapeutic Touch-(TT), eine Massagegruppe und einer Friendly-Visit Kontrollgruppe, eingeteilt. Bei der Auswertung konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen für die Zeit bis zur Rekonstitution gefunden werden (Mittelwert [SD] in Tagen für Massage: 15,5 [8,31] vs. Friendly Visit: 14,9 [6,64]). Ein abschließender Fragebogen 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus zeigt allerdings, dass Patienten, die eine schwedische Massage erhalten hatten, zufriedener mit ihrer Behandlung waren als Patienten welche nur Gespräche während des Krankenhausaufenthaltes führten (M = 40,7; SD = 5,60 vs. M = 27,42; SD = 11,02; p = 0.003) und höhere Werte auf der Komfort-Skala Angaben (M = 21,07; SD = 2,34 vs. M = 13; SD = 5.01; p = 0.000). Bezüglich postoperativer Komplikationen konnte kein Gesamtunterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Toxicity Index). Allerdings wurden auf der Subskala „zentrales Nervensystem/ neurologische Komplikationen“ in der Massagegruppe geringere Werte angegeben, als in der Kontrollgruppe (M = 0,94, SD = 1,17 vs. M = 1,61; SD = 1,00; p = 0.031).

Zusammengefasst zeigt die Studie keine objektiven Vorteile der Massage für Patienten nach Knochenmarkstransplantation auf. Die Studie gibt widersprüchliche Angaben zu der Anzahl der Probanden, welche an der Studie teilnahmen. Der Fragebogen, welcher als einziges ein relevantes signifikantes Ergebnis aufzeigt, hatte eine Rücklaufquote unter 50%, was vermuten lässt, dass die Ergebnisse nicht die Durchschnittsmeinung darstellen. Insgesamt fehlen einige Angaben zum Ablauf der Studie und den Rahmenbedingungen, was eine qualitative Interpretation der Studie erschwert.

### 5.5.3 Massage vs. passive Vergleichsgruppe

In diesem Kapitel werden nur Vergleiche zwischen einer Massagegruppe und einer Kontrollgruppe, welche Standard/ Usual Care/Waitlist/ Ruhephasen oder schlichtweg keine Massage erhielt, berichtet. In diese Empfehlung wurden 11 Einzelstudien [182], [166], [183], [184], [120], [173], [129], [188], [155], [174], [186], und 6 Studien aus dem systematischen Review von Shin et al. [189] einbezogen [175], [178], [179], [169], [180], [187]. Die Studie von Sharp et al. (2010) [155] schloss auch einen Arm mit Reflextherapie in ihre Erhebung ein, auf diesen Vergleich wird in diesen Empfehlungen nicht eingegangen und es sei auf [Kapitel 5.4](#) verwiesen.

Folgende Studien haben weitere Vergleichsgruppen eingeschlossen, deren Vergleiche in anderen Kapiteln aufgeführt werden: Sharp et al. (2010) [155], weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Berührung; Stringer et al. (2008) [174], weitere Vgl. siehe 4. Massage vs. Aromatherapiemassage, 5 Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe; Kinkead et al. (2018) [166], weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Kontrollgruppe mit Berührung; Mustian et al. (2011) [120], weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Berührung; Taylor et al. (2003) [186], weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Berührung; Post-White et al. (2003) [129], weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Berührung, 2. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Aufmerksamkeit; Ovayolu et al. (2014) [173], weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Berührung, 4. Massage vs. Aromatherapiemassage, 5 Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe; Soden et al. (2004) [169], weitere Vgl. siehe 4. Massage vs. Aromatherapiemassage, 5 Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe.

#### Fatigue (zu Empfehlung 5.9)

Die Vergleichsstudie von Kinkead et al. (2018) untersuchte den Einfluss von Massage auf Fatigue bei Brustkrebspatientinnen (BFI >25) [166]. Die Patientinnen erhielten entweder eine Massage (Schwedische Massage Therapie [SMT], eine leichte Berührung (Placebo-Gruppe) oder waren nur Teil der Warteliste (Kontrollgruppe [WKG]). Die Behandlung dauerte insgesamt 6 Wochen, in den ersten beiden Gruppen erfolgte die Behandlung 1x pro Woche für je 45 Minuten. Vor Beginn der Behandlung, nach jedem einzelnen Termin und 6 Wochen nach Start der Behandlung erhielten die Teilnehmer Fragebögen zum Einschätzen ihrer Fatigue-Beschwerden (MFI, PROMIS). Die Massagegruppe berichtete nach den 6 Wochen von deutlich weniger Fatigue-Beschwerden als die Kontrollgruppe (MFI: M = -16,50, SD = 6,37 > M = +5,88, SD = 6,48; PROMIS: M = -5,49; SD = 2,53 > M = -0,06; SD = 1,88). Die Studie gibt hierzu auch Effektstärken an MFI/ PROMIS: SMT > WKG; SMT vs. WKG: ES = -3.39 (KI: 24.42 - 22.37) / ES = -2.06 (KI: (22.87 - 21.25)) und bietet somit eine detaillierte statistische Darstellung der Ergebnisse. Sie kontrollierten zudem für die Erwartung bzw. Vertrauenswürdigkeit der Probanden an die Behandlung und konnten keinen Zusammenhang zwischen dieser und Messung der Fatigue feststellen. Mustian et al. (2011) untersuchte Fatigue mit dem BFI bei 45 Brustkrebspatientinnen, über 3 Wochen [120]. Die Patientinnen wurden zufällig einer von 3 Gruppen zugeteilt: Polarity Therapie, Massage und Kontrollgruppe (Standard Care). Fatigue wurde sowohl mit dem BFI zu 4 Zeitpunkten, als auch einem Tagebuch, das täglich über 4 Wochen geführt wurde, erhoben. Die Ergebnisse mit dem BFI zeigen keinen signifikanten Gesamtunterschied zwischen den Gruppen (p = 0.72) zu keinem Zeitpunkt (p = 0.20). Die Daten aus dem Fatigue Tagebuch zeigten keine bedeutsamen Gruppenunterschiede oder Unterschiede zwischen den Zeitpunkten für alle Gruppen (p = 0.33). Es ist negativ anzumerken, dass zu Beginn der Studie die Baselinewerte in den Interventionsgruppen

höher waren im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Studie von Post-White et al. (2003) zeigte sich nur eine Senkung der Fatigue gegenüber der Cross-Over Kontrollperiode bei der Interventionsgruppe mit Healing Touch ( $p = 0.028$ ), nicht jedoch mit Massage [129].

In der Studie von Mehling et al. (2007) wurden Unterschiede gefunden, mit höherem Verbrauch für Schlafmittel bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur Massage/Akupunkturgruppe ( $p = 0.02$ ) bei Patienten an 3 postoperativen Tagen [184].

Aufgrund der Evidenzlage kann keine eindeutige Aussage über die Wirkung von Massage bezüglich Fatigue getroffen werden. Kinkead et al. (2018) ist eine qualitativ hochwertige Studie, deren Ergebnisse vertrauenswürdig sind [166]. Es kann allerdings keine Aussage aufgrund einer Studie gemacht werden, vor allem da zwei weitere Studien keine Effekte der Massage finden. Alle drei Studien schlossen Probanden ein, welche an Fatigue litten.

#### Allgemeines Wohlbefinden/ Lebensqualität (zu Empfehlung 5.10)

Von 8 eingeschlossen Studien, fanden 4 Studien einen positiven Effekt von Massage (1x Unterskala, 1x nur kurzfristig, 1x bereits Unterschiede zur Baseline) und 4 Studien keinen Effekt bzw. signifikanten Gruppenunterschied. Kinkead et al. (2018) untersuchte Lebensqualität mit dem Q-LES-Q bei 66 Brustkrebspatientinnen, welche an Fatigue litten [166]. Diese wurden gleichmäßig in 3 Gruppen (1x Schwedische Massage Therapie (SMT), 1x Light Touch (LT) und 1x Kontrollgruppe mit Warteliste) randomisiert. Die Ergebnisse zeigen nach 6 Wochen bessere Werte für die SMT Gruppe ( $MD = +8,11$ ;  $SD = 8,20$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche sich über die Zeit sogar verschlechterte ( $M = -5,78$ ;  $SD = 8,24$ ;  $p = 0.0019$ ). Die Autoren geben auch die Effektstärken der Vergleiche an:  $SMT > KG$  ( $SMT$  vs.  $KG$ :  $ES = 1.64$  (KI:  $0.89 - 2.40$ )). Sie kontrollierten zudem für die Erwartung bzw. Vertrauenswürdigkeit der Probanden an die Behandlung und konnten keinen Zusammenhang zwischen dieser und der Messung der Lebensqualität feststellen. In der Studie von Sharp et al. (2010) wurden nur Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem TOI gefunden, nicht aber mit dem FACT-B als Erhebungsmethode [155]. Der TOI zeigt hierbei eine bessere Lebensqualität für die Kopfmassagegruppe ( $M = 73.06$ ; KI:  $70.89-75.23$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $M = 69.05$ ; KI:  $66.90-71.21$ ;  $p = 0.03$ ) nach 18 Wochen nach der Brustkrebsoperation, nicht aber nach 24 Wochen. Die Interventionsgruppe, welche eine einfache Kopfmassage über 8 Wochen erhielt, zeigte keine Unterschiede zur Kontrollgruppe bei der Erhebung mit dem FACT-B. Aufgrund einer unklaren statistischen Vorgehensweise und fehlender Berichterung von Drop-Outs, ist die Interpretation der Ergebnisse als kritisch zu betrachten. Stringer et al. (2008) fanden nur einen Gruppenunterschied auf der Skala „Need to stay in bed“ für unter anderem die Massagegruppe ( $M = 12,14$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $M = 22,10$ ;  $p = 0.013$ ) [174]. Weitere Angaben zur Erhebung der Lebensqualität werden nicht gegeben. Die Patienten konnten sich hierbei die zu massierenden Körperregionen selbst aussuchen, und die Studie beruht auf einer einmaligen Erhebung. In der Studie von Ovayolu et al. (2014) wurde eine signifikant höhere Lebensqualität in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden, allerdings traf dies auch für die beiden anderen Interventionsarme zu und schon vor der Intervention wurden Unterschiede in der selbstberichteten Lebensqualität zwischen den Gruppen gefunden [173]. Die Studie von Mustian et al. (2011), welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem FACIT-F bei Brustkrebspatientinnen mit Fatigue erhob, fand keinen signifikanten Unterschied zwischen der (modifizierten) Schwedische Massage- und der Kontrollgruppe und/ oder Zeitpunkten [120].

Das Review von Shin et al. (2016) [189], berichtet von 2 vergleichenden Studien mit einer Massagegruppe und einer Kontrollgruppe ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Wilkie et al., 2000 [187], N = 29; Soden et al., 2004 [169], N=42) und einer Studie, welche einen kurzfristigen signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe findet (Toth et al., 2013 [180], N = 30). Hierbei ist zu beachten, dass alle Studien unterschiedliche Erhebungsmethoden nutzten (Graham Scale, Rotterdam Symptom Checklist [RSCL], McGill Scale) und Ergebnisse deshalb möglicherweise wenig vergleichbar sind, zudem zeichnet sich insbesondere die Studie von Toth et al. (2013) durch eine kleine Stichprobe und einen unklaren Randomisierungsprozess aus [180]. Die Studie von Wilkie et al. (2000) zeigt ein unklares Biasrisiko für Verblindung und ein hohes Risiko für Attrition und selektives Berichten [187].

Die vorliegende Studienlage spricht nicht eindeutig für die Wirkung von Massage auf Lebensqualität bzw. Wohlbefinden. Nur eine Studie findet einen Gesamtunterschied für Lebensqualität [166], während andere Studien nur Unterschiede mit bestimmten Messinstrumenten [155] oder auf bestimmten Skalen finden [174]. Aufgrund der hohen Heterogenität der Studien/ der Art der Massage und den teilweise hohen methodischen Mängeln, kann nur von einer tendenziellen und möglicherweise nur kurzfristigen positiven Wirkung von Massage gesprochen werden.

#### Stimmung/Angst/Depressivität/Affekt (zu Empfehlung 5.11)

Insgesamt 6 Einzelstudien und 5 Studien aus dem systematischen Review von Shin et al. (2016) [189] erfassten Angst-, Depressivitätswerte oder Stimmung. Post-White et al. (2003) erhoben die Stimmung und Angst von über 200 Probanden und verglichen unter anderem eine Massagegruppe, eine Healing Touch Gruppe und eine aktive Kontrollgruppe (Präsenz) mit einer Cross-Over Kontrollperiode [129]. Hierbei zeigte die Massagegruppe geringere Stimmungsschwankungen und Angst im Vergleich zur Kontrollperiode ( $p = 0.004$ ;  $p = 0.023$ ). Allerdings zeigte auch die Healing Touch Gruppe geringere Werte für Stimmungsschwankungen im Vergleich zu dessen Kontrollperiode. Somit kann nur der Effekt für Angst als alleinstehender Effekt für Massage betrachtet werden. Diese Studie ist groß angelegt und überzeugt mit statistischer Sorgfalt, auch wenn ein Vergleich zu einer Kontrollperiode aufgrund eines Cross-Over Designs stets mit Vorsicht zu interpretieren ist, da auch zeitliche Faktoren oder andere Umwelteinflüsse nicht ausgeschlossen werden können. Bei Taylor et al. (2003) wurden die Werte der 105 Probanden vor und nach einer OP erfasst. Hierbei wurde unter anderem der aktuelle Angstzustand erfasst (STAI) sowie der positive und negative Affekt (Positive and Negative Affect Schedule, PANAS) [186]. Es zeigte sich kein Gruppeunterschied für die situationsbedingte Angst und es wurden in der Studie keine eindeutigen Ergebnisse beim Affekt beschrieben, wodurch die Studie als nicht aussagekräftig gewertet werden kann. Mehling et al. (2007) fanden bei der Erhebung von depressiver Stimmung, Ängstlichkeit/Anspannung mit dem PIMS-SF bei 138 Krebspatienten nur eine Verbesserung der depressiven Stimmung in der Interventionsgruppe (Akupunktur + Massage) im Vergleich zur passiven Kontrollgruppe 3 Tage nach einer Operation ( $p = 0.003$ ) [184]. Hierbei kann allerdings der Effekt von Akupunktur und Massage nicht sauber voneinander getrennt werden, womit das Ergebnis nicht direkt als positiver Einfluss von Massage gewertet werden kann. Die Autoren Darabpour et al. (2016) fanden durchweg signifikante Gruppenunterschiede nach 5 Wochen zwischen der Massagegruppe und der passiven Kontrollgruppe bei Brustkrebspatientinnen nach einer OP für die globale Skala der affektiven Störungen mit der Affective Control Scale (ACS) (MD = -1.10 (0.46) vs. MD = -0.02 (0.39),  $p < 0.01$ ), Ärger mit dem ACS (MD = 1.33 (0.78) vs. MD = 0.01 (0.42),  $p < 0.001$ ), positive

Stimmung mit dem ACS (MD = 0.87 (0.50) vs. MD = 0.01 (0.32),  $p < 0.001$ ), Depressivität mit dem ACS (MD = 1.16 (0.74) vs. MD = 0.13 (1.40),  $p < 0.001$ ) und Angst mit dem ACS (MD = 1.16 (0.51) vs. MD = 0.01 (0.32),  $p < 0.001$ ) [182]. In dieser Studie ist die statistische Vorgehensweise nicht nachvollziehbar dargestellt und die Auswertung nicht schlüssig (Interpretation der p-Werte, durchgeführte Analyse), wodurch die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Die Einzelstudie von Listing et al. (2010) erhob die Stimmung bei Brustkrebspatientinnen mit dem Berlin Mood Questionnaire (BSF) über 11 Wochen (klassische Massage 2x pro Woche für 5 Wochen vs. Routine Care) [183]. Hierbei wurden nur 2 von 6 Skalen nach 5 Wochen zugunsten der Massagegruppe signifikant (zornig ES = 0.82, ängstlich/depressiv ES = 0.90) und nur noch eine Skala nach den endgültigen 11 Wochen (Müdigkeit ES = 0.79). Bis auf eine geringe Stichprobenzahl, welche vor allem bei Gruppenvergleichen als kritisch anzumerken ist, ist die Studie als methodisch gut einzuschätzen. Sharp et al. (2010) erfassten bei 183 Krebspatientinnen sowohl die Stimmung mit dem MRS als auch Angst und Depressivität mit dem HADS. Hierbei zeigten sich für Stimmung, Angst und Depressivitätswerte keine Unterschiede zwischen den Gruppen und/oder Zeitpunkten über 8 Wochen [155].

Im Review von Shin et al. (2016) [189], fand eine Studie, welche Angst durch STAI-State keinen Unterschied zwischen den Gruppen [178]. In derselben Studie wurden auch langfristige Werte für Angst mit dem SCL-90-R erhoben und dabei keine signifikante Verringerung der Angstwerte gefunden, der durchgeführte Gruppenvergleich ist nicht verständlich dargestellt. Hinsichtlich der Erhebung von Angst mit VAS und HAD konnte in 2 Vergleichen kein Effekt von Massage gefunden werden (Toth et al., 2013 [180], N = 30; Soden et al., 2004 [169], N = 42). Ahles et al. (1999) fanden nur einen mittelfristigen Effekt ( $p = 0.002$  [Gruppenunterschied]), welcher zum Ende der Studie wieder verschwand [175].

Depressivität wurde erhoben mit dem BDI, HADS, POMS, SCL-90 oder PHQ. Hierbei zeigen sich in zwei Vergleichen keine Effekte von Massage auf Depressivität [175], [169] und in einem Vergleich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Massagegruppe (Krohn et al., 2011 [179], N = 34, Kurzzeiteffekt). Der Gruppenvergleich in der Studie von Hernandez-Reif et al. (2004) (N = 34) ist nicht verständlich dargestellt, ein Unterschied wird aber nicht explizit von den Autoren erwähnt [178]. Alle Ergebnislagen zu Angst und Depressivität werden von den Autoren des Reviews als wenig aussagekräftig bewertet. In einem Vergleich der Stimmung mit dem Berlin Mood Questionnaire (BSF) konnte kein Gruppenunterschied zwischen Massage und Kontrollgruppe gefunden werden [179]. Bei der Studie von Krohn et al. ist kritisch anzumerken, dass sie ihre Ergebnisse nur grafisch darstellen und keine Mittelwerte oder Standardabweichungen bezüglich den Depressivitäts- und Stimmungsdaten berichten.

Bezüglich der Besserung der Stimmung kann keine eindeutige Aussage über die Wirkung von Massage getroffen werden. Obwohl in zwei Studien eine tendenziell positive Wirkung beobachtet werden kann [182], [129], finden zwei Studien keinen signifikanten Gruppenunterschied [179], [155] und bei einer weiteren Studie, wurden zu wenig Skalen signifikant, um das Ergebnis vollends als positiven Effekt zu interpretieren [183]. Die Wirkung von Massage auf Angst wird von 7 Studien auf unterschiedliche Arten erfasst, hierbei zeigten nur 2 Studien einen positiven Effekt [182], [129] und eine Studie nur einen kurzfristigen positiven Effekt [175]. Aufgrund dessen kann nicht von einer Wirksamkeit von Massage gesprochen werden. Ebenfalls 7 Studien erhoben Depressivität, dabei zeigte sich bei 3 Studien ein positiver Effekt von Massage [182], [179], [184], davon lässt sich in einer Studie der



Massageeffekt nicht von der Akupunktur trennen und in einer anderen ist der Effekt nur kurzweilig. Es kann deshalb nicht von einer belegten Wirkung von Massage auf Depressivität ausgegangen werden.

#### Psychologische/ physiologische Symptome

Ovayolu et al. (2014) erfassten mit dem RSCL psychologischen Distress und auch physiologischen Distress verursacht durch Krebs symptomatik bei 280 Brustkrebspatientinnen. Randomisiert in 3 Gruppen, erhielten diese über 1 Monat entweder 3-mal wöchentlich eine klassische Massage, eine Massage mit Aromatherapie, nur eine Aromatherapie oder keine Intervention (Kontrollarm). 6 und 10 Wochen nach der Intervention zeigten sich signifikante Verbesserungen in allen Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p$ 's < 0.001), verursacht durch eine Verbesserung in den Interventionsarmen und eine Verschlechterung im Kontrollarm [173]. Hinsichtlich psychologischer Symptome und physiologischer Symptome wird im Review von einer Studie berichtet, welche keine Unterschiede zwischen der Massage- und Kontrollgruppe findet (Soden et al., 2004 [169], N = 42, erhoben mit RSCL).

Aufgrund der geringen und widersprüchlichen Studienlage kann keine eindeutige Aussage getroffen werden.

#### Schmerz (zu Empfehlung 5.12)

Es wurden 6 Studien in diese Empfehlung einbezogen, davon finden nur zwei Studien einen positiven Effekt. Post-White et al. (2003) fanden nur kurzfristige Effekte mit einer höheren Schmerzlinderung in der Massagegruppe im Vergleich zur Cross-Over Kontrollperiode ( $p < 0.001$ ) [129]. Sie fanden allerdings keine Unterschiede zwischen Gruppen und/oder Zeitpunkten für die Erhebung der Schmerzinterferenz im Alltag (BPI). Die Studie zeigte hingegen eine verringerte NSAID Nutzung während der Massageintervention im Vergleich zur Kontrollperiode ( $p = 0.018$ , [n = 230, 1x pro Woche Massage für insgesamt 4 Wochen, dann Wechsel in Kontrollperiode für 4 Wochen]). Zur Erhebung der kurzfristigen Effekte für Schmerz wurde allerdings nur ein Item genutzt und der Vergleich der Gruppen mit einer zeitlich versetzten Kontrollperiode ist mit Vorsicht zu interpretieren. In der Studie von Taylor et al. (2003) geht es vorwiegend um postoperative Schmerzen, welche durch eine Massage gelindert werden sollen [186]. Die 105 Probanden starke Studie begleitet diese bis zum 2. Postoperativen Tag und behandelt die Patienten zusätzlich zur Standardbehandlung mit einer täglichen schwedischen Massage oder einer Vibrationstherapie bzw. keiner weiteren Behandlung. Zwar finden die Autoren zunächst niedrigere Werte für affektiven und sensorischen Schmerz in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber nach der Korrektur für multiples Testen verschwinden die Effekte über alle Erhebungszeitpunkte wieder. Mehling et al. (2007) erfasste die Schmerzen von 138 Patienten (Akupunktur + Massage vs. Usual Care) verschiedenster Krebsarten über eine OP hinweg, bis zum 3. Postoperativen Tag [184]. Die Interventionsgruppe zeigte eine deutliche Verringerung der Schmerzen zu Post-OP Tag 3 im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD = -1.4, SD = 2.2 vs. MD = -0.6, SD = 2.3,  $p = 0.04$ , ES = 0.36) und einen Gruppenunterschied zwischen den Schmerzkurven über die Zeitpunkte (Tage) hinweg ( $p = 0.038$ ). Allerdings kann der Effekt der Massage nicht von dem Effekt der Akupunktur getrennt werden. Der sehr vielversprechende Effekt ist zudem für einen kurzen Zeitraum aufgetreten, es ist unklar ob dieser sich auch über längere Zeit halten würde.

Im Review [189] wird von 2 Studien berichtet, welche Schmerz mit dem PAT oder SNVR erheben. Diese Studien finden keine signifikanten Gruppenunterschiede [180], [187]. Eine weitere Studie führt keinen eindeutigen Gruppenvergleich durch [169]. Das Ergebnis wurde von den Autoren des Reviews als wenig aussagekräftig bewertet, da die Studien starke methodische Mängel aufweisen.

Zusammenfassend kann aufgrund der Studienlage nicht von einem Effekt der Massage auf Schmerzsymptomatik bzw. Schmerzlinderung ausgegangen werden. Die zwei Studien, welche einen Effekt finden, finden diesen nur mit einem Erhebungsinstrument in einem besonderen Design [129] oder der Effekt kann nicht eindeutig auf Massage zurückgeführt werden [184].

#### Stress/ Distress/ Entspannung (zu Empfehlung 5.13)

Die Studie von Sharp et al. (2010) mit 183 Probanden untersuchte Entspannung bei Brustkrebspatientinnen. Sie fanden eine höhere Entspannung in der der Kopfmassagegruppe (M = 100.23; KI: 90.77 – 109.69) im Vergleich zur Kontrollgruppe (M = 74.02; KI: 64.58 – 83.45;  $p < 0.0005$ ) nach 18 Wochen Post-OP [155]. Nach 24 Wochen Post-OP konnte kein Gruppenunterschied mehr festgestellt werden. Taylor et al. (2003) nutzten schwedische Massage bei Patienten nach einer Operation für 3 Tage und erhoben dabei Distress auf einer 10-stufigen Ratingskala [186]. Nach 3 Tagen zeigten sich niedrigere Distresswerte für die Gruppe, welche eine Massage erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0.0085$ ). Diese Gruppenunterschiede verschwinden allerdings wieder, als die Autoren für multiples Testen kontrollieren. Die Studie sowie die Stichprobencharakteristika sind wenig detailliert beschrieben, und es fehlen Berichterstattungen zu anderen Endpunkten. Die Einzelstudien von Listing et al. (2010) [183] und Rauchfuß et al. (2010) [188], fanden keine Gruppenunterschiede in der Stresswahrnehmung (PSQ) zwischen den Massage- und den Kontrollgruppen.

Post-White et al. (2003) nutzten ein Cross-Over Effekt und konnten so die Intervention mit einer Massage für 4 Wochen mit einer Kontrollperiode (Standardbesuche) vergleichen [129]. In der Massagegruppe zeigten sich bessere Werte für die Herzfrequenzrate und den systolischen und diastolischen Blutdruck im Vergleich zur Kontrollperiode ( $p$ 's  $< 0.001$ ). Dieser Effekt besteht allerdings nur unmittelbar, also durch einen Prä-Post Vergleich in den jeweiligen Sitzungen. Das besondere Design stellt hierbei einen Sonderfall im Vergleich zu anderen Studien dar. Taylor et al. (2003) fanden keinen Gruppenunterschied für Kortisol (N = 146;  $p = 0.6646$ ) [186]. Listing et al. (2010) erfassten Kortisol und Serotonin bei 34 Brustkrebspatientinnen über 11 Wochen (Massage 2x pro Woche, über 5 Wochen vs. Standardversorgung) und finden keine Gruppenunterschiede [183]. Auch Stringer et al. (2008) untersuchten den Kortisolspiegel, jeweils 30 min. nach der Interventionssitzung (n = 39) [174]. Diese Studie stellt eine einmalige Erhebung dar, und zeigt einen kurzzeitigen Gruppenunterschied mit niedrigeren Kortisolwerten in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (M- = -6;  $p < 0.0005$ ). Es zeigten sich keine Unterschiede mehr nach 60, 90 oder 120 Minuten nach der Intervention.

Die Studienlage gibt keinen Hinweis auf die Besserung von Entspannung oder Erniedrigung von Distress oder allgemeinem Stress durch Massageanwendungen.

#### Übelkeit/ Erbrechen (zu Empfehlung 5.14)

Die Studie von Mehling et al. (2007) fand keine Unterschiede zwischen den Gruppen (n = 230) oder Zeitpunkten (4/8 Wochen) für Übelkeit oder dessen Interferenz mit dem



Alltag (10 Punkt Likert Skala und BNI) [184]. Collinge et al. (2013) nutzten einen Selbstbericht, in dem die Anzahl des Erbrechens der letzten 24 Stunden angegeben werden sollte und die Numeric Rating Scale (NRS) zur Erfassung der Übelkeit. Es zeigten sich über 3 Post-operative Tage keine Gruppenunterschiede für die beiden Erhebungsmethoden [168].

Aufgrund der geringen Datenlage kann keine eindeutige Aussage über die Wirkung von Massage auf die Verringerung von Erbrechen oder Übelkeit getroffen werden, die beiden vorliegenden Studien zeigen allerdings keinen Hinweis auf einen positiven Effekt.

#### Körperlicher Gesundheitszustand/ Erschöpfung

Rauchfuß et al. (2010) erhoben mit dem SF-8 den körperlichen, psychischen und sozialen Gesundheitszustand bei 115 Brustkrebspatientinnen über 5 Wochen. 50 Patientinnen erhielten 2-mal wöchentlich eine klassische Massage und 36 Patientinnen erhielten die Standardbehandlung [188]. Nach 5 Wochen zeigten sich nur Veränderungen auf der körperlichen Skala. Die Interventionsgruppe zeigt eine höhere Verringerung der allgemeinen physischen Beschwerden im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD = 3,47 [KI: 0,71-6,22];  $p = 0.015$ ), sowie der körperlichen Schmerzen (M = 5,78 [KI: 2,58-8,98];  $p = 0.001$ ) und eine erhöhte Gesundheitswahrnehmung im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD = 2,55 [KI: 0,39-4,72];  $p = 0.02$ ). Weitere 6 Wochen später verbleibt der Unterschied der körperlichen Schmerzen signifikant (MD = 4,24 [KI: 0,88-7,61];  $p = 0.01$ ). Zusätzlich zeigen sich signifikant geringere Erschöpfungswerte in der Interventionsgruppe nach 5 Wochen (GBB;  $p = kA$ ). Positiv an dieser Studie ist die gründliche Voruntersuchung der Probanden und deren Vergleichbarkeit, die Darstellung der Ergebnisse insbesondere der statistischen Werte und die Beschreibung der Patientencharakteristika ist allerdings unzureichend.

Aufgrund einzelner Studien kann keine Aussage zur Wirkungsweise getroffen werden.

#### Postoperative Komplikationen + Krankenhausaufenthalt + Kosten

In der Studie von Taylor et al. (2003) konnte bei 146 Patienten nach einer Abdominal Laparotomie kein Unterschied bezüglich Komplikationen oder Länge des Krankenhausaufenthaltes zwischen einer Massage- und einer Vibrationstherapiegruppe gefunden werden ( $p = 0.7691$ ;  $p = 0.2471$ ) [186]. In der Studie von Mehling et al. (2007) wurden die Behandlungskosten von Patienten, welche an den postoperativen Tagen 1, 2 und 3 eine Massage mit Akupunktur oder nur die übliche Standardversorgung erhielten verglichen. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den Armen ( $p = 0.66$ ) [184].

Aufgrund der Studienlage kann nicht von einem Einfluss von Massage auf die erhobenen Variablen ausgegangen werden.

### 5.5.4 **Massage vs. Aromatherapiemassage**

In diesem Abschnitt wird nur von Vergleichen zwischen einer Massagegruppe mit Aromatherapie und einer Massagegruppe ohne Aromatherapie berichtet. Damit wird auf den Mehrwert von Aromatherapie im Vergleich zur einfachen Massage eingegangen. In diese Empfehlungen wurden 3 Einzelstudien [151], [173], [174] und 2 Studien aus dem systematischen Review von Shin et al. (2016) [189] einbezogen [169], [170]. Hierbei stellt die Studie von Dyer et al. (2013) einen Vergleich zwischen

Reflextherapie und Aromatherapie plus Massage auf, auf den kurz eingegangen wird [151]. Für detailliertere Beschreibungen sei auf die Empfehlungen zu Reflextherapie [Kapitel 5.4](#) verwiesen.

Folgende Studien haben weitere Vergleichsgruppen eingeschlossen, deren Vergleiche in anderen Kapiteln aufgeführt werden: Ovayolu et al. (2014) [173], weitere Vgl. siehe 3. Massage vs. passive Kontrollgruppe, 5. Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe; Stringer et al. (2008) [174], 3. Massage vs. passive Kontrollgruppe, 5. Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe; Soden et al. (2004) [169], 3. Massage vs. passive Kontrollgruppe, 5. Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe.

#### Allgemeines Wohlbefinden/ Lebensqualität (zu Empfehlung 5.10)

Insgesamt 5 Studien erhoben Lebensqualität (davon 2 aus dem systematischen Review von Shin et al., 2016 [189]). In die Studie von Ovayolu et al. (2014) wurden 280 Brustkrebspatientinnen eingeschlossen, welche gleichmäßig in 4 Gruppen eingeteilt wurden (Dauer 1 Monat: Massage, Aromatherapie, Massage mit Aromatherapie 3x wöchentlich, keine Behandlung) [173]. Es kann keine Aussage zu der Wirksamkeit der Interventionen gemacht werden, da keine Gruppenvergleiche zwischen der Massage und der Aromatherapiemassage durchgeführt wurden, auch wurden schon vor der Intervention Unterschiede in der selbstberichteten Lebensqualität zwischen den Gruppen gefunden. Die Studie von Dyer et al. (2013) erhob das allgemeine Wohlbefinden mit dem MyCaw bei 115 Krebspatient über etwa 10 Wochen [151]. Sie fanden eine signifikante und klinische Verbesserung bei der Aromatherapie mit Massage und der Reflextherapiegruppe. Da sich beide Gruppen positiv entwickelten, fand sich kein Gruppenunterschied (MD = 0.45 [95%KI -0.12, 1.03], p = k.A.). Die Autoren erhoben zudem Sorgen und Probleme der Patienten und fanden bei der Angabe der 1. Sorgen und Bedürfnisskala einen Gruppenunterschied von MD = 0.453 (SE = 0.323) zugunsten der Aromatherapie mit Massage, allerdings war dies signifikant weniger als der angestrebte Unterschied von einem Punkt (p = 0.046). Auf der 2. Skala fanden sie signifikante und klinische Verbesserungen in beiden Gruppen und dadurch keinen signifikanten Gruppenunterschied (MD = 0.54 ([95%KI -0.14, 1.22], p = k.A.). Stringer et al. (2008) fanden keinen Gruppenunterschied zwischen der Aromamassage und Massagegruppe [174]. Es werden unzureichende Informationen zur Erhebung der Lebensqualität gegeben. Die Studie beruht auf einer einmaligen Erhebung und die zu massierenden Körperstellen wurden vom Probanden selbst gewählt.

Das Review von Shin et al. (2016) [69], berichtet von 2 Studien, welche ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Massagegruppen für die Erhebung der Lebensqualität mit dem RSCL finden konnten (n = 42, Soden et al., 2004 [169]; n = 103, Wilkinson et al., 1999 [170]). Die Autoren schlussfolgern, dass die Ergebnisse der beiden Studien sehr unzuverlässig sind.

Trotz hoher Heterogenität der Studien kann aufgrund der dargelegten Ergebnisse, nicht von einem Mehrwert zur Besserung der Lebensqualität von Aromatherapie zu nur (Reflex-) Massage ausgegangen werden.

#### Stimmung/ Angst, Depressivität/ Affekt (zu Empfehlung 5.11)

Das Review von Shin et al. (2018) [69] berichtet von einer Studie, welche Angst mit dem STAI-State erhoben hat und keine Gruppenunterschiede bei mittelfristigen Follow-ups findet (n = 103, Wilkinson et al., 1999 [170]). Eine weitere Studie erhob Angst- und

Depressivitätswerte mit dem HADS und berichtet von keinen signifikanten Gruppenunterschieden (n = 42; Soden et al., 2004 [169]).

Aufgrund der geringen Evidenzlage kann keine Aussage zur zusätzlichen Wirkungsweise von Aromatherapie auf Angst- und Depressivitätswerte getroffen werden.

#### Psychologische/ physiologische Symptome/ Distress (zu Empfehlung 5.13)

Ovayolu et al. (2014) erfassten psychologische und auch physiologische Symptome/ Distress verursacht durch Krebs symptomatik mit der RSCL bei 280 Brustkrebspatientinnen [173]. Randomisiert in 3 Gruppen, erhielten diese über 1 Monat entweder 3-mal wöchentlich eine klassische Massage, eine Massage mit Aromatherapie, nur eine Aromatherapie oder keine Intervention (Kontrollarm). 6 und 10 Wochen nach der Intervention zeigten sich signifikante Verbesserungen in allen Interventionsgruppen ( $p$ 's < 0.001) und eine Verschlechterung im Kontrollarm. Leider führen die Autoren keinen Gruppenvergleich zwischen den Interventionsarmen durch, auch wenn sie angeben, dass die Gruppe welche sowohl Massage als auch Aromatherapie erhält, die größte Verbesserung zeigt. Somit können die Wirkweisen der Interventionen nicht voneinander getrennt werden.

Im Review von Shin et al. (2016) [189], wird von 2 Studien berichtet, die keine mittelfristigen Unterschiede für psychologische Symptome erhoben mit dem RSCL finden (n = 42, Soden et al., 2004 [169]; n = 103, S. Wilkinson et al., 1999 [170]).

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage kann nicht von einer Wirkung von Massage auf psychologische oder physiologische Symptome bzw. Distress ausgegangen werden.

#### Schmerz (zu Empfehlung 5.12)

Eine Studie aus dem Review von Shin et al. (2016) [189] findet keine langfristigen Vorteile von Aromamassage bei der Reduzierung von Schmerz Symptomatiken (VAS; n = 42, Soden et al., 2004 [169]). Es wurde kein Gruppenvergleich durchgeführt.

Aufgrund der geringen Datenlage kann keine Aussage getroffen werden.

#### Stress/ Entspannung (zu Empfehlung 5.13)

Dyer et al. (2013) erhoben Entspannung mit dem VAS bei 115 Patienten (Reflextherapie vs. Aromatherapie mit Massage) mit verschiedenen Krebsarten [151]. Sie konnten weder Kurzzeit- noch Langzeiteffekte feststellen ( $p = 0.489$ ;  $p = 0.408$ ).

Stringer et al. (2008) untersuchten den Kortisolspiegel als Indikator für das Stressempfinden jeweils 30 min. nach der Interventionssitzung [174]. Die 39 Probanden wurden in 3 Gruppen randomisiert (13x Aromamassage, 13x Massage, 13x aktive Kontrolle mit Ruhen und Lesen). Diese Studie stellt eine einmalige Erhebung dar ohne stetiges Massageprotokoll, und zeigt keinen Gruppenunterschied.

Aufgrund der geringen Datenlage kann keine Aussage getroffen werden.

### 5.5.5 Aromatherapiemassage vs. Kontrollgruppe

In diesem Abschnitt wird nur von Vergleichen zwischen einer Massagegruppe mit Aromatherapie und einer Kontrollgruppe berichtet. Damit wird auf den alleinigen Effekt

von Aromatherapiemassage eingegangen. In diese Empfehlungen wurden 2 Einzelstudien (Ovayolu et al., 2014 [173] [Kontrollgruppe: Keine Massage]; Stringer et al., 2008 [174] [KG: Ausruhen/Lesen]) und 4 Studien aus dem systematischen Review von Shin et al. (2016) [189], einbezogen (Listing et al., 2009 [190] [KG: Usual Care]; Soden et al., 2004 [169], [KG: Usual Care]; Wilcock et al., 2004 [191] [KG: Usual Care]; Wilkinson et al., 2007 [192] [KG: Keine Massage]).

Folgende Studien haben weitere Vergleichsgruppen eingeschlossen, deren Vergleiche in anderen Kapiteln aufgeführt werden: Ovayolu et al. (2014) [173], weitere Vgl. siehe 3. Massage vs. passive Kontrollgruppe, 4. Massage vs. Aromatherapiemassage; Stringer et al. (2008) [174], weitere Vgl. siehe 3. Massage vs. passive Kontrollgruppe, 4. Massage vs. Aromatherapiemassage; Soden et al. (2004) [169], weitere Vgl. siehe 3. Massage vs. passive Kontrollgruppe, 4. Massage vs. Aromatherapiemassage.

### Fatigue

Eine Studie aus dem systematischen Review von Shin et al. (2016) [189] berichtet von keinem signifikanten Gruppenunterschied nach 6 oder 10 Wochen nach Randomisierung bezüglich Fatigue (EORTC, n = 221) [192].

### Allgemeines Wohlbefinden/ Lebensqualität

In die Studie von Ovayolu et al. (2014) wurden 280 Brustkrebspatientinnen eingeschlossen, welche gleichmäßig in 4 Gruppen eingeteilt wurden (Dauer 1 Monat; Massage vs. Aromatherapie, Aromatherapiemassage 3x pro Woche vs. Usual care) [173]. Es wurden signifikante Verbesserungen in den Interventionsgruppen in der allgemeinen Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden ( $p < 0.05$ ) und für die Subdomänen „allgemeines Wohlbefinden“, „Appetit“ und „sexuelle Funktion“ (alle  $p$ 's  $< 0.001$ ), „physischen Symptomen und Aktivität“ und „medizinische Interaktion“ ( $p < 0.05$ ). Es wurden schon vor der Intervention Unterschiede in selbstberichteter Lebensqualität zwischen den Gruppen gefunden, allerdings wurden darüber keine weiteren Informationen geliefert. Obwohl berichtet wird, dass die höchste Steigerung für Lebensqualität in der Aromatherapiemassagegruppe stattfindet, auch im Vergleich zu den anderen Gruppen, wird dazu keine statistische Untermauerung gegeben. Stringer et al. (2008) fanden einen Gruppenunterschied auf der Unter-Skala „Need to stay in bed“ zugunsten der Aromamassage ( $M = 14,15$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $M = 22,10$ ;  $p = 0.05$ ), nicht aber für die allgemeine Lebensqualität [174]. Weitere Angaben zur Erhebung der Lebensqualität werden nicht gegeben. Die Massage kann nicht als vergleichbar zwischen den Probanden angesehen werden, da sich die Probanden die zu massierenden Körperstellen selbst aussuchen konnten.

Das Review von Shin et al. (2016) [189], berichtet von einer Studie, welche zu Erhebung MYMOP nutzte um den mittelfristigen Effekt auf Lebensqualität im Follow-Up zu messen [191]. Sie finden hierbei bessere Werte für die Aromamassagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 29, MD = -2.00, 95% KI -3.46, -0.54 [geringere Werte bedeuten höhere QoL]). Trotz Erhebung von 40 Patienten, wird nur von 29 Patienten berichtet. In zwei anderen Studien wird hingegen von keinen signifikanten Unterschieden berichtet (RSCL, EORTC; n = 42, Soden et al., 2004 [169]; n = 221, Wilkinson et al., 2007 [192]).

Die Evidenzlage gibt Hinweis auf einen positiven Einfluss von Aromatherapiemassage auf die Lebensqualität von Krebspatienten. Hierbei ist die Erhebung der Lebensqualität

ein subjektives Maß und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, sind die Aufmerksamkeits- und Berührungseffekte bezüglich der Besserung der Werte bei der Interpretation zu beachten.

#### Physiologische/psychologische Symptome/ Distress

Soden et al. (2004) fanden keine signifikanten Gruppenunterschiede bei der Erhebung des physischen Symptom Distress mit dem RSCL mit insgesamt 42 Patienten [169]. Ovayolu et al. (2014) erfassten psychologischen Distress und auch physiologischen Distress, verursacht durch Krebs symptomatik mit der RSCL bei 280 Brustkrebspatientinnen (Dauer 1 Monat; Massage vs. Aromatherapie, Aromatherapiemassage 3x pro Woche vs. Usual care) [173]. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen in allen Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p$ 's < 0.001). Leider führen die Autoren keinen Gruppenvergleich zwischen den Interventionsarmen durch, auch wenn sie angeben, dass die Gruppe welche sowohl Massage als auch Aromatherapie erhält, die größte Verbesserung zeigt.

Aufgrund der geringen Evidenzlage kann keine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit von Aromatherapiemassage auf physische und psychische Symptomaten getroffen werden. Obwohl die Studie von Ovayolu et al. (2014) einen positiven Effekt in den Interventionsgruppen zeigt, ist die Studie zu wenig detailliert beschrieben, hierbei insbesondere die Charakteristika der Stichprobe um eine verlässliche Aussage zu treffen [173].

#### Stimmung/ Angst/ Depressivität/ Affekt

Im systematischen Review von Shin et al. (2016) [189] haben 3 Vergleichsstudien stimmungsbezogene Variablen erhoben. In der Studie von Wilkinson et al. (2007) konnte eine höhere Absenkung der Angst in der Aromatherapie- im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden für 6 und 10 Wochen bei der Erhebung mit dem Selbstbericht STAI ( $n = 221$ ) [192]. Wiederrum zeigten sich Gruppenunterschiede nur für 6 Wochen bei der Erhebung mit dem SCID (Structured Clinical Interview for DSM-5), mit dem klinisch relevante Angst und Depressivität gemessen wird. Im Gegensatz dazu konnten bei der Erhebung der Depressivität mit dem CES-D keine Unterschiede zwischen den Gruppen für 6 oder 10 Wochen gefunden werden. Eine weitere Studie von Soden et al. (2004) ( $n = 42$ ) nutzte den HADS zur Erhebung von Angst- und Depressivitätswerten und konnte damit keine langfristigen Effekte für Aromatherapiemassage feststellen [169]. Bei der Erhebung der Stimmungsschwankungen mit dem POMS konnten keine mittelfristigen Gruppenunterschiede gefunden werden ( $n = 29$ ; Wilcock et al., 2004 [191]).

Die Studienlage gibt zusammengefasst keinen hinreichenden Hinweis auf die positive Wirkung von Aromatherapiemassage auf Angst- und Depressivitätswerte oder die allgemeine Stimmungsbesserung. Die Studie von Wilkinson et al. (2007), welche zumindest einen positiven Effekt bei der Besserung der Angstwerte findet, konnte diese im klinisch relevanten Ausmaße aber nur kurzfristig finden [192]. Hierbei ist zu beachten, dass die Stichprobe zu einem hohen Teil vor der Erhebung klinisch relevante Depressivitäts- und Angstwerte aufzeigt, so dass der gefundene Effekt möglicherweise spezifisch für diese Stichprobe, aufgrund höherer Ausgangswerte und klinischer Symptomatik, auftrat.

#### Schmerz

Das Review von Shin et al. (2016) [189] berichtet von 3 für diese Empfehlung relevante Studien. Soden et al. (2004) finden keinen Langzeiteffekt von Aromatherapie auf die Schmerzintensität. Es wurden allerdings keine Gruppenvergleiche durchgeführt [169]. Wilkinson et al. (2007) (n = 221) findet keine signifikanten Gruppenunterschiede in der kurz-, mittel- oder langfristigen Schmerzlinderung erhoben mit dem EORTC [192]. Eine weitere Studie berichtet von keinen Unterschieden bezüglich mittel- oder langfristiger Linderung von Gliederschmerzen, allerdings von einer größeren mittel- und langfristigen Linderung des Ganzkörper-Schmerzes (erhoben mittels SF-8) in der Aromamassagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mittelfristig: MD = 5.30, 95% KI 1.52, 9.08; Langfristig: MD = 3.80, 95% KI 0.19, 7.41; n = 86) [190]. Aufgrund von Limitationen im Studiendesign und weiteren Mängeln, wurde die Qualität dieses Gesamtergebnisses zu Schmerz von den Autoren als sehr niedrig eingestuft.

Aufgrund der Evidenzlage kann nicht von einem positiven Effekt von Aromatherapiemassage auf Schmerzlinderung ausgegangen werden. Nur eine Studie berichtet von Schmerzlinderungen, allerdings weist diese Studie ein hohes Biasrisiko bezüglich der Randomisierung auf, wodurch die Ergebnisse nicht zweifellos interpretierbar sind.

#### Symptome in Verbindung mit Arm und Brust

Eine Studie im Review von Shin et al. (2016) [189] nutzte das EORTC QLQ-BR23 um Symptome bei 86 Krebspatientinnen zu messen [190]. Es wurden keine Gruppenunterschiede für „Arm Symptome“ beim mittel- und langfristigen Follow-up gefunden. Allerdings wurden Unterschiede für die Erleichterung der „Brust Symptome“ zugunsten der Aromatherapiemassagegruppe beim langfristigen Follow-Up gefunden (MD -9.80, 95% KI -19.13, -0.47).

Das Review gibt keine weiteren Auskünfte zu dieses Ergebnis, ordnet der Studie von Listing et al. (2009) allerdings ein hohes Biasrisiko bezüglich der Randomisierung zu und unklare Biasrisiken für weitere methodische Merkmale [190].

#### Physiologie

Stringer et al. (2008) untersuchten den Kortisolspiegel als Indikator für Stressempfinden, jeweils 30 min. nach der Interventionssitzung [174]. Die 39 Probanden wurden in 3 Gruppen randomisiert (13x Aromamassage, 13x Massage, 13x Kontrolle). Es wurden keine Unterschiede zwischen der Aromamassage- und der Kontrollgruppe berichtet.

#### Studien mit gravierenden Mängeln bzw. hohem Verzerrungsrisiko, die nicht als Grundlage für eine Empfehlung herangezogen wurden

Folgende Studien zeigen in dem Maße Mängel, dass die Ergebnisse nicht interpretiert werden können und deshalb nicht in die Empfehlungen eingeschlossen wurden.

Die Studie von Miladinia et al. (2017) weist gravierende methodische Mängel auf [196]. Es geht z.B. nicht hervor, ob 86 oder 60 Leukämie-Patienten teilgenommen haben, wann die Daten erhoben wurden, wie die Daten ausgewertet wurden und ob die zwei Gruppen, in welche die Patienten eingeteilt wurden, auch vergleichbar waren. Es können daher keine Ergebnisse berichtet werden. Die Studie von Grealish et al. (2000) zeichnet sich durch ein besonderes Design aus [193]. Die eingeschlossenen 103 Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Und erhielten jeweils in unterschiedlicher Reihenfolge an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 2x eine Massage der Füße und unteren



Gliedmaßen und 1x einen Ruhetag mit stillen Aktivitäten wie Lesen oder TV schauen. Es wurde dabei die Höhe des Schmerzes, Entspannung, Übelkeit und die Lebensqualität erhoben. Es wurden keine direkten Gruppenvergleiche oder Vergleiche zwischen den einzelnen Bedingungen durchgeführt. Es wird keine Auskunft über Rahmenbedingungen oder Verblindung gegeben, wodurch die Ergebnisse schwer interpretierbar sind. In der Vergleichsstudie von Kashani und Kashani (2014) wurde der Einfluss von Massage auf die subjektive Schlafqualität bei Brustkrebspatientinnen untersucht [194]. Dabei wurden Brustkrebspatientinnen zufällig einer von zwei Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe erhielt eine normale medizinische Behandlung, die andere Gruppe erhielt zusätzlich 3x pro Woche eine 20-minütige Effleurage Massage. Die Studie wirkt zunächst methodisch und statistisch gut nachvollziehbar, allerdings ist die Ergebnisdarstellung ungenau und nicht interpretierbar. Die Studie weist einige Zahlendreher im Text auf und die Darstellung der Ergebnisse in den Tabellen ist aufgrund oberflächlicher und fehlerhafter Angaben der p-Werte nicht interpretierbar. Auch einige Ergebnisse, welche im Text beschrieben werden und Angaben zur Medikamentennutzung ergeben keinen Sinn. Bei Hodgson und Lafferty (2012) wurden 18 Pflegeheimbewohner mit bereits abgeschlossener Krebsbehandlung zufällig in zwei Gruppen eingeteilt [152]. Eine Gruppe hat zuerst über vier Wochen eine schwedische Massage der unteren Extremitäten bekommen und anschließend über vier Wochen eine Reflextherapie der unteren Extremitäten. Die andere Gruppe hat ebenso beide Therapien erhalten, aber in anderer Reihenfolge. Obwohl der Versuchsaufbau einem bewährten Vorgehen entspricht, ist die statistische Auswertung nicht nachvollziehbar dargestellt und fehlerhaft durchgeführt. Es wird nicht erklärt, wann genau die Daten erhoben worden sind und wie die Daten zu den einzelnen Behandlungen zusammengerechnet wurden und es wurde ein falscher statistischer Test verwendet. Es lassen sich daher keine Schlüsse aus dieser Studie ziehen. Die Studie von Lai et al. (2011) vergleicht die Wirkung von Aromamassage, einfacher Massage und keiner Massage auf Verstopfung bei Patienten im fortgeschrittenen Krebsstadium [195]. Die Aroma- und einfache Massage fanden über 5 aufeinanderfolgende Tage, täglich für jeweils 15-20min statt. Aufgrund der sehr geringen Stichprobe und den falschen statistischen Tests lassen sich die Ergebnisse nicht eindeutig interpretieren.

## 5.5.6 Nebenwirkungen von Massage

### Massagestudien

In diese Empfehlung werden auch nicht-randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen. Das Review von Shin et al. (2016) [189] schloss 19 Studien ein. Davon berichten 2 Studien von keinen Neben- oder Wechselwirkungen [178], [180]. Eine Studie berichtet von 3 Patienten (1x Interventionsarm, 2x Kontrollarm), welche zum Follow-Up nach 5 Tagen aufgrund von physischem Stress die Studie abbrachen und einem Patient, welcher aufgrund von wahrgenommenem Stress (Kontrollarm) abbrach [167]. Jedoch berichtet kein Patient von Nebenwirkungen durch die Massage-Intervention. Diese Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche aufgrund von Metastasen an Knochenschmerzen litten. Davon abgeleitet sind diese Personen stetig unter großem Schmerz und physischem Distress, wodurch das Abbrechen der Studie nicht eindeutig auf die Massage zurückführbar ist. Der Drop-Out ist mit 4 von 72 Probanden zudem als sehr gering einzustufen. In der Studie von Darabpour et al. (2016) verließen 7 Patienten die Studie aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden. Allerdings ist aus der Berichterstattung nicht herauszulesen, in welchem Arm (Schwedische Massage vs. Routine Care) diese Nebenwirkungen aufgetreten sind [182]. In der Studie von Kinkead et al. (2018) wurden die Nebenwirkungen systematisch bei jedem Besuch des Patienten abgefragt [166]. Es traten Interventionsunabhängige

Druckstellen/Blutergüsse an Stellen der Venenpunktion der Patienten auf (12/39). Wiederrum berichteten 2 von 39 Patienten von Hyperextension durch das Liegen auf dem Massagetisch bei der Light Touch oder der Massagebehandlung. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Häufigkeit gefunden und es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (Serious Events) berichtet. In der Studie von Listing et al. (2010) wurden die Nebenwirkungen nicht systematisch, sondern über Selbstauskünfte der Patienten erfasst. Von den 17 Patienten in der Interventionsgruppe (Schwedische Massage) berichtete jeweils ein Patient von erhöhtem Blutdruck und Rückenschmerzen (nach der 3. Sitzung) [183]. Die erhöhten Rückenschmerzen konnten in der darauffolgenden Sitzung behoben werden.

Piil et al. (2016) berichteten von einem Fall von Gürtelrose in der Massagegruppe, aufgrund dessen der Proband die Studie verlies [197]. Eine genauere Betrachtung zeigte, dass dieses Symptom nicht im Zusammenhang mit der Massage steht. Im Review von Deng et al. (2013) wurden bei der Recherche über die Sicherheit von Massagen 2 Publikationen gefunden [198]. Sie berichten, dass im systematischen Review von Ernst et al. (2003) 16 Fallstudien und 4 Fallserien gefunden wurden, welche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Massagen berichten [199]. Diese Nebenwirkungen umfassen zerebrovaskuläre Unfälle, Verschiebung der Harnleiterschleife, Embolisierung, der Niere, Blutergüsse, Beingeschwüre, Nervenschädigungen, posterior interosseous syndrome, Pseudoaneurysmen, Lungenembolie, gerissener Uterus, Strangulation des Nackens, verschiedenen Schmerzsyndrome und Schilddrüsenvergiftung. Es ist anzumerken, dass die meisten dieser Nebenwirkungen auf exotische manuelle Massagen zurückzuführen sind oder auf die Durchführung durch Laien (Massage-Therapeuten wurden kaum einbezogen). In einem nicht systematischen Review wurde von 3 Fallbeispielen berichtet [200]. Die Autoren folgerten, dass Massage-Therapie nicht ganz Risikofrei ist, aber ernsthafte Nebenwirkungen (Prellungen, Schwellungen, temporärer Anstieg des Muskelschmerzes, oder eine allergische Reaktion auf das Massage-Öl) wahrscheinlich eine Rarität darstellen (v.a. wenn die Massage-Therapie von geschulten Experten durchgeführt wird). Toth et al. (2003) berichtet von keinen Nebenwirkungen [201]. Weitere Studien berichten von keinen Nebenwirkungen (Wyatt et al., 2012 [160], Selbstauskunft der Patienten; Collinge et al., 2013 [168], 2x pro Woche Anrufe bei Patienten; Levy, 1996 [202]; Weinrich und Weinrich, 1990 [203]; Post-White et al., 2003 [129]; Kutner et al., 2008 [172]). Hierbei berichtet Kutner et al. (2008) zwar von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie respiratorische Infektion, gastrointestinale Blutung und Fraktur, Schmerzkontroll-probleme, Anfall und kongestives Herzversagen; laut Autoren stehen diese aber nicht im Zusammenhang mit der Massage [172].

#### Aromatherapie-Massage

In der Studie von Wilcock et al. (2004) kam es bei 1 von 29 Fällen zu einem Ausschlag nach der Aromatherapie, es wurden aber weiterhin keine ernsthaften Nebenwirkungen berichtet [191]. Weitere 6 Patienten brachen die Studie aufgrund eines grundsätzlichen Unwohlseins ab (5x Interventionsarm, 1x Kontrollarm). Ein eindeutiger Zusammenhang mit der Intervention wird allerdings nicht berichtet. Dyer et al. (2013) berichten, dass keine Nebenwirkungen gefunden wurden und sie stufen Massage (Aromatherapie + Massage und Reflextherapie) als sichere Methode ein [151]. Auch Hodgson und Lafferty (2012) beobachteten keine Nebenwirkungen (Schwedische Massage und Reflextherapie; siehe auch Evidenz zu Reflextherapie) [152]. Im deskriptiven Review von Boehm et al. (2012) zeigte sich, dass Tests mit essenziellen Ölen minimale Nebenwirkungen gezeigt haben [204]. Es wurde von Reaktionen mit Dermatitis nach dem Hautkontakt berichtet. In der Einzelstudie von Miller et al. (2012) kam es zu



Juckreiz, Ausschlag, trockener Haut, Hautbleichung, brennender Empfindung, Akne und Kopfschmerzen, welche mit der lokalen Anwendung des Massageöls, welches Limonene enthielt, verbunden sein könnte [205]. Fellowes et al. (2004) geben in ihrem systematischen Review an, dass obwohl Nebenwirkungen von Massage selten sind, trotzdem Verdauungsprobleme bei den Patienten überwacht werden sollten, da dies die einzigen negativen Effekte in den eingeschlossenen Studien darstellen [206]. Leider ist in dem Review nicht nachvollziehbar, auf welche Studien sich die Autoren dabei beziehen. Sie erwähnen nur, dass in der Studie von Corner et al. (1995) die Kontrollgruppe bessere Werte für Diarrhöe zeigt als die Essentielle-Öl-Gruppe [207]. Im systematischen Review von Wilkinson et al. (2008) wird von einer 1 Studie berichtet, welche eine erhöhte Inzidenz von Verdauungsproblemen in dem Massage-Arm mit essenziellen Ölen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Massage zeigt [208]. Es wird die Studie von Wilkinson et al. (1999) als Quelle angegeben, in dieser Studie ist allerdings kein Fall zu finden [170]. Im Review von Wanchai et al. (2013) [209] wird von einer Studie berichtet, welche Massage als Intervention einsetzte und in dieser wurden keine Nebenwirkungen beobachtet [210].

In den meisten Studien wurden Nebenwirkungen nicht bzw. nicht systematisch erfasst. Vielmehr schlussfolgern die Autoren zumeist in der Diskussion, aufgrund des Nichtauftretens von Nebenwirkungen, dass Massagen grundlegend sicher in der Anwendung sind. Sie berichten dann auch oft von der Zufriedenheit der Patienten. Ouyolu et al. (2014) geben zur Aromatherapie die Schlussfolgerung, dass Nebenwirkungen auftreten können, sind jedoch ausgeschlossen, wenn die konzentrierten Extrakte unter angemessenen Bedingungen in der vorgesehenen Art und Weise angewendet werden [173]. In der Studie von Stringer et al. (2008) konnten keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Massage festgestellt werden [174]. Sie berichten, dass alle Patienten sowohl physisch als auch psychisch an der Erfahrung gewachsen seien und auch nach Beendigung der Studie weiterhin Massage beziehen wollten. In der Studie von Forchuk et al. (2004) gaben die Patienten an, dass Massage als angenehmer angesehen und gegenüber Medikation bevorzugt wird, da diese keine Nebenwirkungen aufweist [211]. Smith et al. (2003) geben an, dass es keine Evidenz gibt, welche dafür spräche, dass Massage dem Patienten Leid zufügen könnte [135]. Billhult et al. (2008) geben an, dass Nebenwirkungen von Massagen in der Literatur selten erwähnt werden [171]. Jedoch wurde ein Fall für ein mögliches Risiko für einen Lungenembolus, nach einer kraftvollen Massage der Wadenmuskulatur, beschrieben. Die vorliegende Studie bedient sich der Effleurage Methode (Muskeln aufwärmen), die nicht mit einer kraftvollen (hohen Druck) Massage zu vergleichen ist und deshalb höchstwahrscheinlich keine Nebenwirkungen hervorruft. Kashani und Kashani (2014) beschreiben, dass die Behandlung mit Massage nicht die Nebenwirkungen und negativen Folgen der pharmakologischen Intervention hat [194]. Mustian et al. (2011) sehen Massage ebenfalls als Nebenwirkungsfreie Alternative zur medikamentösen Behandlung [120]. Rauchfuß et al. (2010) schlussfolgern, dass die klassische Massagetherapie als sicheres Therapieverfahren auch bei onkologischen Patienten angesehen werden, da kaum Nebenwirkungen auftraten. Was diese wenigen Nebenwirkungen sind, wird von den Autoren nicht beschrieben [188].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Schwedische Massage wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 5.6 Shiatsu/ Tuina

5.15	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Shiatsu oder Tuina auf die Reduktion der krankheitsassoziierten oder therapieassoziierten Morbidität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Shiatsu/ Tuina bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[212]</a> , <a href="#">[213]</a> , <a href="#">[214]</a> , <a href="#">[215]</a>	
	Starker Konsens	

Tuina ist eine manuelle Therapie und beschreibt eine der fünf Hauptsäulen der chinesischen Medizin. Sie kann als energetische Massage verstanden werden, die die Meridiane des Leitbahnsystems, Akupunkturpunkte und weitere Körperpunkte einbezieht und sich nicht wie die konventionell medizinische Massage vor allem auf lokale Schmerzen fokussiert. Es kommen Techniken wie Schieben („tui“) und Greifen („na“), Kneten, Streichen oder Klopfen zum Einsatz, die Blockaden auflösen und den Energiefluss fördern, also das „Qi“ und „Xue“ (im weiteren Sinne die Blutzirkulation) regulieren sollen.

Shiatsu gehört ebenfalls zu den manuellen Therapien und hat ihre Wurzeln in der chinesischen Massage Tuina. Bei der Anwendung übt der Therapeut mit seinen Fingern („shi“) auf bestimmte Körperstellen Druck („atsu“) aus, nutzt häufig aber auch sein ganzes Körpergewicht. Auch die Shiatsu Massage hat das Ziel durch eine Behandlung der Akupunkturpunkte, den Energiefluss des Körpers wieder in Einklang zu bringen und die Selbstheilung zu stimulieren.

### Recherche

Da in der de-novo Recherche nur eine randomisiert kontrollierte Studie schlechter methodischer Qualität mit hohem Risk of Bias gefunden wurde, wurde die Suche auf die unteren Evidenzebenen, also auf klinische Studien allgemein, ausgeweitet. Allerdings wurden dabei nur zwei weitere Studien, ebenso schlechter methodischer Qualität mit hohem Risk of Bias gefunden.

In der ersten Studie, die in zwei Veröffentlichungen dargestellt wird [\[212\]](#), [\[213\]](#), wurden 40 ehemalige Patientinnen mit Zervix-, Endometrium- oder Ovarialkarzinom, deren Behandlung seit mindestens drei Jahren abgeschlossen war, zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe hat einmal pro Woche für acht Wochen eine Anna-Massage bekommen, die andere Gruppe hat nur am Anfang einmal ein halbstrukturiertes Gespräch. Die Anna-Massage Gruppe hatte nach der Behandlung signifikant bessere Werte in den Fragebögen zur globalen Gesundheit, bei Fatigue, Schlafstörungen, Ärger/Feindseligkeit, Verwirrung und der allgemeinen Stimmung als die andere Gruppe. In der zweiten Veröffentlichung wurde darüber hinaus dargestellt, dass die Anna-Gruppe nach der Behandlung auch bessere Werte in den subjektiven Einschätzungen des Schweregrads der körperlichen Beschwerden zeigte. Allerdings hat diese Studie gravierende Mängel: Die Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline bezüglich der Outcomes ist fragwürdig. Die Teilnehmer in der Anna-Gruppe hatten zu Beginn augenfällig schlechtere Werte bei Fatigue, Schmerzen Schlafstörungen und

Verstopfungen (z.B. auf dem EORTC QLQ-C30: Median (Interquartilsabstand): Unterskala Fatigue: Arm A: 33 (22-44), Arm B: 22 (11-33); Unterskala Schmerz: Arm A: 17(0-33), Arm B: 8 (0-17); Unterskala Schlafstörungen: Arm A: 33 (0-33), Arm B: 0 (0-0); Unterskala Verstopfung A: 33 (0-33), Arm B: 0 (0-33)). Zudem liegt multiples Testen vor. Es wurden insgesamt 56 Tests ohne statistische Korrektur durchgeführt (36 Testungen in der ersten Veröffentlichung, 20 weitere in der zweiten Veröffentlichung). Die meisten signifikanten Ergebnisse beziehen sich auf Single-Items, so wie auch die subjektive Einschätzung der körperlichen Beschwerden. Und die Kontrollgruppe hat keine vergleichbare Behandlung bekommen, sondern nur ein Interview zum ersten Termin. Damit hat sie insgesamt viel weniger Kontakt zum Personal, weniger Aufmerksamkeit und Zuwendung erhalten. Die Ergebnisse der Studie sind daher kaum interpretierbar.

In einer weiteren Studie des gleichen Erstautors wurden fünf Frauen, die Gebärmutterhals- oder Gebärmutterkrebs überlebt haben, und fünf gesunde Probandinnen für vier Wochen, zweimal wöchentlich mit einer 40 minütigen traditionellen japanischen Massage behandelt [215]. Ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen liefert keine Information in Bezug auf die Wirksamkeit der Massage bei onkologischen Patienten, daher werden hier nur die Ergebnisse der onkologischen Patienten weiter betrachtet: Es wurden die subjektiv wahrgenommene Muskelsteifheit in Nacken und Schultern, die aktuelle Angst und grundsätzliche Neigung zur Ängstlichkeit als auch Depressivität gemessen. Die fünf Probandinnen mit einer Krebserkrankung gaben an, direkt nach der ersten Intervention etwas weniger Muskelsteifheit und Angst zu empfinden. Nach den vier Wochen der Behandlung nahm die empfundene Muskelsteifheit allerdings wieder zu (VAS Mittelwert (SD): T0: 40.4 (6.4); T1: 11.6 (6.4), T2: 19.6 (10.4)). Zur weiteren Entwicklung der Angst fehlen die Angaben (STAI State Anxiety Mittelwert (SD) T0: 38.6 (4.2), T1: 27.0 (4.2),  $p = 0.005$ ). Die grundsätzliche Neigung zur Ängstlichkeit und Depressivität hatten sich nach vier Wochen nicht verändert (STAI Trait Anxiety Mittelwert (SD) T0: 47.2 (4.2), T2: 43.2 (4.1); Depressivität SDS Mittelwert (SD) T0: 39.2 (2.8), T2: 36.4 (2.8)). Neben der schlechten Berichtsqualität aufgrund lückenhafter Angaben und sogar widersprüchlicher Angaben zu den gleichen Werten, sticht die fehlerhafte Durchführung der Teststatistik hervor: ein t-Test bei so einer kleinen Stichprobe ( $n = 5$ ) ist unzulässig, da die Voraussetzung einer Normalverteilung nicht angenommen werden kann. Die Ergebnisse können daher nicht vom Zufall unterschieden werden.

In der letzten Studie wurden neun Patienten mit hämatologischen/ hämatogene Tumor- oder Lungenerkrankungen während einer Chemotherapie untersucht [214]. Sie bekamen für vier Tage zweimal täglich eine Shiatsu-Massage an den Händen und Füßen. Verschiedene körperliche und psychische Symptome, die nicht klar definiert sind („Luft- und Stressveränderung“), wurden dabei mit willkürlichen Fragen erhoben. Des Weiteren wurden die akut erlebte Angst und Entspannung mit einem jeweils validierten Fragebogen erhoben und die Hauttemperatur mit einem entsprechenden Messgerät. Die Patienten wurden dann in zwei Subgruppen eingeteilt. Die vier Patienten, die die höchsten Werte bei akut erlebter Angst hatten kamen in eine Auswertungsgruppe, die anderen fünf Patienten wurden separat ausgewertet. Dabei wurden die jeweiligen Veränderungen der Werte mit dem t-Test auf Signifikanz geprüft, was erneut wegen zu kleiner Stichprobengröße ( $n = 4-5$ ) nicht zulässig ist. Tendenziell zeigten die Patienten mit den höheren Angst-Werten zu Beginn der Studie bessere Werte in Hinsicht auf ihre erlebte Angst und Entspannung am Ende der Studie (STAI State Anxiety Mittelwert (SE): T0: 50.3 (5.2), T2: 39.0 (3.9); Entspannung mit RE Skala: T0: 35.6, T2: 39.4). Gleichzeitig verschlechterten sich die Werte für die körperlichen

Symptome deutlich (Zusammenfassung einzelner Items mit 5-Punkte-Likert-Skala: MW (SD): T0: 9.5 (k.A.), T1: 12.0 (k.A.), T2: 13.0 (k.A.)). Psychische Symptome zeigen augenscheinlich keinen Unterschied (Zusammenfassung einzelner Items mit 5-Punkte-Likert-Skala: T0: 8.8 (k.A.), T1: 9.5 (k.A.), T2: 8.5 (k.A.)). In der Hauttemperatur konnten keine Unterschiede gefunden werden (Mittelwert T0: 33.32 °C, T1/T2: k.A.). Für die Patienten, die zu Beginn der Studie niedrigere Angstwerte hatten, konnten keine Unterschiede gefunden werden (STAI State Anxiety: T0: 33.6 (4.6), T2: 32.0 (3.5); körperliche Symptome: T0: 14.0 (k.A.), T1: 14.0 (k.A.), T2: 15.0 (k.A.); psychische Symptome: T0: 9.4 (k.A.), T1: 9.8 (k.A.), T2: 9.4 (k.A.); Entspannung: T0: 31.1, T2: 35.2; Hauttemperatur: MW T0: 34.30 °C, T1/T2: k.A.). Diese Ergebnisse sind mit großer Vorsicht zu interpretieren. Die Berichterstattung ist sehr lückenhaft und vermutlich interessengeleitet: statistische Ergebnisse wurden nur für die Parameter berichtet, die einen positiven Trend zeigen. Zudem wirkt die Einteilung in die Subgruppen ebenso willkürlich. Bei einer anderen Einteilung, hätten sich womöglich andere Ergebnisse gezeigt. Es gibt keine Angaben zur Gesamtgruppe.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Shiatsu/ Tuina wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 5.7 Sport/ Bewegung

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	<p>Onkologischen Patienten soll körperliche Aktivität unter und nach Abschluss der Krebstherapie empfohlen werden. Insbesondere wird empfohlen</p> <p>a) körperliche Inaktivität zu vermeiden.</p> <p>b) das Ziel mindestens 150 min moderater oder 75 min anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche so früh wie möglich nach der Diagnose wieder zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.</p>	
	Starker Konsens	

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	<p>Onkologische Patienten sollen zum Erhalt der motorischen Hauptfähigkeiten eine Trainingsanleitung mit folgenden Elementen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausdauertraining</li> <li>• Krafttraining</li> <li>• Koordinationstraining</li> <li>• Beweglichkeitstraining</li> </ul>	
	Konsens	

5.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Körperliche Aktivität und Sport sollen mit dem Ziel zur Behandlung und Prävention von krebspezifischer Fatigue empfohlen werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[216]</a> , <a href="#">[217]</a>	
	Starker Konsens	

5.19	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Körperlichen Aktivität und Sport sollen mit dem Ziel der Erhaltung der Lebensqualität empfohlen werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[216]</a>	
	Starker Konsens	

„Seit Beginn des 20. Jahrhunderts hat sich Sport zu einem umgangssprachlichen, weltweit gebrauchten Begriff entwickelt. Eine präzise oder gar eindeutige begriffliche Abgrenzung lässt sich deshalb nicht vornehmen. Was im Allgemeinen unter Sport verstanden wird, ist weniger eine Frage wissenschaftlicher Dimensionsanalysen, sondern wird weit mehr vom alltagstheoretischen Gebrauch sowie von den historisch gewachsenen und tradierten Einbindungen in soziale, ökonomische, politische und rechtliche Gegebenheiten bestimmt. Darüber hinaus verändert, erweitert und differenziert das faktische Geschehen des Sporttreibens selbst das Begriffsverständnis von Sport.“ (Peter Röthig et al. (Hrsg.): *Sportwissenschaftliches Lexikon*. Hofmann, Schorndorf 2003, S. 493)

Zu den „konventionellen“ Bewegungsformen wurden in der Recherche alle Sportarten eingefasst. Hierzu zählen alle Arten von aerobischen Sport (zügiges Gehen, Rennen, Radfahren, Treppensteigen, Workout im Fitnessstudio mit dem Laufband, Fahrradergometer oder Crosstrainer, Wasser-Aerobic, aerobisches Tanzen und Wandern), Krafttraining (inklusive dem Einsatz von freien Gewichten, Hanteln, Maschinen mit gestapelten Gewichten oder pneumatischem Widerstand, elastische Schläuche und Widerstandsbänder), Flexibilitätstraining (inklusive ballistischem Strecken, dynamisches Strecken, und statisches Strecken) oder Kombinationen von Sportarten. In manchen Studien wird die Sportart auch nicht näher definiert. Im Sinne der Krebsbehandlung wird Sport oder schlichtweg körperliche Bewegung als vorteilhaft zur Linderung von Beschwerden wie Fatigue oder zur Steigerung der Lebensqualität erachtet. Welche Art und Intensität der Bewegung die Beste ist, ist vom Zustand und der individuellen Belastbarkeit des Patienten, der körperlichen Bewegungsfreiheit sowie möglicherweise auch den Vorlieben des Patienten abhängig. Sportliche Betätigung, welche über die eigenen Belastungsgrenzen hinausgeht, kann zu vielfältigen negativen Nebenwirkungen und Schaden führen (s.u.). Instruktionen und Anleitungen für sportliche Betätigungen können über verschiedenste Medien vermittelt werden, unter Anderem Live-Instruktionen oder Videoaufnahmen. Auch die Aushändigung von schriftlichen Trainingsanleitungen, wie Handouts ist eine Möglichkeit.

#### Übersicht Recherche

In der Recherche nach bereits bestehenden Leitlinien wurde eine Leitlinie gefunden, die den vorab definierten Qualitätsanforderungen der Leitliniengruppe entspricht (DELBI Wert der Domäne 4: 0,76; für weitere Informationen s. Leitlinienreport 4.1. Leitlinienadaption bzw. 4.2 Leitlinienbewertung) und hier adaptiert wurde ([https://kce.docressources.info/index.php?lvl=notice\\_display&id=3062](https://kce.docressources.info/index.php?lvl=notice_display&id=3062)). Diese Leitlinie beschränkt sich auf die Endpunkte Lebensqualität, Fatigue und mögliche Schäden bei Patienten, welche die sportliche Tätigkeit während einer Krebsbehandlung (zB. Chemotherapie, Radiotherapie, Anti-Hormontherapie etc.) durchführen. Da die Recherche der KCE Leitlinie (Belgian Health Care Knowledge Center) nur Studien bis 2010 einschließt, wurde eine weitere systematische Suche durch das Leitliniensekretariat vorgenommen, um Studien zwischen 2010 und 2019 zu erfassen. Aufgrund der großen Datenmenge wurde die Suche ebenso auf RCTs eingegrenzt. Zusätzlich wurden alle systematischen Reviews geprüft, die seit 2016 publiziert wurden.

Da also nur für die Outcomes Fatigue und Lebensqualität während der Krebstherapie eine systematische Recherche stattgefunden hat, sind andere Empfehlungen konsensbasiert. Diese orientieren sich an bisherigen Empfehlungen anderer Leitlinien, v.a. der Leitlinie zum Mammakarzinom (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms,

Langversion 4.2, August 2019, AWMF Registernummer 032-04OL), den Empfehlungen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und den WHO Empfehlungen für gesunde Erwachsene. Als zusätzliche Informationsquelle wurde die Metaanalyse von Friedenreich et al. (2020) in den Hintergrundtext aufgenommen, dient aber nicht als Grundlage für eine Empfehlung [218].

#### Motorische Hauptfähigkeiten (zu Empfehlung 5.17)

In der Forschung, Lehre und Praxis werden die fünf motorischen Hauptbeanspruchungsformen 1. Ausdauer, 2. Kraft, 3. Koordination, 4. Flexibilität und 5. Schnelligkeit differenziert.

Ausdauer wird charakterisiert als die Fähigkeit, eine Leistung über einen längeren Zeitraum zu tolerieren und dementsprechend als physische und psychische Ermüdungswiderstandsfähigkeit bezeichnet. Entsprechend des Größenumfangs der arbeitenden Muskulatur wird unterschieden in eine globale ( $> 1/6$  bis  $1/7$  der Muskelmasse) und eine lokale Ausdauer ( $< 1/6$  bis  $1/7$  der Muskelmasse). Unter dem Gesichtspunkt der muskulären Energiebereitstellung wird in eine aerobe und anaerobe Ausdauer unterschieden. Während bei der aeroben Ausdauer ausreichend Sauerstoff zur oxidativen Verbrennung zur Verfügung steht, ist die Sauerstoffzufuhr bei der anaeroben Ausdauer aufgrund der höheren Belastung zur oxidativen Verbrennung unzureichend. Aufgrund von keiner reinen oxidativen oder anoxidativen Energiebereitstellung, sondern einer belastungs- und intensitätsabhängigen Mischung beider Formen wird die allgemeine Ausdauer in Kurzausdauer (45 Sekunden – 2 Minuten, vorwiegend anaerob), Mittelausdauer (2 – 8 Minuten, zunehmend aerob) und Langausdauer (über 8 Minuten, fast ausschließlich aerob) unterteilt.

Die motorische Fähigkeit Kraft wird aus physiologischer Sichtweise als Fähigkeit bezeichnet, willentlich mit einem Nerv-Muskel-System einen Widerstand zu überwinden oder ihn zu halten und ist abhängig von Querschnitt, Anzahl und Struktur der einzelnen Muskelfasern bzw. des Gesamtmuskels. Die Maximalkraft beschreibt die höchstmögliche Kraft, die das Nerv-Muskel-System bei maximaler willkürlicher Kontraktion ausüben vermag. Die Schnellkraft umfasst Fähigkeiten eines Nerv-Muskel-Systems, Widerstände mit hoher Kontraktionsgeschwindigkeit zu überwinden. Die Kraftausdauer beschreibt die Ermüdungswiderstandsfähigkeit gegenüber Belastungen größer 30% des individuellen isometrischen Kraftmaximums.

Koordination beschreibt das Zusammenspiel des Zentralnervensystems (ZNS) und der Skelettmuskulatur bei Bewegungsabläufen. Zu den koordinativen Leistungsanforderungen zählen die Reaktions-, die Rhythmisierungs-, die Gleichgewichts-, die Orientierungs-, Kopplungs-, und Differenzierungsfähigkeit.

Flexibilität umfasst die Gelenkfähigkeit und ist die Voraussetzung für eine technisch und konditionell gut ausgeführte Bewegung bei einer optimalen Schwingungsweite der beteiligten Gelenke, Muskeln, Sehnen und Bänder.

Schnelligkeit ist definiert als die Fähigkeit, in hoher Geschwindigkeit auf einen Reiz zu reagieren. Gesundheitlich betrachtet ergeben sich aus einem Schnelligkeitstraining keine nennenswerten Vorteile [219], [220], [221].

#### Fatigue und Lebensqualität (zu Empfehlung 5.18 & 5.19)

Insgesamt wurden 39 Systematische Reviews gefunden, welche den Effekt von sportlicher Aktivität während einer Krebsbehandlung untersuchten. Davon schlossen



27 die Outcomes Fatigue und/ oder die Lebensqualität ein. Alle 39 systematischen Reviews wurden einem Quervergleich unterzogen, bei dem alle eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Primärstudien zusammengetragen wurden, um die Recherche nach RCTs zu vervollständigen und die Abdeckung der Systematischen Reviews beurteilen zu können. Die 3 umfassendsten Arbeiten, welche die eingeschlossenen Studien ebenso auf deren methodische Qualität und das Biasrisiko überprüft haben, werden hier dargestellt. Die Metaanalyse von Oberoi et al. (2018) umfasst insgesamt 170 RCTs zum Effekt physischer Aktivität auf Fatigue bei Patienten mit Krebs und Empfängern von ematopoetischen Stammzelltransplantaten [217]. Davon wurden 74 RCTs in eine Subgruppenanalyse eingeschlossen, welche die Effekte physischer Aktivität während der Krebsbehandlung untersucht haben. Eine weitere Metaanalyse von Bourke et al. (2016) über 16 RCTs erfasste Fatigue, Lebensqualität und mögliche Nebenwirkungen von physischer Aktivität bei Patienten mit einem Prostatakarzinom [216]. Ein systematisches Review behandelt konzentriert die möglichen Nebenwirkungen von Sport während einer Krebsbehandlung [222]. Gemeinsam decken diese Arbeiten alle bis auf 3 relevante RCTs zum Thema „Effekte physischer Aktivität während der Krebsbehandlung auf Fatigue“ ab. Eine Änderung der Schlussfolgerungen ist durch die 3 fehlenden RCTs nicht zu erwarten, so dass diese hier nicht separat ausgewertet werden. Eine vollständige Literaturliste ist im Leitlinienreport zu finden.

#### Fatigue (zu Empfehlung 5.18)

In der KCE-Leitlinie (https://kce.docressources.info/index.php?lvl=notice\_display&id=3062) wurden insgesamt 33 RCTs eingeschlossen. Eine Besonderheit ist die Unterteilung der Ergebnisse nach Krebsarten. 12 der eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten mit einem Brustkrebs.

Die Ergebnisse bezüglich Fatigue zeigen gemischte Ergebnisse bei einem niedrigen Evidenzlevel in Studien mit der Stichprobe Brustkrebs, Prostatakarzinom, gemischten Diagnosen und Stammzellentransplantaten. Die Ergebnisse der zwei Studien der Darmkrebspatienten sprechen nicht für einen Effekt von Sport auf Fatigue (niedriges Evidenzlevel). In der Studie mit Lymphom-Patienten wurde ein signifikanter Effekt von physischer Aktivität auf Fatigue gefunden (moderates Evidenzlevel), während in der Studie mit der Stichprobe Akute myeloische Leukämie ein temporärer Effekt von physischer Aktivität auf Fatigue gefunden wurde (sehr niedriges Evidenzlevel). Insgesamt finden die meisten Studien keine konsistenten Vorteile von physischer Aktivität auf Fatigue. Gleichzeitig werden aber auch keine konsistenten Nachteile gefunden.

Die Metaanalyse von Oberoi et al. (2018) schließt insgesamt 170 randomisiert-kontrollierte Studien ein [217]. Hierbei führten 93 Studien die Intervention während der Krebsbehandlung durch. 39 Studien nach abgeschlossener Behandlung und 36 Studien schlossen Interventionen während und nach der abgeschlossenen Behandlung ein. Die Arten der Interventionen wurden in Kategorien eingeteilt, diese umfassen: (1) Aerobic (76 Studien) - inklusive zügiges Gehen, rennen, Radfahren, Treppensteigen, Workout im Fitnessstudio mit dem Laufband, Fahrradergometer oder Crosstrainer, Wasser-Aerobic, aerobisches Tanzen und wandern; (2) Neuro-motorische Interventionen (28 Studien) -inklusive Yoga, Tai Chi und Qigong; (3) Krafttraining (15 Studien) -inklusive dem Einsatz von freien Gewichten, Hanteln, Maschinen mit gestapelten Gewichten oder pneumatischem Widerstand, elastische Schläuche und Widerstandsbänder; (4) Flexibilität (0 Studien); (5) Kombinationen (46 Studien) und (6) Nicht spezifizierte



Intervention (keine Angabe in Studie, 5 Studien). Die Arten der Kontrollgruppen entsprachen: (1) Standardversorgung oder Warteliste; (2) physische Aktivität, wenn Studien zwei Typen von physischen Aktivitäten vergleichen; (3) nicht-physische Aktivität, aktive Kontrolle (nicht Standardversorgung oder Warteliste) wie psychologische, pharmakologische oder „mind and body“ Interventionen oder eine (4) Kombination (physische und nicht-physische Aktivität, aktive Kontrolle). In Studien in denen zwei physische Aktivitäten verglichen wurden, wurde diejenige mit der niedrigeren Intensität als Kontrollgruppe eingestuft. Leider ist aus dem Zusatzmaterial nicht eindeutig ersichtlich, welche Art physische Aktivität in den einzelnen Studien als Kontrollgruppe eingestuft wurde.

Es wurden Studien mit den verschiedensten Krebsarten eingeschlossen (Brustkrebs (47.1%), Prostatakarzinom (11.2%), mehrere Krebsarten (26.5%), andere Arten (15.3%); Stadien: Nicht-metastasierend (54.7%), metastasierend (4.1%), Beides (17.1%), mit Stammzelltransplantation (7.6%) und keine gemittelten Angaben zu der Geschlechterverteilung gemacht.

Eine Metaanalyse über 134 Studien (n = 8927), unabhängig von der Art der eingesetzten Messskala zur Erfassung von Fatigue oder Zeitpunkt der Intervention zur Krebsbehandlung, mit dem Vergleich zwischen physischer Aktivität (alle Sportarten) und allen Kontrollgruppen zeigt bei hoher Heterogenität der Studien eine Reduzierung der Fatigue in den Interventionsgruppen im Vergleich zu allen Kontrollgruppen (SMD = -0.49, 95% KI: -0.60, -0.37; p < 0.00001, I<sup>2</sup> = 85%). Bei dem Vergleich zwischen physischer Aktivität (alle Sportarten) und allen Kontrollgruppen unterteilt nach Messskala für Fatigue zeigt sich eine Reduzierung der Fatigue mit dem FACT (WMD = -3.40, 95% KI: -5.25, -1.55; p = 0.0003, I<sup>2</sup> = 89%), dem EORTC QLQ-C30 (WMD = -11.07 95% KI: -17.79, -4.36, p = 0.002, I<sup>2</sup> = 91%) und dem BFI (WMD = -0.53, 95% KI: -0.93, -0.13; p = 0.009, I<sup>2</sup> = 85%) bei stets hoher Heterogenität der Studien. Ein Subgruppenvergleich mit Probanden, die während der Krebsbehandlung die Intervention erhielten zeigt ähnliche Ergebnisse bei der Betrachtung über alle Fatigue-Messskalen (Vgl. physische Aktivität vs. alle Kontrollgruppen [n = 74 Studien, 5127 Probanden]: SMD = -0.52; KI: -0.70, -0.34; p < 0.00001; I<sup>2</sup> = 89%; Vgl. physische Aktivität vs. Standardbehandlung/ Warteliste (n = 58 Studien, 4140 Probanden): SMD = -0.51, KI -0.72, -0.30, p < 0.00001; I<sup>2</sup> = 90%) mit ähnlich hoch ausfallender Heterogenität. Eine Stratifizierung ergab keinen Einfluss von Arten der Kontrollgruppe (Ausnahme: physische Aktivität vs. physische Aktivität mit FACT und physische Aktivität vs. aktive Kontrolle/ nicht physische über alle Fatigue-Skalen kein signifikanter Effekt), Krebsart, Krebsstadium, Zeit der Intervention, oder ob eine bestehende Fatigue als Einschlusskriterium in den jeweiligen Studien bestand, mit/ ohne Supervision, in Gruppe/allein oder Länge der Intervention auf die Ergebnisse im Vergleich von physischer Aktivität und Standardversorgung bzw. Warteliste. Es ergaben sich nur Unterschiede hinsichtlich der Effektivität zur Reduzierung der Fatigue mit Überlegenheit von Aerobic, neuro-motorischen Ansätzen (Yoga, Tai Chi und Qigong etc.), Kombinationen verschiedener Sportarten (zB. Aerobic und Krafttraining) und nicht-spezifisierten Interventionen gegenüber Krafttraining. Letzteres ist ein Ergebnis über alle Probanden, also nicht spezifisch für Studien mit Intervention während der Krebsbehandlung. Insgesamt ist das Review von guter Qualität, einzig die Heterogenität der einzelnen Studien schränkt die Validität der Ergebnisse der Metaanalyse ein. Aufgrund der hohen Fülle an Studien ist zudem keine genaue Zuordnung der Bias Einschätzungen zu den einzelnen Studien möglich.

Das Review von Bourke et al. (2016) fasste 16 Studien mit insgesamt 1574 Prostatakarzinompatienten ein (genauerer siehe Absatz Lebensqualität) [216]. Die

Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue sind nicht in der Studie selbst, sondern im Online-Zusatzmaterial zu finden. Die Metaanalyse über 10 Studien zeigt einen leicht positiven Effekt bei erhöhter Heterogenität (SMD = 0.25, 95% KI = 0.02, 0.49,  $I^2 = 61\%$ ). Eine Subgruppenanalyse mit 5 Studien von hoher Qualität zeigt einen moderat positiven Effekt bei moderater Heterogenität (SMD = 0.45, 95% KI = 0.22, 0.67,  $I^2 = 37\%$ ). Es ist zu beachten, dass in diese Studie nur Probanden mit Prostatakarzinom eingeschlossen wurden, so dass eine Generalisierung der Ergebnisse auf andere Krebsarten eingeschränkt ist.

In der aktualisierten American College of Sports Medicine (ACSM) Guideline von 2019 werden Vorschläge für Intensität und Dauer des Trainings basierend auf der aktuellen Datenlage formuliert [223]. Für Fatigue zeigen sich positive Effekte bei einem Trainingsprogramm für mindestens 12 Wochen für moderates Aerobic-Training (3x mal pro Woche), moderates Widerstandstraining (2x mal pro Woche) und einer Kombination aus beiden Trainingsformen (2-3 x pro Woche).

#### Lebensqualität (zu Empfehlung 5.19)

Lebensqualität umschreibt die Existenzbedingungen von Menschen unter der Berücksichtigung von unter anderem gesundheitlicher, sozialer, materieller, familiärer, beruflicher, anderer gesellschaftlicher Faktoren. Umgangssprachlich wird der Begriff oft mit einem gehobenen Lebensstandard oder Wohlbefinden gleichgesetzt.

Die Ergebnisse der KCE-Leitlinie ([https://kce.docressources.info/index.php?lvl=notice\\_display&id=3062](https://kce.docressources.info/index.php?lvl=notice_display&id=3062)) zum Effekt von physischer Aktivität auf die Lebensqualität zeigen gemischte Ergebnisse bei einem niedrigen Evidenzlevel oder sogar sehr niedrigem Evidenzlevel bei den Krebsarten Brustkrebs (n = 9 Aerobic, n = 1 Krafttraining, n = 1 Kombination), Prostatakarzinom (n = 3) und bei den gemischten Diagnosen (n = 4). Es wurde kein Effekt gefunden bei der Lungenkrebs Stichprobe (n = 1, niedriges Evidenzlevel), Darmkrebs (n = 1, sehr niedriges Evidenzlevel) und Stammzellentransplantaten (n = 2, geringes Evidenzlevel). Bei der Studie an Patienten mit einem Lymphom (n = 1) wurde hingegen ein signifikanter Effekt von physischer Aktivität auf die Lebensqualität gefunden. Dieses Ergebnis basiert auf einem moderaten Evidenzlevel und verschwindet nach 6 Monaten wieder, ist also zeitlich begrenzt.

Das systematische Review von Bourke et al. (2016) fasste 16 Studien mit insgesamt 1574 Prostatakarzinompatienten ein [216]. Das Krebsstadium der Patienten lag zwischen I und IV. Eingeschlossene Interventionsarten waren Aerobic oder Krafttraining unter Supervision (5x), davon wurde die Intervention in 3 Studien Zuhause durchgeführt, in 4 Studien wurden eine Kombination aus Sport unter Supervision und Durchführung Zuhause realisiert. In zwei Studien wurde die Intervention unter Supervision mit dem Vorschlag zur Durchführung Zuhause realisiert und bei zwei Studien ist die Interventionsart unklar. Bezüglich der Kontrollgruppe wurden Studien mit Standardversorgung eingeschlossen (in zwei Studien mit der Aufforderung zur normalen körperlichen Betätigung). In die Metaanalyse zu Lebensqualität wurden 7 Studien, mit insgesamt 685 Probanden eingeschlossen. Die Analyse zeigt keine signifikanten Effekte bei moderater Heterogenität (SMD = 0.13, 95% KI: -0.08, 0.34, Median Follow-up 12 Wochen,  $I^2 = 46\%$ ). Eine Subgruppenanalyse mit 3 Studien von hoher Qualität zeigt einen moderat positiven Effekt bei nicht gegebener Heterogenität (SMD = 0.33, 95% KI: 0.08, 0.58; Median Follow-up 12 Wochen,  $I^2 = 0\%$ ). Hierbei ist eine Metaanalyse aus nur 3 Stichproben zunächst als kritisch zu betrachten, bei einer Heterogenität der Studien von 0% hingegen ist dies zunächst zu verschmerzen. Es ist

bei dieser Studie aber kritisch anzumerken, dass aufgrund der Art der Intervention keine Verblindung stattfinden konnte. Deshalb ist bei allen eingeschlossenen Studien ein hohes Risiko für den Performance Bias zu verzeichnen, vor allem da die Einschätzung der Lebensqualität eine Subjektive ist. Auch ist zu beachten, dass in diese Studie nur Probanden mit Prostatakarzinom eingeschlossen wurden, so dass eine Generalisierung der Ergebnisse auf andere Krebsarten eingeschränkt ist.

In der aktualisierten Guideline des American College of Sports Medicine von 2019 werden Vorschläge für Intensität und Dauer des Trainings basierend auf der aktuellen Datenlage formuliert [223]. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich positive Effekte bei einem Trainingsprogramm für mindestens 12 Wochen für eine Kombination aus Aerobic- und Widerstandstraining (moderate Intensität, 2-3 x pro Woche). Hierbei zeigen sich insbesondere positive Effekte für angeleitete Trainingsprogramme.

#### Mortalität

Da zu diesem Endpunkt keine sichere Aussage getroffen werden kann, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

In der Metaanalyse von Friedenreich et al. (2020) werden über die Suche auf drei Datenbanken 136 Studien eingeschlossen [218]. Aus diesen soll der zusammengefasste Risikoquotient (Hazard Ratio) von körperlicher Aktivität auf die Mortalität der Patienten ermittelt werden. Es werden alle Krebsarten miteingeschlossen und es wird zwischen Aktivität vor und nach Diagnose unterschieden. Die Ergebnisse zeigen, dass das Mortalitätsrisiko bei höherer Aktivität sowohl vor als auch nach der Diagnose für alle Krebsarten zusammen weniger wird (Aktivität vor der Erkrankung: HR = 0.82, 95% KI = 0.79-0.86; Aktivität nach der Erkrankung: HR = 0.63, 95% KI = 0.53-0.75). Je nach Zeitpunkt der Aktivität und der entweder Krebs-spezifischen oder Gesamt-Mortalität werden für die verschiedenen Krebsarten unterschiedliche protektive Effekte festgestellt. Für keine Krebsart wird ein signifikanter Anstieg der Mortalität aufgrund von höherem Aktivitätslevel gefunden. In Subgruppenanalysen zeigt sich, dass höhere Aktivität sowohl für Männer als auch für Frauen das Mortalitätsrisiko verringert, für Patienten mit einem BMI von < 25, für Frauen vor und nach der Menopause und für kolorektale Krebs-Subtypen. Zu Auswirkungen der physischen Domäne (d.h. den Unterschieden zu Aktivität in der Freizeit, im Haushalt, beruflich oder gesamt), der empfohlenen Dosis und zum besten Zeitpunkt der körperlichen Aktivität auf die Mortalität der Patienten können bisher noch keine abschließenden Aussagen getroffen werden.

#### Sicherheit von Sport während einer Krebsbehandlung

Die Untersuchung der KCE-Leitlinie zur Sicherheit zeigt, dass schädliche Konsequenzen oder unerwünschte Vorfälle aufgrund der Intervention relativ selten sind. In den Studien, welche nur Brustkrebspatientinnen einschlossen, untersuchten 5 von 12 RCTs mögliche unerwünschte Ereignisse. Alle 5 RCTs berichten, dass keine Vorfälle aufgetreten seien. Bei der Stichprobe der Prostatakarzinompatienten wurde in einer Studie (n = 121) von 3 Probanden mit Interventionsassoziierten-Nebenwirkungen berichtet [224]. Davon war ein Vorfall so schwerwiegend, dass der Patient hospitalisiert wurde oder dann körperlich eingeschränkt war (Intervention: Krafttraining [3x pro Woche] oder Aerobic [3x pro Woche]). Es bleibt allerdings unklar in welcher Gruppe die Vorfälle auftraten bzw. was genau geschehen ist. Eine weitere RCT berichtet hingegen

von keinen Nebenwirkungen und die weiteren 2 RCTs schlossen Nebenwirkungen nicht in die Erhebung ein. In den Studien mit Lungenkrebspatienten wurden 2 postoperative Komplikationen a-priori bestimmt (Pneumonie, Atemprobleme welche in erhöhte Versorgung resultierten). Insgesamt kam es in der Interventionsgruppe zu den eben beschriebenen beiden Vorfällen, während in der Kontrollgruppe 3 Komplikationen auftraten, welche allerdings nicht mit der Studie in Verbindung gebracht werden. In der Studie von Houborg (2006), welche Darmkrebspatienten einschließt wurden zwar unerwünschte Ereignisse berichtet, diese waren aber nicht mit der Intervention assoziiert [225]. Bei den Studien mit hämatologischen Krebspatienten wurden 3 Verletzungen aufgezeichnet (Hüfte, Knie und Rücken; aufgrund von Rückenprobleme verließ ein Proband die Studie [226]). In der Studie von Dimeo et al. (1997) wird von Komplikationen im Zusammenhang mit der erhöhten Toxizität aufgrund hochdosierter CTx berichtet, welche dann allerdings nicht eindeutig von möglichen Interventionsassoziierten Vorfällen differenziert sind [227]. Die Schwere des Schmerzes war in dieser Studie allerdings geringer für Patienten in der Interventionsgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0.01$ ); alle weiteren Studien erhoben keine möglichen schädlichen Konsequenzen der Intervention. In den Studien mit Patienten mit gemischten Diagnosen werden keine Vorfälle, welche mit der Intervention assoziiert sind, berichtet. In keiner der Primärstudien der KCE-Leitlinie traten Fälle von Rückfällen im Zusammenhang mit der Intervention auf.

In dem Review von Heywood et al. (2017) wurden 25 Studien zusammengefasst, um den möglichen Schaden von körperlichen Interventionen bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs (Lungenkrebs, Brustkrebs, Prostatakarzinom, Hodgkin's oder non-Hodgkin's Lymphom, Magen-Darm Krebs, andere Krebsarten, Altersrange 18-88 Jahre) zu beurteilen [222]. In den 25 Studien nahmen insgesamt 1088 Probanden teil, welche als körperliche Intervention Aerobic (5x), Krafttraining (2x), ein Kombinationstraining (Aerobic + Krafttraining 14x), Yoga (1x) oder ein Übungsprogramm im Sitzen über ein Video absolvierten (1x). Insgesamt wurden in den Studien nur 6 (0.55%) Vorfälle berichtet, welche auf die Interventionen zurückzuführen sind. Davon haben alle ihre Ursache im Bewegungsapparat. Es werden hier die Nebenwirkungen aus der Studie von Courneya et al. (2007) berichtet, welche auch in der KCE-Leitlinie berichtet wurden [226]. In einer Studie wird 3x von nicht näher bestimmten Vorfällen bezüglich des Bewegungsapparates berichtet (davon verließ ein Proband die Studie, Cormie et al., 2013 [228]) und in einer weiteren Studie wurden keine spezifischen Nebenwirkungen notiert, jedoch wurden 10 Probanden (29%) aufgrund von Schwindel, Fatigue, Schmerz, Fieber oder körperlichem Unwohlsein aus der Studie ausgeschlossen. Es wurde auch von zwei Probanden berichtet, welche die jeweiligen Studien aufgrund von schweren Blutungen und Infektionen verlassen haben [229]. Ob diese Vorfälle im Zusammenhang mit der Intervention stehen wird nicht berichtet. Insgesamt ist die Anzahl der Vorfälle als gering zu betrachten, insbesondere in Anbetracht der Stichprobe. Es wurden zudem nicht in allen Studien ausführlich Nebenwirkungen bzw. Vorfälle berichtet, so dass nicht auszuschließen ist, dass noch mehr Vorfälle auf die Intervention zurückführbar sind. Trotzdem überzeugt dieses Review mit Detailreichtum und einer zumindest übersichtlichen Beschreibung der Einzelstudien (auch wenn hier ein paar Grundinformationen fehlen). Es wurden sowohl kontrollierte (16) als auch nicht kontrollierte Studien (9) einbezogen, was in Anbetracht des Ziels des Reviews - nämlich eine Übersicht über ein mögliches Gefahrenpotential von körperlichen Interventionen - als durchaus angebracht zu betrachten ist. Das Review von Bourke et al. (2016) fasste 16 Studien mit insgesamt 1574 Prostatakarzinompatienten ein (genauerer siehe Absatz Lebensqualität) [216]. Von 16 Studien berichteten 10 von möglichen Schäden der Intervention. Von diesen 10

Studien berichten 4 Studien von keinen Nebenwirkungen, zwei Studien berichten von Todesfällen (1x Lungenkrebs, 1x Kontrollgruppe), einem Vorfall von akutem myokardialem Infarkt, 3x ST Depression elektrokardiographische Veränderungen), 2x Fibula Frakturen (davon 1x Patient mit Peripherer Neuropathie) und einem Unfall beim Umziehen (Rippenfraktur). In 3 Studien werden von gemischten Komplikationen im Bewegungsapparat durch vorher bestandene Rücken- und Knieschmerzen, sowie trainingsinduzierte Beinkrämpfe oder Rückenschmerzen und 3 Vorfällen von Sehnen/ Bänder/ Quadrizeps Verletzungen berichtet. In den meisten Studien waren die Patienten in androgener Deprivationstherapie. Das Review von Oberoi et al. (2018) macht keine Angaben zu mögliche Schäden durch sportliche Interventionen [217].

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die möglichen Schäden moderat sind und sportliche Aktivität somit, auch bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung, als sicher erachtet wird. Die Sportart und Intensität sind allerdings immer von der körperlichen Verfassung des Patienten abhängig.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Sport wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 6 Mind-Body-Verfahren

Den sogenannten Mind-Body-Verfahren liegt der wechselseitige Einfluss von Psyche („Mind“), Körper („Body“) und Verhalten zugrunde. Zentrale Aspekte sind die Selbstwahrnehmung und Selbstfürsorge. In diese Leitlinie wurden in diesem Abschnitt verschiedene Formen der Meditation, achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (engl. Mindfulness Based Stress Reduction), Tai Chi/Qigong, Yoga und so genannte individualisierte, multimodale Verfahren (Therapien, bei denen verschiedene Verfahren kombiniert werden) eingeschlossen.

### 6.1 Meditation

6.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen widersprüchliche Daten aus 4 RCT zur Wirksamkeit verschiedener Meditationsformen zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie sowie in palliativmedizinischer Versorgung vor. Meditation kann zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei diesen Patientinnen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[230]</a> , <a href="#">[231]</a> , <a href="#">[232]</a> , <a href="#">[233]</a>	
	Starker Konsens	

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse mit 1 RCT und 1 weiteren RCT zur Wirksamkeit von achtsamkeitsbasierter (Atem- <sup>1</sup> ) Meditation zur Senkung der akuten Stressperzeption bei onkologischen Patienten während der Applikation der Chemotherapie <sup>1</sup> und in palliativmedizinischer Versorgung vor. (Atem- <sup>1</sup> ) Meditation kann zur Senkung von akutem Stress bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[234]</a> , <a href="#">[235]</a>	
	Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p>Es liegen widersprüchliche Daten aus einer Metanalyse mit 1 RCT und 3 zusätzlichen RCTs zur Wirksamkeit verschiedener Meditationsformen zur Senkung von Depressivität* bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie sowie in palliativmedizinischer Versorgung vor. Meditation kann zur Senkung von Depressivität* bei diesen Patienten erwogen werden.</p> <p>* Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32).</p>	
Level of Evidence <b>1a</b>	[230], [231], [232], [236]	
	Konsens	

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p>Es liegen Daten aus 3 RCTs zur Wirksamkeit verschiedener Meditationsformen zur Senkung von Angstsymptomen* bei Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie, sowie vor Mastektomie und bei Patienten mit Leukämie während der Chemotherapie vor. Meditation kann bei diesen Patienten zur Senkung von Angstsymptomen* erwogen werden.</p> <p>*Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40).</p>	
Level of Evidence <b>2b</b>	[232], [236], [237]	
	Starker Konsens	

6.5	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1a</b>	<p>Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Meditation zur Senkung der Fatigue, der Schlafqualität und/oder der kognitiven Beeinträchtigungen von onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Meditation zur Verbesserung der Fatigue, Ein- und Durchschlafstörungen und/oder kognitiven Beeinträchtigungen bei diesen Patienten gegeben werden.</p>	
	[230], [232], [236]	
	Starker Konsens	



Meditation beschreibt eine Praxis, welche darauf abzielt, den Geist durch Achtsamkeits- oder Konzentrationsübungen zu beruhigen und zu sammeln. Meditationstechniken sollen helfen, einen achtsamen, wachen Bewusstseinszustand und gleichzeitig eine tiefe Entspannung zu ermöglichen. Die Studien untersuchten Meditationsformen, welche nicht Teil von bereits bestehenden standardisierten Verfahren und Programmen sind. Untersucht wurden sowohl spirituelle als auch säkularisierte Meditationsformen: achtsamkeitsbasierte Atemmeditation, Tibetan Sound Meditation (Atem-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsübungen, Visualisierung, Mantrasingen), Korean Brain Wave Vibration Meditation (Meditation mit Bewegungselementen, Musik, kognitiv-imaginative Techniken), achtsamkeitsbasierte Meditation (Audio-Video Instruktionen zum Bodyscan), spirituelle Meditation, säkularisierte Meditation, Transzendente Meditation, Benson's Relaxation (suggestiv-meditative Technik), sowie Rhythmische Atementspannung, teilweise in Kombination mit schriftlichen Informationen zur Edukation.

### Überblick

Es liegen Daten [4 RCTs] zum Einfluss von Meditation auf Lebensqualität (global und tumorspezifisch), Fatigue, Schlafqualität, Depressivität, Ängstlichkeit und kognitive Beeinträchtigung (subjektive und objektive Maße) bei Frauen mit Brustkrebs vor. Weitere Daten [1 RCT] liegen zum Einfluss von Meditation auf die akute Stressperzeption bei Menschen mit verschiedenen Krebserkrankungen in palliativmedizinischer Behandlung vor. Zudem liegen Daten [1 RCT] zum Einfluss von Meditation auf Stress (objektiv) bei Kolorektalkrebspatienten während der Applikation der Chemotherapie vor. Bei Patienten mit metastasierendem Melanom in palliativer Situation ergab die Suche Daten [1 RCT] zum Einfluss von Meditation auf Depressivität und Lebensqualität. Weitere Daten [1 RCT] liegen zum Einfluss von Meditation auf Schlafqualität, Ängstlichkeit und Depressivität bei Patienten mit Leukämie vor.

### Lebensqualität (zu Empfehlung 6.1)

Drei RCTs untersuchten den Einfluss von verschiedenen Meditationsformen auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen während oder nach der onkologischen Therapie mit teilweise inkonsistenten Ergebnissen. Eine Cochrane-Metaanalyse [230], über 1 RCT zur Wirksamkeit einer 6-wöchigen Tibetischen Klang Meditation bestehend aus Atem-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsübungen, Visualisierung und Mantra Singen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie untersuchte globale Lebensqualität als sekundären Endpunkt. Die Analyse ergab signifikante Gruppenunterschiede für emotional/ mentale Lebensqualität (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0,57) und spirituelle Lebensqualität (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0,52) zwischen Meditation und Treatment as Usual (Warteliste mit Weiterführung der bisherigen Therapie ohne aktive Studienintervention) direkt nach Abschluss der Intervention. Nach 10 Wochen wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr gefunden. Ein weiteres RCT [232], zur Wirksamkeit einer 6-wöchigen Korean Brain Wave Vibration Meditation, welches Meditation mit Bewegungselementen, Musik und kognitiv-imaginative Techniken beinhaltet, untersuchte globale und tumorspezifische Lebensqualität als sekundären Endpunkt bei Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie gegenüber Treatment as Usual/Warteliste. Es wurden kurzzeitige signifikante Gruppenunterschiede für globale Lebensqualität zwischen Meditation und Treatment as Usual gefunden. Für tumorspezifische Lebensqualität wurden keine



signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Beide RCTs weisen ein überwiegend unklares bis hohes Risiko möglicher systematischer Bias auf.

Ein RCT von Nidich et al. (2009) zur Wirksamkeit von Transzendentaler Meditation über 18 Monate, mit 7 Gruppensessions von je 60-90min und anschließenden einmal monatlichen stattfindenden follow-up Gruppensessions bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der onkologischen Behandlung, fand kurzzeitig signifikante Gruppenunterschiede für globale Lebensqualität für die Skala mental/emotionale Lebensqualität zwischen Meditation und Treatment as Usual [233]. Für alle anderen Subskalen wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Außerdem wurde für die tumorspezifische Lebensqualität kurzzeitig ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Meditation gefunden, sowie auf der Funktions- und Symptomskala für die Subskala soziale emotionale Funktionalität. Für die Subskalen körperliche Funktionalität, Funktionalität im Alltag/Beruf und brustspezifische Symptome wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Es werden keine Langzeit-Effekte berichtet. Das RCT weist überwiegend ein geringes Risiko möglicher systematischer Verzerrungen auf.

Ein weiteres RCT [231] untersuchte die Wirksamkeit von spiritueller Meditation über 16 Wochen in 1 zu 1 Betreuung mit 5 Stunden pro Session (die Anzahl der Sitzungen wurde nicht berichtet) im Vergleich zu säkularisierter Meditation in gleichem Umfang und Treatment as Usual. Das RCT, welches einen überwiegend unklaren Risk of Bias aufweist, wurde durchgeführt bei Patienten mit metastasierendem Melanom in palliativer Situation. Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede für globale Lebensqualität zwischen Meditation und Treatment as Usual gefunden, weder direkt nach der Intervention, noch nach 8-16 Wochen Follow-up.

#### Stress (zu Empfehlung 6.2)

Ein RCT [235], mit überwiegend unklarem Risiko systematischer Bias untersuchte die Wirkung von achtsamkeitsbasierter Meditation (audio-video Instruktionen zum Bodyscan) bei Männern mit Kolorektalkrebs auf die Stressperzeption, sowie die Speichelkortisolkonzentration als objektiven Stressparameter während der Applikation der Chemotherapie. Dabei erhielten die Studienteilnehmer einmalig zu Beginn der Chemotherapie 12 Minuten Audio-Video Instruktionen zum Bodyscan, sowie 20 Minuten schriftliche Informationen zur Edukation. Die Hälfte der Kontrollgruppe erhielt lediglich Treatment as Usual und nicht wie ursprünglich festgelegt ebenfalls 20 Minuten schriftliche Informationen zur Edukation. Die Autoren fassten zwei ursprünglich getrennte Kontrollgruppen für die Analysen zusammen. Die Ergebnisse für die Stressperzeption wurden in der Studie nicht berichtet. Für die Speichelkortisolkonzentration wurden signifikante Gruppenunterschiede zwischen Meditation und Treatment as Usual direkt nach der Intervention gefunden. Aufgrund des überwiegend unklaren Risikos systematischer Verzerrung, sowie der verhältnismäßig kleinen Stichprobe (N=16 in der Interventionsgruppe; N=35 in der Kontrollgruppe) sollten die Ergebnisse zunächst jedoch mit Vorbehalt interpretiert werden.

Eine Metaanalyse [234] über ein RCT bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in palliativer Situation mit ebenfalls teils unklarem Risk of Bias fand signifikante Gruppenunterschiede für akute Stressperzeption, sowohl direkt nach der Intervention, als auch 10 Minuten danach. Dabei erhielt die Interventionsgruppe zusätzlich zum Treatment as Usual einmalig eine 5-minütige achtsamkeitsbasierte

Atemmeditation, während die Kontrollgruppe ein Gespräch mit dem Arzt zusätzlich zum Treatment as Usual erhielt.

#### Depressivität (zu Empfehlung 6.3)

Die bereits erwähnte Cochrane-Metaanalyse [230] über 1 RCT zur Wirksamkeit einer 6-wöchigen Tibetischen Klang Meditation bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der onkologischen Behandlung fand signifikante Gruppenunterschiede für (nicht klinische) Depressivität zwischen Meditation und Treatment as Usual direkt nach der Intervention (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0,59), jedoch nicht nach 10-Wochen follow-up. Ein weiteres ebenfalls bereits beschriebenes RCT [232], zur Wirksamkeit einer 6-wöchigen Korean Brain Wave Vibration Meditation durchgeführt bei Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie fand keine kurzfristigen signifikanten Gruppenunterschiede, während ein RCT bei Patienten mit Leukämie [236] während der Chemotherapie kurzfristige signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Meditation fand. Hierbei erhielten Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 5 Wochen einmal wöchentlich über 90 Minuten achtsamkeitsbasierte Meditation. Da die drei RCTs inkonsistente Ergebnisse und ein überwiegend unklares Risiko für systematische Verzerrungen aufweisen, sollten sie mit Vorbehalt interpretiert werden. Das RCT von Cole et al. (2012) bei Patienten mit metastasierendem Melanom in palliativer Situation, welches spirituelle Meditation mit säkularisierter Meditation und Treatment as Usual verglich, fand signifikante Unterschiede sowohl kurzfristig, als auch nach 8-16 Wochen zugunsten spiritueller Meditation aber keine signifikanten Unterschiede für säkularisierte Meditation [231]. Die methodische Qualität ist jedoch ebenfalls als ungenügend zu klassifizieren.

#### Angst (zu Empfehlung 6.4)

Das RCT von Kim et al. (2013) mit überwiegend unklarem bis hohem Risiko systematischer Verzerrung fand signifikante Kurzeffekte zwischen Meditation und Treatment as Usual bei Brustkrebspatientinnen während einer Radiotherapie für (nicht klinische) Angst. Langzeiteffekte wurden nicht gemessen [232]. Ein weiteres RCT [237] untersuchte die Effektivität einer suggestiv-meditativen Technik (Benson's Relaxation) im Vergleich zu einer rhythmischen Atementspannung und Treatment as Usual in Bezug auf die (nicht klinische) Angstsymptomatik bei Brustkrebspatientinnen vor der Mastektomie. Dabei wurde die beschriebene Technik mit den Studienteilnehmerinnen am Tag vor der Operation zweimal je 20 Minuten durchgeführt. Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede für kognitive Ängstlichkeit zwischen Meditation und Treatment as Usual direkt nach der Intervention gefunden, für somatische Ängstlichkeit waren die Gruppenunterschiede kurzzeitig signifikant. Zwischen Meditation und Entspannung wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Aufgrund des überwiegend unklaren bis hohen Risikos für systematische Verzerrungen sind die Ergebnisse jedoch mit Vorbehalt zu interpretieren. Das RCT von Zhang et al. (2017), welches ebenfalls ein überwiegend unklares Risiko für systematische Verzerrungen aufweist, fand signifikante Gruppenunterschiede zwischen Meditation und Treatment as Usual bei Patienten mit Leukämie während einer Chemotherapie direkt nach der Intervention [236].

#### Weitere krebs(-therapie) assoziierte Symptome (unter Anderem Fatigue/ Ein- und Durchschlafstörungen/ kognitive Beeinträchtigungen (zu Statement 6.5)

Das bereits erwähnte RCT zur Wirksamkeit einer 6-wöchigen Tibetischen Klang Meditation, welches in die Cochrane-Metaanalyse von Treanor et al. (2016) eingeschlossen wurde, untersuchte Fatigue als sekundären Endpunkt gegenüber Treatment as Usual bei Brustkrebspatientinnen [230]. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede direkt nach der Intervention und nach 10 Wochen follow-up zugunsten der Meditation gefunden werden. Ein weiteres bereits erwähntes RCT [232] bei Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie, welches ebenfalls Fatigue als sekundären Endpunkt gegenüber Treatment as Usual untersuchte, fand hingegen signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Meditation direkt nach der Intervention. Beide RCTs weisen ein teilweise unklares oder hohes Risiko für methodische Bias auf, weshalb diese Evidenz für eine zusätzliche Empfehlung für oder gegen Meditationsformen bezüglich Fatigue nicht ausreichend ist.

Für den sekundären Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen konnten Treanor et al. (2016) ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten der Meditation nach der Intervention und nach 10 Wochen follow-up finden [230]. Zhang et al. (2017) fanden hingegen einen signifikanten Gruppenunterschied für Ein- und Durchschlafstörungen zwischen Meditation und Treatment as Usual direkt nach der Intervention bei Patienten mit Leukämie [236]. Da beide RCTs ein vorwiegend unklares Risiko für methodische Bias aufweisen kann diese Evidenz für eine zusätzliche Empfehlung für oder gegen Meditation in Bezug auf die Schlafqualität nicht herangezogen werden.

Als primäre Endpunkte untersuchte das RCT, das in die Cochrane-Metaanalyse von Treanor et al. (2016) eingeschlossen wurde, die kognitive Beeinträchtigung, sowohl durch eine objektive Fremdeinschätzung, als auch durch eine subjektive Selbsteinschätzung nach Abschluss der onkologischen Behandlung bei Brustkrebspatientinnen [230]. Treanor et al. (2016) fanden keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Meditation und Treatment as Usual, weder für objektive kognitive Beeinträchtigungen (Verarbeitungsgeschwindigkeit und verbales Gedächtnis), noch für subjektive kognitive Beeinträchtigungen, weder direkt nach der Intervention noch nach 10 Wochen follow-up. Das in Treanor et al. (2016) analysierte RCT weist jedoch zum Teil ein unklares Risiko für einzelne methodische Bias auf, weshalb weitere Forschung notwendig ist, bevor sich eine evidenzbasierte Empfehlung für den Endpunkt kognitive Beeinträchtigungen ableiten lässt.

#### Nebenwirkungen

Die Evidenzlage weist darauf hin, dass Mediationsverfahren im Vergleich zur Standardverfahren nicht mit mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen assoziiert sind, obwohl der überwiegende Anteil der eingeschlossenen RCTs unerwünschte Ereignisse nicht [235], [232], [234], [237], [236] oder nicht vollständig [231] berichten. Lediglich für 2 RCTs ließen sich detaillierte Angaben zu unerwünschten Ereignissen extrahieren. Die Cochrane-Metaanalyse von Treanor et al. (2016) über ein RCT fand in beiden Gruppen keine unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und auch keine Studienabbrüche durch unerwünschte Ereignisse [230]. Nidich et al. (2009) zählten nur halb so viele Todesfälle in der Meditationsgruppe als in der Gruppe, die Standardversorgung erhielt [233]. Es wurden jedoch keine Angaben zu nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gemacht.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Meditation wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 6.2 Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR)

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 6 RCTs und weiteren 4 RCTs zur Wirksamkeit von MBSR zur Verbesserung der globalen und krebspezifischen Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. MBSR kann zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[238]</a> , <a href="#">[239]</a> , <a href="#">[240]</a> , <a href="#">[241]</a> , <a href="#">[242]</a>	
	Starker Konsens	
6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 5 RCTs und weiteren 6 RCTs zur Wirksamkeit von MBSR zur Senkung der Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen bei onkologischen Patienten nach onkologischer Therapie vor. MBSR kann zur Senkung der Fatigue <sup>1</sup> und Ein- und Durchschlafstörungen <sup>2</sup> bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[238]</a> , <a href="#">[239]</a> , <a href="#">[243]</a> , <a href="#">[244]</a> , <a href="#">[245]</a> , <a href="#">[246]</a> , <a href="#">[247]</a>	
	Konsens	
6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 7 RCTs und weiteren 4 RCTs zur Wirksamkeit von MBSR zur Senkung von Depressivität <sup>*1</sup> , Angstsymptomen <sup>**2</sup> und Stressrezeption bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. MBSR kann zur Senkung depressiver Verstimmung <sup>*2</sup> , Angstsymptomen <sup>**2</sup> und der Stressrezeption bei diesen Patienten erwogen werden.  <sup>*Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32)</sup>  <sup>**Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40)</sup>	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[238]</a> , <a href="#">[239]</a> , <a href="#">[243]</a> , <a href="#">[248]</a> , <a href="#">[249]</a> , <a href="#">[250]</a>	
	Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Ergebnisse aus 1 RCT zur Wirksamkeit von MBSR zur Senkung der subjektiven und objektiven kognitiven Beeinträchtigung bei onkologischen Patienten nach onkologischer Therapie vor. MBSR kann zur Senkung der kognitiven Beeinträchtigung bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[251]	
	Starker Konsens	

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen konsistente Ergebnisse aus 2 RCTs zur Wirksamkeit von MBSR zur Senkung therapieassoziierter menopausaler Symptome bei Patienten mit Brustkrebs nach onkologischer Therapie vor. MBSR kann zur Senkung therapieassoziierter menopausaler Symptome bei Patientinnen mit Brustkrebs oder anderen gynäkologischen Tumoren erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[252], [253]	
	Starker Konsens	

Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion, besser bekannt unter dem englischen Originalbegriff Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR), ist ein von Dr. Jon Kabat-Zinn an der Medical School der University of Massachusetts entwickeltes edukativ-übendes Gruppenprogramm. Es zielt darauf, Strategien der Stressbewältigung und Entspannung zu erlernen und durch das Prinzip der Achtsamkeit, nachhaltige Veränderungen in allen Bereichen des Lebens und Lebensstils zu erreichen. Das klassische MBSR-Programm umfasst einen Zeitraum von acht Wochen mit wöchentlichen Gruppensitzungen zu je 2,5 Stunden und einem abschließenden Übungstag in Stille. Neben theoretischen Aspekten der Achtsamkeitslehre umfasst MBSR vor allem praktische Achtsamkeitsübungen wie Geh- und Sitzmeditation und achtsames Yoga sowie Übungen, bei denen Alltagsaktivitäten wie Essen, Körperpflege und zwischenmenschliche Kommunikation achtsam praktiziert werden. Zudem sollen kleine Hausaufgaben eine Integration des Erlernten in den Alltag erleichtern.

#### Überblick:

Es liegen Daten [1 MA mit 9 RCTs und weitere 7 RCTs] zum Einfluss von MBSR auf Lebensqualität, Fatigue, Schlaf (subjektive und objektive Maße), Stress (subjektive und

objektive Maße), Depressivität, Angst, Schmerz, menopausale Symptome (wie Hitzewallungen, Gelenkschmerzen und weitere somatovegetative und urogenitale Symptome) und kognitive Beeinträchtigung sowie zu Nebenwirkungen von MBSR bei Frauen mit Brustkrebs vor. Weitere Daten [1 RCT] zum Einfluss von MBSR auf Lebensqualität, Angst und Depressivität sowie zu Nebenwirkungen von MBSR wurden bei Menschen mit Lungenkrebs gefunden. Zudem liegen Daten [1 RCT] zum Einfluss von MBSR auf Lebensqualität und Angst bei Männern mit Prostatakrebs im Frühstadium während Active Surveillance vor. Bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen ergab die Suche Daten [8 RCTs] zum Einfluss von MBSR auf Schlaf, Fatigue, Angst, Depressivität, Stress (subjektive und objektive Maße) und kognitive Beeinträchtigung (subjektive und objektive Maße) sowie zu Nebenwirkungen von MBSR. Es liegen keine Daten zum Einfluss von MBSR auf die Mortalität oder zu möglichen Wechselwirkungen von MBSR mit anderen onkologischen Therapien vor.

#### Lebensqualität (zu Empfehlung 6.6)

Eine Metaanalyse [238] über 6 RCTs, von denen lediglich ein RCT [252] überwiegend low Risk of Bias aufweist, ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede für Lebensqualität zwischen MBSR und Treatment as Usual (Weiterführung der bisherigen Therapie ohne aktive Studienintervention oder Warteliste) oder einem edukativen Gruppenprogramm, weder während noch nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie des Brustkrebses, weder direkt nach Ende der Intervention noch ein halbes oder ein Jahr später.

Eine weitere Pilotstudie von Johns et al. (2015) mit onkologischen Patienten verschiedenster Krebsdiagnosen, die als methodisch hochwertig einzuschätzen ist, fand direkt nach MBSR ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede gegenüber Warteliste [239]. Einen Monat später zeigte die MBSR-Gruppe aber eine signifikant verbesserte globale Lebensqualität (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 1,22). Aufgrund des Pilotdesigns und der verhältnismäßig kleinen Stichprobe von N = 35 sollte der gefundene signifikante Gruppenunterschied von Johns et al. (2015) zunächst jedoch mit Vorbehalt interpretiert werden. Neuere RCTs, alle mit überwiegend unklarem Risiko möglicher systematischer Bias, fanden widersprüchliche Evidenz. Gegenüber Treatment as Usual wurden in einem RCT bei Patienten mit Lungenkrebs signifikante Gruppenunterschiede bezüglich tumorspezifischer Lebensqualität post Intervention nachgewiesen (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0.60) [241]. Frauen mit Brustkrebs nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie berichteten gegenüber Warteliste eine kurzfristig signifikant verbesserte Lebensqualität auf einer von 5 Lebensqualitätssubskalen (psychische Gesundheit) [240], bei Männern mit Prostatakrebs unter aktiver Überwachung veränderte sich die Lebensqualität durch MBSR weder direkt nach Interventionsende noch im Gruppenvergleich nach einem Jahr [242].

#### Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen (zu Empfehlung 6.7)

Für den Endpunkt Fatigue liegt eine Metaanalyse [238], über 5 RCTs vor, von denen wiederum lediglich ein RCT überwiegend low Risk of Bias aufweist [252]. Dieses ergab eine kurzfristig, aber nicht längerfristig signifikante Senkung der Fatigue von Frauen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie des Brustkrebses (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.28; 95% Konfidenzintervall: -0.43 bis -0.14). In Sensitivitätsanalysen zeigte sich der kurzzeitige Effekt robust gegenüber dem Risiko möglicher systematischer Bias durch mangelnde Studienqualität, beruhte jedoch nur noch auf einem RCT. Weiterhin fand die Metaanalyse [238] ein methodisch schlecht

berichtetes RCT [254], welches MBSR gegen eine aktive edukative Kontrollbedingung nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie testete und ebenfalls signifikante Effekte der Reduzierung von Fatigue direkt nach Ende des MBSR-Kurses (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.40) sowie ein halbes (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.43) und ein Jahr nach Studienbeginn (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.46) fand.

Darüber hinaus berichten vier RCTs bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie sich widersprechende Ergebnisse. Ein RCT mit überwiegend high Risk of Bias fand keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen MBSR und Warteliste 8 Wochen nach Ende der Intervention [244]. Eine hoch qualitative Pilotstudie bestätigte Effekte von MBSR gegenüber Warteliste auf die Schwere von und Beeinträchtigung durch Fatigue sowohl direkt nach als auch weitere 4 Wochen nach Ende des MBSR-Kurses mit standardisierten Mittelwertsdifferenzen von -1.34 bis -1.55 [239]. Gegenüber einer aktiven edukativen Kontrollbedingung bestätigte sich dieser Effekt in einem methodisch hochwertigen RCT derselben Arbeitsgruppe jedoch nicht [243]. Ein weiteres RCT mit überwiegend unklarem Risiko für systematische Verzerrungen fand wiederum keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen MBSR und Warteliste [245].

Die Metaanalyse von Haller et al. (2017) [238], fand ebenfalls 4 RCTs welche von Ein- und Durchschlafstörungen berichten. Von 4 RCTs war ein RCT bei Brustkrebspatientinnen während Chemo-/Radiotherapie von methodisch akzeptabler Qualität und zeigt signifikante Kurzzeit- (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.24) aber keine Langzeiteffekte (bis zu 26 Wochen nach Studienbeginn) von MBSR gegenüber Treatment as Usual [255]. Nach Abschluss von Abschluss von Chemo-/Radiotherapie ergab die Mittelung der Ergebnisse dreier RCTs mit überwiegend unklarem Risiko für systematische Verzerrungen zu keinem der Zeitpunkte signifikante Gruppenunterschiede [238].

Zwei weitere RCTs von überwiegend unklarem oder hohem Risiko für systematische Verzerrungen zeigten nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie signifikante Gruppenunterschiede von MBSR gegenüber Warteliste bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen bezüglich subjektiver Schlafmaße [244], und bei Brustkrebspatientinnen bezüglich einzelner objektiver Schlafmaße [246]. Drei methodisch höherwertige RCTs bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen und diagnostizierter Insomnie bzw. chronischer Fatigue nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie erhoben subjektive Schlafmaße und zeigten 3,5 Monate nach Ende des MBSR-Programms eine signifikante Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Kognitiver Verhaltenstherapie [247], eine signifikante Überlegenheit gegenüber Warteliste direkt nach Intervention und weitere 4 Wochen später [239] und keine signifikanten Gruppenunterschiede zu einer aktiven edukativen Kontrollintervention [243].

#### Depressivität, Angst und Stressperzeption (zu Empfehlung 6.8)

Für die Wirkungen von MBSR auf (nicht klinische) Depressivität, fand eine Metaanalyse zu Brustkrebs [238] insgesamt 7 RCTs, von denen zwei als methodisch akzeptabel eingeschätzt werden konnten [252], [256]. Während Chemo-/Radiotherapie ergab die Metaanalyse signifikante Effekte (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.34; 95% Konfidenzintervall: -0.54 bis -0.13) von MBSR gegenüber Treatment as Usual kurz nach der Intervention sowie bis zu 6 Monate nach Randomisierung (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.26), die stabil gegenüber der möglichen systematischen



Verzerrung durch mangelnde Studienqualität waren, jedoch dann nur noch auf einem RCT beruhten [256]. Ein Jahr nach Randomisierung gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr. Ein weiteres in die Metaanalyse eingeschlossenes RCT mit überwiegend unklarem Risiko für systematische Verzerrungen, welches Brustkrebspatientinnen während Chemo-/Radiotherapie untersuchte, fand signifikante Kurzeffekte gegenüber einer aktiven edukativen Kontrollgruppe (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.40), jedoch keine Langzeiteffekte ein Jahr nach Randomisierung. Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie ergab die Mitteilung von 5 RCTs signifikante Kurzeffekte post Intervention (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.36; 95% Konfidenzintervall: -0.58 bis -0.15) von MBSR gegenüber Treatment as Usual. Die methodische Qualität von 4 der 5 RCTs ist jedoch als ungenügend zu klassifizieren. Nach Ausschluss dieser 4 RCTs verblieb der Effekt signifikant [252]. Kurzeffekte fanden sich auch in einem eingeschlossenen RCT, welches MBSR mit einer edukativen Kontrollbedingung verglich (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.39). Ergebnisse dieses RCT sind jedoch aufgrund des überwiegend unklaren Risikos für systematische Verzerrungen mit Vorbehalt zu interpretieren. Längerfristige Effekte auf Depressivität über das Ende der MBSR-Intervention hinaus wurden für Frauen mit Brustkrebsdiagnose nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie nicht mehr gefunden [238].

Darüber hinaus ergab die Literaturrecherche drei weitere methodisch hochwertige RCTs, die (nicht klinische) Depressivität bei Patienten mit gemischten Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie untersuchten. Ein Pilot-RCT konnte signifikante Gruppenunterschiede bis 4 Wochen nach Ende des MBSR-Kurses im Vergleich zu Warteliste bestätigen [239], die beiden anderen RCTs zeigten zu keinem der Follow-up-Zeitpunkte signifikante Gruppenunterschiede im Vergleich zu Warteliste [248], [249] oder einer aktiven edukativen Kontrollbedingung [243]. Alle weiteren RCTs, die signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR suggerieren, weisen ein überwiegend unklares und/oder hohes Risiko für systematische Verzerrungen auf und sollten nicht als Grundlage einer evidenzbasierten Empfehlung herangezogen werden [240], [241], [245].

Für die Wirkungen von MBSR auf (nicht klinische) Angstsymptome berechnete eine Metaanalyse zu Brustkrebs [238] Effekte über 8 RCTs, von denen 3 RCTs als methodisch akzeptabel eingeschätzt werden konnten [252], [256], [257]. Während Chemo-/Radiotherapie konnten kurzfristige (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.30; 95% Konfidenzintervall: -0.57 bis -0.04) und mittelfristige (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,21; 95% Konfidenzintervall: -0.42 bis 0.00) anxiolytische Effekte bis 6 Monate nach MBSR gegenüber Treatment as Usual nachgewiesen werden. Nach Ausschluss von RCTs mit unklarem oder hohem Risiko für systematische Verzerrungen verblieb der Vergleich der mittelfristigen Effekte signifikant [256], [257]. Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie ergab die Metaanalyse gegenüber Treatment as Usual signifikante Kurzeffekte (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.27; 95% Konfidenzintervall: -0.43 bis -0.11) von MBSR auf Angst, mittelfristige Effekte waren nicht mehr signifikant. Die gefundenen Kurzeffekte waren robust gegenüber dem Risiko systematischer Verzerrungen, jedoch beruhte diese Sensitivitätsanalyse auf nur einem RCT [252]. Weitere Analysen beinhalteten keine methodisch akzeptablen RCTs [238].

Drei weitere RCTs mit überwiegend geringem Risiko für systematische Verzerrungen untersuchten die Effektivität von MBSR auf (nicht klinische) Angstsymptome bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie gegenüber einer Warteliste. Während ein RCT (zwei

Publikationen [248], [249]) keine signifikanten Gruppenunterschiede weder 8 noch 26 Wochen nach Randomisierung finden konnte, fand eine Pilotstudie signifikante Gruppenunterschiede zu Woche 11, zuvor zu Woche 8 jedoch nicht [239]. Gegenüber einer edukativen Kontrollbedingung konnte ein ebenfalls methodisch hochwertiges RCT bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie keine Gruppenunterschiede nachweisen [243]. Alle weiteren gefundenen RCTs, die sich in ihren Ergebnissen bezüglich einer signifikanten Reduktion von Angstsymptomen widersprechen, sind als methodisch nicht hinreichend gut einzuschätzen, um als Grundlage für eine evidenzbasierte Entscheidung herangezogen zu werden [240], [241], [245], [242].

Eine Metaanalyse bei Brustkrebs [238] fand 5 RCTs, von denen ein methodisch hochwertiges RCT signifikante Effekte bezüglich der subjektiven Stressreduktion von MBSR während Chemo-/Radiotherapie gegenüber einer Warteliste zeigen konnte (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.65) [257]. Die Effekte hielten bis zu 6 Monate nach Ende des MBSR-Kurses an (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.76). Nach adjuvanter Brustkrebstherapie angewandtes MBSR konnte gegenüber einer Warteliste keine signifikanten Gruppenunterschiede auf Fragebögen zur Stressperzeption aufweisen [238].

Zwei methodisch hochwertige RCTs bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie fanden signifikante Kurzeffekte von MBSR auf die subjektive Stressperzeption (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.63) [248], [250]. Ein halbes Jahr später waren die Gruppenunterschiede jedoch nicht mehr signifikant [249]. Signifikante Kurzeffekte von MBSR gegenüber einer Warteliste auf subjektiv wahrgenommenen Stress wurden ebenfalls in einem RCT gefunden, welches onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen während und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie einschloss. Jedoch ist die methodische Qualität dieses RCTs als nicht ausreichend anzusehen [245]. Der Einfluss von MBSR auf die Speichelkortisolkonzentration als objektiver Stressparameter bei Brustkrebspatientinnen und onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen war im Vergleich zu einer Warteliste nicht signifikant unterschiedlich, weder in methodisch hochwertigen [258] noch vergleichsweise geringer qualitativen RCTs [254], [259].

#### Kognitive Beeinträchtigung (zu Empfehlung 6.9)

Die Wirkungen von MBSR auf subjektive und objektive Maße der kognitiven Beeinträchtigung gegenüber einer aktiven edukativen Kontrollintervention wurden von einem methodisch hochwertigen RCT untersucht, welches Brustkrebs- und Kolorektalkrebspatienten mit Fatigue nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie einschloss [251]. Es fanden sich sowohl zu Woche 8 (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.83) als auch zu Woche 34 (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,55) signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR bezüglich der subjektiven Einschätzung auf Fragebögen und der objektivierten Einschätzung mittels eines standardisierten Konzentrationstests (Stroop-Test). Ein weiteres RCTs [260], von geringer methodischer Qualität berichteten bei Brustkrebspatientinnen und einer Stichprobe onkologischer Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen, jeweils nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie, keine signifikanten Gruppenunterschiede.

#### Menopausale Symptome (zu Empfehlung 6.10)

Ein qualitativ hochwertiges RCT untersuchte die Wirkung von MBSR auf menopausale Symptome (Hitzewallungen, vaginale Probleme, Schwindel, Schmerzen, Durchfall, Stimmungsschwankungen) gegenüber Warteliste bei Frauen mit Brustkrebs nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie [252]. Im Gruppenvergleich berichteten die Teilnehmerinnen des MBSR-Kurses direkt nach Ende sowie weitere 6 Wochen später eine signifikant höhere Reduktion ihrer Beschwerdeintensität. Welche Symptome sich im Einzelnen wie stark reduzierten, kann aus den publizierten Daten nicht geschlossen werden, da die Studie lediglich den Gesamtscore des Fragebogens menopausaler Symptome berichtete. Ein weiteres methodisch hochwertiges RCT untersuchte ebenfalls die Wirkung von MBSR auf menopausale sowie weitere somatische Beschwerden (Kognition, Schmerz, vasomotorische Symptome, Übelkeit, sexuelle, urologische und vaginale Probleme) bei Brustkrebspatientinnen, unterteilte diese jedoch nicht nach ihrem Therapiestadium [253]. Es konnte gegenüber einer Warteliste signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR bis zu 6 Monaten nach Randomisierung gefunden werden. Weitere 6 Monate später unterschieden sich beide Gruppen jedoch nicht mehr. Auch hier berichteten die Autoren nicht, welche der abgefragten Symptome reduziert werden konnten. Da Frauen mit Ovarialkarzinom infolge der onkologischen Therapien ebenfalls menopausale Symptome entwickeln und sich diese nur in geringem Ausmaß von denen bei Brustkrebspatienten unterscheiden, ist von äquivalenten Effekten von MBSR bei Frauen mit Ovarialkarzinom auszugehen.

Weitere vier RCTs, die jedoch ein überwiegend unklares oder hohes Risiko für systematische Verzerrungen aufwiesen, untersuchten ebenfalls die Wirkungen von MBSR bei Frauen mit Brustkrebs nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie bezüglich somatischer Symptome [240], Schmerzen [261], [262], [260] und Hitzewallungen [261]. Die Ergebnisse widersprechen sich und sind aufgrund der geringen Studienqualität nicht als Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung heranzuziehen.

#### Nebenwirkungen

Eine Metaanalyse über 9 RCTs weist darauf hin, dass MBSR keine schwerwiegenden Nebenwirkungen hat, obwohl die eingeschlossenen RCTs unerwünschte Ereignisse nicht systematisch berichten [238]. Die in 3 eingeschlossenen RCTs berichteten schweren unerwünschten Nebenwirkungen (3 Lokalrezidive) sollten nicht kausal mit der MBSR-Intervention zusammenhängen. Drei RCTs berichteten zudem 12 schwere unerwünschte Ereignisse, machten aber keine Angaben in welcher Studiengruppe diese aufgetreten sind [244], [240], [245]. In weiteren RCTs unterscheiden sich schwerwiegende wie geringfügige unerwünschte Ereignisse nicht zwischen den Studiengruppen [247], [252], [241], [250]. Andere RCTs berichteten, dass keinerlei unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind [249], [239]. Insgesamt scheint MBSR ein sicheres Verfahren mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis zu sein.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu MBSR wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

## 6.3 Multimodale und Integrative Verfahren

6.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit eines individualisierten, multimodalen komplementärmedizinischen Therapieangebots zur Verbesserung der globalen und tumor-spezifischen Lebensqualität, der Fatigue und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen während und nach onkologischer Therapie vor. Die Integration eines ärztlich geleiteten, individualisierten, multimodalen komplementärmedizinischen Therapieangebots in die Standardversorgung kann zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität, der Fatigue und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[263]</a>	
	Konsens	

Die Rubrik der multimodalen komplementären Verfahren beinhaltet Studien, die komplexe, individualisierte und standardisierte Programme aus verschiedenen Bereichen der Komplementär- und Mind-Body-Medizin untersuchen. Alle hier eingeschlossenen Studieninterventionen wurden integrativ, d.h. als Bestandteil der konventionellen Versorgung angewendet und gegen eine Vergleichsgruppe getestet, die supportiv-onkologische Standardversorgung (Treatment as Usual) erhielt.

### Überblick

Es liegen Daten aus 7 RCTs zum Einfluss von multimodalen, integrativmedizinischen Verfahren auf Lebensqualität, Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, kognitive Beeinträchtigung, Übelkeit und Erbrechen, Schlaf, Appetit, Konstipation, Diarrhoe, Depressivität, Ängstlichkeit, menopausale Symptome, Überleben sowie zu Nebenwirkungen multimodaler Verfahren bei onkologischen Patienten vor. Aufgrund der Heterogenität der Studien wurde nur eine Empfehlung auf Grundlage von Witt et al. (2015) zu den Endpunkten globale und tumor-spezifische Lebensqualität, Fatigue und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen erstellt [\[263\]](#).

### Lebensqualität (zu Empfehlung 6.11)

Ein methodisch hochwertiges RCT von Witt et al. (2015) untersuchte die Wirksamkeit eines 26-wöchigen, ärztlich geleiteten, multimodalen Programm mit individualisierten Interventionen aus den Bereichen Akupunktur, Vitaminsubstitution, Hyperthermie, Qigong, Enzymtherapie, Lasertherapie, Misteltherapie, Orthomolekulare Therapie, Osteopathie, Manuelle Therapie, Phytotherapie, Chinesische Kräutertherapie, Magnetfeldtherapie, Healing Touch, Homöopathie, Ernährungsberatung, Neuraltherapie, Shiatsu, Meditation und Yoga bei Frauen mit Brustkrebs in unterschiedlichen Therapiestadien bezüglich der tumorbedingten Lebensqualität als primären Endpunkt. Gegenüber Treatment as Usual/Standardtherapie erhöhte sich der Gesamtscore der tumorbedingte Lebensqualität signifikant im Verlauf und zu Ende der 26-wöchigen Interventionsphase. Zudem berichteten die Patientinnen der integrativen Gruppe im Vergleich zur Standardgruppe zu Woche 26 eine signifikant verbesserte

globale Lebensqualität, signifikant verbesserte Funktionalität im Beruf und Alltag und signifikant verbesserte körperliche sowie emotionale Funktionalität [263]. Da eine komplexe individualisierte Intervention im Rahmen einer pragmatischen, randomisierten Studie untersucht wurde, kann jedoch nicht auf die Effektivität einzelner Verfahren geschlossen werden. Zudem beinhaltet die Studienintervention für einzelne wenige Patientinnen Verfahren, deren Anwendung diese Leitlinie kritisch bewertet. Hierzu zählen Vitamin C-Gaben in Hochdosierung (siehe [Kapitel 7.11](#)) und Hyperthermie (siehe [Kapitel 5.3](#)). Im Rahmen der Studie von Witt et al. (2015) gab es trotz der Anwendung dieser Verfahren jedoch keine vermehrten unerwünschten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Im Gegenteil, die Gruppe, die individualisierte integrative Therapie erhielt, berichtete insgesamt weniger unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse als die Gruppe, die Standardversorgung erhielt.

Ein weiteres hochwertiges RCT untersuchte die Wirksamkeit einer 24-wöchigen individualisierten, multimodalen Pflegeintervention mit edukativen und pflegerischen Maßnahmen aus den Bereichen Aromaöltherapie, Einreibungen und Bäder, Wickel, Mundspülungen, Tees, Akupressur und Rhythmische Massagen bei Frauen mit gynäkologischen Tumoren während Chemotherapie. Hier war die globale Lebensqualität die primäre Zielvariable, die sich direkt nach Interventionsende als nicht signifikant unterschiedlich zur Standardtherapie herausstellte, 48-Wochen nach Studienstart hingegen war die Gruppe, die innerhalb ihrer Standardversorgung eine individualisierte multimodale Pflege erhielt, der Gruppe, die nur Standardversorgung erhielt signifikant überlegen. Für die meisten Subdimensionen der krebspezifischen Lebensqualität und Funktionalität zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede [264]. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse für Lebensqualität konnte dieses RCT nicht als Grundlage für eine weitere evidenzbasierte Empfehlung herangezogen werden. Eine Replikation der Studie ist wünschenswert.

Semistandardisierte multimodale Gruppenprogramme zur Lebensstilveränderung, die sich auf unterschiedliche Elemente der Mind-Body-Medizin fokussierten und eine Dauer von 3-12 Wochen hatten, zeigten zum Teil eine signifikante Überlegenheit bezüglich der Verbesserung der globalen wie krebspezifischen Lebensqualität gegenüber Treatment as Usual [265], aber zumeist keine signifikanten Gruppenunterschiede, wenn Treatment as Usual durch eine aktive, konventionelle Kontrollintervention wie Walking, Psychoedukation oder ärztliche Beratung erweitert wurde [265], [266], [267]. In einer weiteren Studie mit quasi-randomisiertem Design konnten He und Fan (2008) signifikante Gruppenunterschiede einer gruppenbasierten, integrativen Rehabilitationsmaßnahme mit Elementen der Mind-Body- und Traditionellen Chinesischen Medizin gegenüber Treatment as Usual 2 Jahre nach Studienbeginn nachweisen [268]. Alle 4 RCTs weisen jedoch ein zum Teil unklares oder hohes Risiko für einzelne methodische Bias auf, weshalb weitere Forschung notwendig ist, bevor sich eine evidenzbasierte Empfehlung zu (semi-)standardisierten Gruppenprogramme der Mind-Body-Medizin ableiten lässt.

#### Fatigue (zu Empfehlung 6.11)

Das bereits erwähnte RCT [263] zur Wirksamkeit eines 26-wöchigen, ärztlich geleiteten, individualisierten, multimodalen Programm bei Frauen mit Brustkrebs untersuchte Fatigue als sekundären Endpunkt gegenüber Treatment as Usual/Standardtherapie. Es konnten signifikante Gruppenunterschiede im Verlauf und zu Ende der 26-wöchigen Interventionsphase zugunsten des integrativen Programms gefunden werden. Auch für den Endpunkt Fatigue kann nicht geschlossen werden,

welche Intervention welche Effekte erzielte. Es kann nur abgeleitet werden, dass sich eine ärztlich geleitete, individualisierte Zusammenstellung komplementärer Verfahren und deren Integration in die Standardversorgung signifikant vorteilhaft auf die Fatigue-symptomatik von Brustkrebspatientinnen auswirkte und die Zusammenstellungen der Studieninterventionen als Ganzes vor dem Hintergrund einer geringeren Anzahl (schwerer) unerwünschter Ereignisse in der Experimentalgruppe sicher erscheint.

Ein weiteres hochwertiges RCT [264] untersuchte die Wirksamkeit einer 24-wöchigen individualisierten, multimodalen Pflegeintervention bezüglich der Reduktion von Fatigue als sekundären Endpunkt. Analog zu den Ergebnissen für Lebensqualität reduzierte sich die Fatigue der Frauen mit gynäkologischen Tumoren in der integrativen Gruppe zum Zeitpunkt direkt nach Interventionsende nicht signifikant von dem Ausmaß an Fatigue in der Standardtherapiegruppe. 48 Wochen nach Randomisierung hingegen war die integrative Gruppe der Standardgruppe wieder signifikant überlegen. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse für Fatigue konnte dieses RCT nicht als Grundlage für eine weitere evidenzbasierte Empfehlung herangezogen werden. Eine Replikation der Studie ist wünschenswert.

Semistandardisierte multimodale Gruppenprogramme, die sich auf unterschiedliche Elemente der Mind-Body-Medizin fokussierten und eine Dauer von 3-12 Wochen hatten, zeigten eine signifikante Überlegenheit bezüglich der Reduktion von Fatigue gegenüber Treatment as Usual bei Patienten mit Prostatakrebs, wobei Fatigue indirekt über das Aktivitätslevel der Teilnehmer gemessen wurde [269]. In einer anderen Studie konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede für Fatigue gegenüber Treatment as Usual gefunden werden [265]. Wenn Treatment as Usual durch eine aktive konventionelle Kontrollintervention wie Walking oder ärztliche Beratung erweitert wurde, fanden sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Fatigue [265], [266]. Alle 3 RCTs weisen ein teilweise unklares oder hohes Risiko für methodische Bias auf, weshalb diese Evidenz für eine zusätzliche Empfehlung für oder gegen gruppenbasierte, multimodale Programme der Mind-Body-Medizin bezüglich Fatigue nicht ausreichend ist.

#### Schmerz (zu Empfehlung 6.11)

Auch für den sekundären Endpunkt Schmerz konnte das bereits beschriebene RCT von Witt et al. (2015) signifikante Gruppenunterschiede zugunsten des ärztlich geleiteten, individualisierten, multimodalen Konzeptes gegenüber Standardtherapie im Verlauf und zu Ende der 26-wöchigen Interventionsphase finden [263]. Ebenso wie für die Endpunkte Lebensqualität und Fatigue kann eine spezifische Wirksamkeit einzelner Verfahren aufgrund des pragmatischen Studiendesigns nicht abgeleitet werden. Das Konzept als Ganzes (ärztlich geleitet, individualisiert, integrativ) erwies sich im Rahmen dieser Studie jedoch als wirksam und sicher.

Für die Integration einer individualisierten, multimodalen naturheilkundlichen/komplementären Pflegeintervention in die Standardversorgung während Chemotherapie konnten gegenüber der alleinigen Standardversorgung kein signifikante Mehrwert gefunden werden [264]. Zur Reduktion von Schmerzen scheint die Integration komplementärer Pflegeinterventionen während Chemotherapie nicht ausreichend, um einen Vorteil gegenüber der Standardversorgung zu erreichen, während die Integration einer komplexeren Maßnahme mit ärztlichen, Mind-Body-medicinischen und pflegerischen Maßnahmen die Schmerzintensität signifikant zu reduzieren vermag [263]. Da beide Studien aber unterschiedliche Stichproben in unterschiedlichen Therapiestadien untersuchten, bedarf es zusätzlicher Forschung, um



weitere Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen ableiten zu und gesicherte evidenzbasierte Empfehlungen geben können.

Zudem fanden Domnick et al. (2017) bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie keinen signifikanten Gruppenunterschied für Schmerz infolge eines 3 wöchigen semistandardisierten, multimodalen Gruppenprogramms der Mind-Body-Medizin [265]. Da dieses RCT ein vorwiegend unklares Risiko für methodische Bias aufweist, kann diese Evidenz für eine zusätzliche Empfehlung für oder gegen gruppenbasierte, multimodale Programme der Mind-Body-Medizin bei Schmerzen nicht herangezogen werden.

#### Dyspnoe

Aufgrund des Vorliegens von nur einer Studie wurde keine Empfehlung für den Endpunkt Dyspnoe formuliert. Die Ergebnisse werden dennoch im Folgenden berichtet.

Das methodisch hochwertige RCT von Klafke et al. (2019) zeigte bezüglich der Reduktion von Dyspnoe post-Intervention sowie zum 48 Wochen-Follow-up signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Integration einer individualisierten, multimodalen komplementären Pflegeintervention in die Standardversorgung während Chemotherapie gegenüber Standardversorgung alleine bei Frauen mit gynäkologischen Tumoren [264]. Aufgrund der Tatsache, dass die Studie Dyspnoe lediglich als sekundärer Endpunkt erfasste, bedarf es weiterer Studien, bis die Evidenzlage ausreichend für eine zusätzliche Empfehlung für oder gegen die Integration einer individualisierten, multimodalen komplementären Pflegeintervention erscheint.

Domnick et al. (2017) fanden hingegen bei onkologischen Patienten während/nach onkologischer Therapie keine signifikanten Gruppenunterschiede für Dyspnoe nach einem 3 wöchigen standardisierten, multimodalen Gruppenprogramme der Mind-Body-Medizin [265]. Da dieses RCT ein vorwiegend unklares Risiko für methodische Bias aufweist, kann diese Evidenz für eine zusätzliche Empfehlung für oder gegen gruppenbasierte, multimodale Programme der Mind-Body-Medizin bei Dyspnoe nicht herangezogen werden.

#### Mortalität

Aufgrund des Vorliegens von nur einer Studie wurde keine Empfehlung für den Endpunkt Mortalität formuliert. Die Ergebnisse werden dennoch im Folgenden berichtet.

Ein RCT mit quasiexperimenteller Zuordnung untersuchte die Wirkung einer gruppen-basierten, integrativen Rehabilitationsmaßnahme mit Elementen der Mind-Body- und Traditionellen Chinesischen Medizin versus Treatment as Usual auf das Gesamtüberleben 2 Jahre nach Studienbeginn [268]. Das Gesamtüberleben der Gruppe unter integrativer Therapie überstieg mit 94,7% das Gesamtüberleben der Gruppe unter Standardbehandlung, welches 80,7% betrug. Dieser Unterscheid war statistisch signifikant. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied für onkologische Patienten verschiedenster Krebsdiagnosen des Stadiums I bis II, nicht jedoch für höhere Stadien. Da die Studie noch nicht repliziert wurde und ein hohes Risikos bezüglich des Selektionsbias ausweist, kann derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Anwendung von multimodalen/integrativen Verfahren zur Reduktion der Mortalität bei onkologischen Patienten gegeben werden.

### Weitere krebs(-therapie) assoziierte Symptome

Aufgrund des Vorliegens einer sehr geringen Anzahl an Studien mit sehr heterogenen Effekten wurden keine Empfehlungen für die weiteren Endpunkte formuliert. Die Ergebnisse werden dennoch im Folgenden berichtet.

Für Depressivität liegen Daten aus 3 RCTs [265], [266], [267], für Ängstlichkeit Daten aus 2 RCTs [266], [267] vor, die semistandardisierte, multimodale Gruppenprogramme der Mind-Body-Medizin von einer Dauer von 3-12 Wochen gegen Treatment as Usual testeten. Für Depressivität wurden durchgehend keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden, für Ängstlichkeit fanden Spahn et al. (2013) signifikante Gruppenunterschiede post Intervention als Additiv zur einer Walking-Intervention [266], Targ und Levine (2002) fanden post Intervention hingegen keine signifikanten Gruppenunterschiede gegenüber Psychoedukation [267]. Alle RCTs weisen ein teilweise unklares oder hohes Risiko für methodische Bias auf, weshalb diese Evidenz für eine Empfehlung für oder gegen gruppenbasierte, multimodale Programme der Mind-Body-Medizin bezüglich Depressivität oder Ängstlichkeit nicht ausreichend ist.

Weitere krebs(-therapie)assoziierte Symptome wie menopausale Symptome, kognitive Beeinträchtigung, Schlaf, Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Konstipation und Diarrhoe wurden durch 4 RCTs [264], [263], [265], [266] untersucht. Es fanden sich inkonsistente oder nicht-signifikante Ergebnisse, weshalb diese Evidenz nicht ausreichend erscheint, um zusätzliche Empfehlungen für oder gegen die untersuchten Verfahren ableiten zu können.

### Nebenwirkungen:

Die gefundene Evidenz aus 7 RCTs weist darauf hin, dass die Integration von multimodalen komplementärmedizinischen Programmen in die Standardversorgung nicht mit zusätzlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen assoziiert ist, auch wenn 5 der eingeschlossenen RCTs unerwünschte Ereignisse nicht systematisch berichten [268], [264], [270], [267]. Für semistandardisierte multimodale, Mind-Body-medicinische Programme konnten Spahn et al. (2013) keine (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse in beiden Gruppen feststellen [266]. Domnick et al. (2017) zählten zudem weniger unerwünschten Ereignisse in der integrativen Therapiegruppe gegenüber der Standardtherapie, wegen derer Patienten ihre Chemo-/Radiotherapie abbrachen [265]. Witt et al. (2015) berichteten auch, dass in der Gruppe, die ärztlich geleitete, die individualisierte integrative Therapie erhielt, weniger unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse auftraten als in der Gruppe, die Standardversorgung erhielt [263].

### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Multimodale und Integrative Verfahren wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.



## 6.4 Tai Chi/ Qigong

6.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 11 RCTs und 1 weiteren RCT zur Wirksamkeit von Tai Chi/Qigong zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. Tai Chi/Qigong kann zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[271]</a> , <a href="#">[272]</a>	
	Starker Konsens	
6.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen konsistente Ergebnisse aus 1 Netzwerk-MA mit 245 RCTs, 1 MA mit 14 RCTs und 1 weiteren RCT zur Wirksamkeit von Tai Chi/Qigong zur Senkung von Fatigue <sup>1</sup> und Ein- und Durchschlafstörungen <sup>2</sup> bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. Tai Chi/Qigong sollte zur Senkung von Fatigue <sup>1</sup> und Ein- und Durchschlafstörungen <sup>2</sup> bei diesen Patienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[271]</a> , <a href="#">[273]</a> , <a href="#">[274]</a>	
	Starker Konsens	
6.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 7 RCTs und weiteren 2 RCTs zur Wirksamkeit von Tai Chi/Qigong zur Senkung von Depressivität* bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. Tai Chi/Qigong kann zur Senkung von depressiven Verstimmungen* bei onkologischen Patienten erwogen werden.  * Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32).	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[271]</a> , <a href="#">[272]</a> , <a href="#">[274]</a>	
	Konsens	

Tai Chi ist eine weltweit praktizierte meditative Bewegungsübung. Ursprünglich aus der Selbstverteidigung hervorgegangen beinhaltet Tai Chi eine Abfolge von Übungen mit langsamen und fließenden Bewegungen, und wird daher oft als Schattenboxen bezeichnet. Neben Kraft, Beweglichkeit und Koordination integriert Tai Chi auch Atemtechniken sowie kognitive Fähigkeiten wie Körperwahrnehmung, Aufmerksamkeit und Entspannung. Qigong hat seinen Ursprung ebenfalls in China, und ist im Gegensatz zu Tai Chi oft durch vereinfachte Bewegungsabläufe und Wiederholungen der Bewegungsroutinen gekennzeichnet. Da sich die Techniken jedoch zu großen Teilen überschneiden, wird die Evidenz zu Tai Chi und Qigong in diesem Kapitel gemeinsam aufgearbeitet.

Es liegen Daten [2 MA mit 14 RCTs und weitere 2 RCTs] zum Einfluss von Tai Chi und Qigong auf Lebensqualität, Fatigue, Schlaf und Depressivität sowie zu Nebenwirkungen von Tai Chi und Qigong bei Menschen mit verschiedenen Krebserkrankungen vor. Es liegen keine Daten zum Einfluss von Tai Chi und Qigong auf die Mortalität oder zu möglichen Wechselwirkungen von Tai Chi und Qigong mit anderen onkologischen Therapien vor.

#### Lebensqualität (zu Empfehlung 6.12)

Eine Metaanalyse aus 2018 [271] fand 11 RCTs, die die Wirkung von Tai Chi/Qigong auf die globale und tumorspezifische Lebensqualität von Krebspatienten untersuchten. Im Ergebnis zeigte sich ein signifikanter Kurzeiteffekt (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0,73; 95% Konfidenzintervall: 0,23 bis 1,23) gegenüber Treatment as Usual direkt nach Ende der Interventionen, die zwischen 3 und 24 Wochen dauerten (Median 10 Wochen). Dies entspricht dabei einer mittleren Effektstärke. Obwohl die Ergebnisse darauf hindeuten, dass die Nutzung von Tai Chi/ Qigong im Vergleich zu Treatment as Usual mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist, schränken die häufig unklaren oder hohen Risk of Bias Bewertungen und die Heterogenität zwischen den Studien die Aussagekraft deutlich ein. Zudem sind die Nach-beobachtungszeiträume zu kurz, um Aussagen über längerfristige Wirkungen treffen zu können. Immerhin scheint Tai Chi/Qigong generell sicher und mit wenig unerwünschten Wirkungen assoziiert zu sein, obgleich nur 4 Studien überhaupt sicherheitsrelevante Outcomes berichtet haben. Im Vergleich zu aktiven Kontrollinterventionen (z.B. Stretching) fand die o.g. Metaanalyse [271] mit 6 RCTs keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Lebensqualität nach Interventionsende. Ein weiterer RCT [272], welcher in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie Qigong mit Stretching vergleicht, konnte ebenfalls zeigen, dass Qigong bezüglich der tumorspezifischen Lebensqualität Stretching nicht unterlegen war. Allerdings war auch dieser RCT nicht frei von methodischen Mängeln. Die mögliche Wirksamkeit von Tai Chi/Qigong gegenüber Treatment as Usual, sowie die positive Risikobewertung sprechen für eine verhalten positive Empfehlung, die in weiteren Studien bestätigt und hinsichtlich der Langzeitwirkung untersucht werden muss.

#### Fatigue und Schlaf (zu Empfehlung 6.13)

Zu Fatigue wurden 2018 zwei Metaanalysen veröffentlicht. Eine Metaanalyse [271] fand 10 RCTs bezüglich der Wirksamkeit von Tai Chi/Qigong im Vergleich zu Treatment as Usual, und im Vergleich zu aktiven Interventionen. In beiden Fällen konnte eine signifikante Überlegenheit von Tai Chi/Qigong während/nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie statistisch nachgewiesen werden. Während im Vergleich zu Treatment

as Usual ein moderater Effekt gefunden wurde (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,75; 95% Konfidenzintervall: -1,35 bis -0,14), war der Effekt im Vergleich zu aktiven Kontrollinterventionen eher klein (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,48; 95% Konfidenzintervall: -0,98 bis -0,14). Eine Netzwerk-Metaanalyse [273] differenzierte zwischen onkologischen Patienten während und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie und fand eine Überlegenheit lediglich bei den Patienten nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie, mit einer kleinen Effektstärke (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,45; 95% Konfidenzintervall: -0,84 bis -0,06). Keine Effekte fanden sich während Chemo-/Radiotherapie, und im Vergleich zu aktiven Interventionen. Zudem verschwand der signifikante Effekt, sobald Studien mit kleinen Stichproben ausgeschlossen wurden. Insgesamt bewegte sich Tai Chi/Qigong im Mittelfeld, wenn alle aktiven Interventionen (psychologische Interventionen, Manuelle Therapien, Entspannung, Sport, etc.) miteinander verglichen wurden. Die häufig unklaren oder hohen Risk of Bias-Bewertungen und die Heterogenität zwischen den Studien schränken die Aussagekraft zusätzlich ein. Zudem sind die Nachbeobachtungszeiträume zu kurz, um Aussagen über längerfristige Wirkungen treffen zu können.

Bezüglich Schlaf bzw. Ein- und Durchschlafstörungen fand eine Metaanalyse über 6 RCTs keine konsistenten Hinweise darauf, dass Tai Chi/Qigong Schlafstörungen/-probleme verbessern kann [271]. Obgleich ein Trend vorhanden war, war Tai Chi/Qigong Treatment as Usual während/nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie statistisch nicht überlegen. Eine mögliche Ursache wurde von den Autoren auch in der kleinen Anzahl von sowie der Heterogenität der Studien vermutet. Im Gegensatz dazu konnte jedoch ein signifikanter Effekt zugunsten Tai Chi/Qigong im Vergleich zu aktiven Interventionen gefunden werden, dort mit einer kleinen Effektstärke (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,45; 95% Konfidenzintervall: -0,87 bis -0,03). Ein weiteres methodisch hochwertiges RCT [274], verglich 12 Wochen Tai Chi mit einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnia in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie an insgesamt 90 Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie. Die Ergebnisse lieferten Hinweise darauf, dass Tai Chi ebenso wirksam zur Reduktion von Insomnie sein kann wie eine kognitive Verhaltenstherapie für Insomnia.

Insgesamt zeigen sich für Fatigue positive Effekte für die Wirkung von Tai Chi/Qigong während und nach Chemo-/Radiotherapie, jedoch keine Effekte während der Therapie. Bezüglich Schlaf zeigen sich gemischte Ergebnisse für die Intervention während und nach Chemo-Radiotherapie.

#### Depressivität (zu Empfehlung 6.14)

Für die Wirkungen von Tai Chi/Qigong auf (nicht klinische) Depressivität liegen erste Daten aus einer Metaanalyse bei Krebspatienten während/nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie vor [271]. Daten aus insgesamt 7 RCTs wurden kombiniert und konnten zeigen, dass Tai Chi/Qigong Treatment as Usual statistisch überlegen war. Die Effektstärke bewegte sich jedoch nur in einem kleinen Bereich (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,32; 95% Konfidenzintervall: -0,54 bis -0,09). Im Vergleich zu aktiven Kontrollinterventionen hingegen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Damit scheint Tai Chi/Qigong ähnlich wirksam wie andere Verfahren zu sein. Zwei RCTs unterstützen diese Befunde, zumindest für Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie [274], [272]. Die Studien zeigen, dass Tai Chi einer kognitiven Verhaltenstherapie nicht unterlegen ist [274], bzw. Qigong ähnlich wirksam ist wie Stretching [272]. Auch in Bezug auf Depressivität schränken die häufig unklaren oder hohen Risk of Bias Bewertungen und

die Heterogenität zwischen den Studien die Aussagekraft ein. Zudem sind die Nachbeobachtungszeiträume zu kurz, um Aussagen über längerfristige Wirkungen treffen zu können. Nicht zuletzt sind die Studien nicht spezifisch für Depressionen im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung angelegt, und der Einschluss nicht-depressiver Patienten wird vermutlich depressionsspezifische Effekte verwässern. Weitere Studien, die die Wirkung von Tai Chi/Qigong spezifisch bei Patienten mit eingeschränkter psychischer Gesundheit im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung untersuchen, sind wünschenswert.

#### Nebenwirkungen

Eine Metaanalyse über 14 RCTs ergab keine Hinweise auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tai Chi/Qigong [271]. Allerdings berichteten nur 4 von 14 RCTs überhaupt Outcomes im Zusammenhang mit Sicherheit. Generell scheint Tai Chi/Qigong mit wenigen Nebenwirkungen assoziiert zu sein, da die Bewegungsabläufe einfach, langsam und fließend sind. Ein systematischer Review publizierter RCTs zu Tai Chi ohne einen spezifischen Fokus auf onkologische Patienten ergab, dass nur leichte und zu erwartende Nebenwirkungen berichtet wurden, insbesondere leichte muskuloskeletale Schmerzen [275]. Aufgrund der Verbesserung von Koordination und Stabilität sowie des geringen Nebenwirkungsprofils wird Tai Chi/Qigong daher oft auch bei älteren und gebrechlichen Personen mit Erfolg eingesetzt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass dies bei onkologischen Patienten grundsätzlich anders zu beurteilen ist. Insgesamt scheinen Tai Chi und Qigong sichere Verfahren zu sein.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Tai Chi/Qigong wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

## 6.5 Yoga

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen heterogene Daten aus 1 MA mit 5 RCTs zur Wirksamkeit von Yoga zur Verbesserung der globalen und krebspezifischen Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen nach onkologischer Therapie vor. Yoga kann zur Verbesserung der globalen und krebspezifischen Lebensqualität bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[276]</a>	
	Starker Konsens	

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus 1 Netzwerk-MA mit 245 RCTs und 1 MA mit 17 RCTs zur Wirksamkeit von Yoga zur Senkung von Fatigue bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. Yoga sollte zur Senkung von Fatigue bei diesen Patienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[273]</a> , <a href="#">[276]</a>	
	Starker Konsens	

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 1 MA mit 8 RCTs und weiteren 3 RCTs zur Wirksamkeit von Yoga zur Senkung von Ein- und Durchschlafstörungen bei Brustkrebspatientinnen nach onkologischer Therapie vor. Yoga kann zur Senkung von Ein- und Durchschlafstörungen bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[276]</a> , <a href="#">[277]</a> , <a href="#">[278]</a> , <a href="#">[279]</a>	
	Konsens	

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Yoga auf die Reduzierung von Depressivität* und Angstsymptomen** bei Patienten mit Kolorektalkarzinom nach onkologischer Therapie vor. Yoga kann zur Reduzierung depressiver Verstimmung* und Angstsymptomen** bei diesen Patienten erwogen werden.  * Depressivität ist als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32)  **Angstsymptome sind als subklinische Ausprägungen zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40)	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[280]</a>	
	Starker Konsens	
6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 2 RCTs zur Wirksamkeit von Yoga auf die Senkung der empfundenen kognitiven Beeinträchtigung bei Brustkrebspatientinnen nach onkologischer Therapie vor. Yoga kann zur Senkung der kognitiven Beeinträchtigung bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[281]</a> , <a href="#">[282]</a>	
	Starker Konsens	
6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 2 RCTs zur Wirksamkeit von Yoga zur Senkung therapieassoziierter menopausaler Symptome (wie Hitzewallungen, Gelenkschmerzen und weitere somatovegetative und urogenitale Symptome) bei Brustkrebspatientinnen nach onkologischer Therapie vor. Yoga kann zur Senkung therapieassoziierter menopausaler Symptome bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[277]</a> , <a href="#">[278]</a>	
	Konsens	

6.21	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Yoga zur Senkung der Stressperzeption/des Speichelkortisollevels, der Übelkeit oder des Erbrechens, des Lymphödemvolumens oder der Einschränkungen der Schulterbeweglichkeit bei onkologischen Patienten vor. Ebenso liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Yoga zur Senkung von erektilen Dysfunktionen oder urologischen Symptomen bei Patienten mit Prostatakrebs vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Yoga zur Senkung der beschriebenen Symptome bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[283]</a> , <a href="#">[284]</a> , <a href="#">[285]</a> , <a href="#">[286]</a> , <a href="#">[287]</a> , <a href="#">[288]</a> , <a href="#">[289]</a> , <a href="#">[290]</a> , <a href="#">[291]</a> , <a href="#">[292]</a> , <a href="#">[293]</a> , <a href="#">[294]</a> , <a href="#">[295]</a> , <a href="#">[296]</a>	
	Konsens	

Yoga entstammt der indischen Philosophie und Gesundheitspflege und ist seit mehreren Tausend Jahren Bestandteil der spirituellen und medizinischen Praxis des Subkontinents. Klassisch umfasst Yoga Richtlinien zu ethischem Verhalten, körperliche Aktivität, Atem-, Konzentrations- und Meditationstechniken [\[297\]](#). In Deutschland fokussiert Yoga meist auf sogenannte Yogahaltungen, isometrische Körperübungen, zum Teil zu fließenden Bewegungsabfolgen verbunden. Diese körperliche Aktivität wird oft ergänzt durch Atemtechniken, meditative oder Entspannungsübungen und/oder Empfehlungen zu Ernährung und weiteren Bereichen der Lebensstilführung, wobei unterschiedliche Schulen mehr oder weniger stark auf die mentalen oder körperlichen Techniken fokussieren. Yoga wird hier meist im Gruppensetting ein- bis zweimal wöchentlich über mehrere Monate angeboten [\[297\]](#). In den USA gehört Yoga zu den am häufigsten genutzten komplementärmedizinischen Methoden; 2012 gaben 13,2% der erwachsenen US-Bevölkerung (31,0 Millionen Personen) an, schon einmal Yoga praktiziert zu haben, 8,9% (21,0 Millionen Personen) hatten in den letzten 12 Monaten praktiziert [\[298\]](#). Für Deutschland ergab eine national repräsentative Umfrage zur Yoga-Praxis eine Punktprävalenz von 3,3% und eine Lebenszeitprävalenz von 15,1%. Weitere 16,1% der Befragten konnten sich vorstellen, in den nächsten 12 Monaten mit Yoga zu beginnen [\[299\]](#), dies entspricht 15,7 Millionen Menschen in Deutschland, die zum Zeitpunkt der Umfrage Yoga praktizierten oder interessiert waren, mit Yoga zu beginnen. Von den Yoga-Praktizierenden hatten 75,0% mit Yoga begonnen, da sie eine Verbesserung des körperlichen Befindens, 63,2% eine Verbesserung des psychischen Befindens durch die Übung erwarteten. Yoga ist in mehr als 300 RCTs zu verschiedenen Indikationen geprüft worden; onkologische Erkrankungen stellen dabei eine Hauptindikation dar [\[300\]](#). Eine Metaanalyse über 306 RCTs bei verschiedenen Patientenpopulationen sowie gesunden Probanden untersuchte die differentielle Wirksamkeit von verschiedenen Yogastilen mit dem Ergebnis, dass sich keiner der 52 untersuchten Yogastile einem anderen als signifikant überlegen herausstellte [\[301\]](#). Daher wird im Folgenden lediglich von Yoga gesprochen. Empfehlungen für einzelne Yogastile werden nicht gegeben. Detailliertere Angaben zu den untersuchten Yogastilen finden sich in der Evidenztabelle.

### Überblick:

Es liegen Daten [1 MA mit 24 RCTs und weitere 17 RCTs] zum Einfluss von Yoga auf Lebensqualität, Fatigue (subjektive und objektive Maße), Schlaf (subjektive und objektive Maße), Depressivität, Angst, Stress (subjektive und objektive Maße), Übelkeit, Erbrechen, menopausale Symptome (wie Hitzewallungen, Gelenkschmerzen und weitere somatovegetative und urogenitale Symptome), kognitive Beeinträchtigung, Lymphödembolumen und Schulterbeweglichkeit sowie zu Nebenwirkungen von Yoga bei Frauen mit Brustkrebs vor. Zudem gibt es Daten [1 RCT] zum Einfluss von Yoga auf Lebensqualität, Schlaf, Angst und Depressivität sowie zu Nebenwirkungen von Yoga bei Menschen mit Kolorektalkrebs. Bei Männern mit Prostatakrebs liegen Daten [1 RCT] zum Einfluss von Yoga auf Lebensqualität, Fatigue, erektile Dysfunktionen und urogenitale Symptome vor. Bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen ergab die Suche Daten [1 Netzwerk-MA mit 245 RCTs, davon 26 zu Yoga] zum Einfluss von Yoga auf Fatigue. Weitere Daten [2 RCTs] liegen bei Menschen mit verschiedenen Krebserkrankungen zum Einfluss von Yoga auf Lebensqualität, Stress, Depressivität, Schlaf (subjektive und objektive Maße) und kognitive Beeinträchtigung vor. Es liegen keine Daten zum Einfluss von Yoga auf die Mortalität oder zu möglichen Wechselwirkungen von Yoga mit anderen onkologischen Therapien vor.

### Lebensqualität (zu Empfehlung 6.15)

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 2017 [276] fand 15 RCTs, die die Wirkung von Yoga auf die allgemeine sowie krebspezifische Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs untersuchten. Im Ergebnis zeigte sich ein signifikanter Kurzeffekt gegenüber Treatment as Usual (Weiterführung der bisherigen Therapie ohne aktive Studienintervention oder Warteliste) direkt nach Ende der Yogainterventionen, die im Median 8 Wochen (Range 2 Wochen bis 6 Monate) dauerten. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz entspricht einer kleinen Effektstärke, ist aber als robust gegenüber der möglichen Verletzung der verblindeten Zuordnung und der verblindeten Erhebung der Zielparameter einzuschätzen. Subgruppenanalysen zeigten einen signifikanten gemittelten Kurzeffekt von Yoga nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0,36; 95% Konfidenzintervall: 0,11 bis 0,60), jedoch nicht während Chemo-/Radiotherapie (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0,09; 95% Konfidenzintervall: -0,53 bis 0,71). Dabei beruht die Analyse nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie auf 5 RCTs moderater methodischer Qualität und enthält keine signifikante Heterogenität. Die Analyse während Chemo-/Radiotherapie hingegen lässt keine finale Interpretation zu, da sie signifikante Heterogenität aufweist und auf 2 RCTs mit vorwiegend unklarem Risk of Bias derselben Arbeitsgruppe beruht. Signifikante follow-up Effekte gegenüber Treatment as Usual bis zu 6 Monaten nach Ende der Yogaintervention wurden nicht gefunden, wobei beide Analysen (während und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie) auf jeweils nur einem RCT mit vorwiegend unklarem Risk of Bias basieren und wiederum als lediglich vorläufiges Ergebnis anzusehen sind. Gegenüber Edukation konnten die Ergebnisse aus 2 RCTs während Chemo-/Radiotherapie gepoolt werden. Bei hoher statistischer Heterogenität gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede direkt nach Interventionsende. Gegenüber konventionellen Bewegungstherapien (Stretching, Aerobic und nicht näher definierten körperlichen Übungsprogrammen) fanden Cramer et al. (2017) ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede direkt nach Interventionsende sowohl während (2 RCTs) als auch nach Chemo-/Radiotherapie (1 RCT). Alle analysierten RCTs mit aktiven Kontrollgruppen sind jedoch vorwiegend mit einem unklaren Risk of Bias bewertet worden, weshalb Schlussfolgerungen zur vergleichbaren Wirksamkeit von Yoga und



edukativen bzw. konventionell bewegungstherapeutischen Programmen als vorläufig anzusehen sind. Evidenz für einen Publikationsbias ließ sich nicht finden.

Drei zusätzliche RCTs bei Brustkrebspatientinnen post-OP [302], Prostatapatienten während Radiotherapie [283] und einer Stichprobe mit gemischten Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie [284] zeigen ebenfalls signifikante Kurzzeiteffekte der Verbesserung der globalen wie krebsspezifischen Lebensqualität zugunsten Yoga. Alle drei RCTs sind jedoch von methodisch geringer bzw. unklarer Qualität, so dass die Evidenz für eine zusätzliche Empfehlung nicht ausreichend ist.

#### Fatigue (zu Empfehlung 6.16)

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 2017 [276] fand 17 RCTs, die die Wirkung von im Median 8-wöchigen Yogainterventionen auf Fatigue bei Brustkrebspatientinnen untersuchten. Gegenüber Treatment as Usual direkt nach Ende der Yogainterventionen konnten die Analysen signifikante, kleine bis mittlere Effektstärken während (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,68; 95% Konfidenzintervall: -1,18 bis -0,19) als auch nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,40; 95% Konfidenzintervall: -0,64 bis -0,15) nachweisen. Der Gesamteffekt war ebenfalls statistisch signifikant und robust gegenüber der möglichen Verletzung der Generierung der Randomisierungssequenz, der verblindeten Zuordnung, der verblindeten Erhebung der Zielparame-ter und der Verzerrung durch vorzeitigen Studienabbruch. Signifikante Heterogenität wurde nur in der Subgruppenanalyse während Chemo-/Radiotherapie gefunden. Die follow-up Effekte gegenüber Treatment as Usual bis zu 6 Monaten nach Ende der Yogaintervention waren nicht signifikant, wobei beide Analysen (während und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie) auf jeweils nur einem RCT mit keiner Stichprobe und vorwiegend unklarem Risk of Bias basieren. Eine abschließende Einschätzung möglicher längerfristiger Effekte von Yoga gegenüber Treatment as Usual ist daher noch nicht möglich. Gegenüber Edukation zeigten 2 eingeschlossene RCTs signifikant größere Kurzzeiteffekte von Yoga auf Fatigue. Der Effekt während Chemo-/Radiotherapie (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,90; 95% Konfidenzintervall: -1,37 bis -0,42) beruht auf einem indischen RCT geringer methodischer Qualität und sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden. Der Effekt nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,93; 95% Konfidenzintervall: -1,67 bis -0,18) beruht auf einem amerikanischen RCT, welches zwar überwiegend low Risk of Bias aufweist, aber aufgrund der sehr kleinen Stichprobe von N = 31 einer Replikation bedarf. Gegenüber konventionellen Bewegungstherapien scheint Yoga sowohl während als auch nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie ähnlich effektiv zu sein. Jedoch sollten die Effekte, die auf 3 kleinen RCTs mit überwiegend unclear Risk of Bias basieren, wieder mit Vorsicht interpretiert werden.

Eine Netzwerk-Metaanalyse aus 2018 [273] über 245 RCTs, von denen 25 Evidenz zu Yoga berichteten, untersuchte gemischte Krebspopulationen. Sie fand direkte wie indirekte Evidenz, die zeigt, dass Yoga, angewandt sowohl während als auch nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie, Treatment as Usual direkt nach Ende der Yogaintervention signifikant überlegen ist. Beide Effekte, während (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,51; 95% Konfidenzintervall: -1,01 bis -0,00) und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,68; 95% Konfidenzintervall: -0,93 bis -0,43), sind als robust gegenüber der möglichen Verzerrung durch kleine Stichproben (Publikationsbias) einzuschätzen. Der Ausschluss kleinerer Studien unter 25 Patienten pro Gruppe erhöhte die Effektstärken, reduzierte jedoch nicht die Heterogenität innerhalb der einzelnen Metaanalysen, die durchgehend

als signifikant einzuschätzen ist. Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der methodischen Qualität der eingeschlossenen RCTs wurden nicht durchgeführt. Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie zeigte Yoga zudem eine signifikant größere Reduktion der Fatigue als konventionelles Ausdauer-/Aerobic-Training (ausschließlich indirekte Evidenz). Weitere indirekte Metaanalysen zeigten keine signifikanten Vorteile von Yoga gegenüber anderen aktiven Kontrollgruppen (z.B. zu anderen konventionellen Bewegungsinterventionen wie Kraft-/Ausdauer-Training). Im direkten Vergleich der Cochrane-Metaanalyse von Cramer et al. (2017) ergab sich gegenüber verschiedenen konventionellen Bewegungsinterventionen ebenfalls keine Überlegenheit von Yoga, sondern vergleichbare Effekte [276]. In den Rankings der zu empfehlenden Therapien, nicht-pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von Fatigue, welche jedoch mit Zurückhaltung zu interpretieren sind, belegt Yoga während Chemo-/Radiotherapie Platz 4 und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie Platz 1. Kritisch anzumerken ist, dass hier ebenso die inhaltliche Heterogenität (der eingeschlossenen Interventionsarten, Trainingsintensitäten, Kontrollgruppen und Erhebungsinstrumente) nicht beachtet wurde, wie auch die statistische Heterogenität, der Risk of Bias, die geringe Anzahl der paarweisen Vergleiche, die fehlende Überprüfung der Konsistenzannahme zwischen direkter und indirekten Vergleichen und die geringe statistische Präzision. Die Autoren schlussfolgern selbst, dass die Effektgrößen und die Rangfolge der Interventionen nicht aussagekräftig sind. Es kann wiederum nur auf Cramer et al. (2017) verwiesen werden, die für Fatigue zumeist robuste Effekte fanden [276]. Weitere Forschung ist zur vergleichenden Effektivität bzw. Nichtunterlegenheit ist hier notwendig, bevor die Evidenzlage detailliertere Empfehlungen für bestimmte komplementäre oder konventionelle Bewegungsformen erlaubt.

Zudem wurden 8 weitere RCTs bei Mamma- und Prostatakarzinom sowie einem gemischten Krebsstadium gefunden [283], [285], [303], [284], [304], [286], [305], [306], die Fatigue mittels Fragebögen und/oder Kraft-/Ausdauer mittels physiologischer Tests untersuchten, und nicht in den bisherigen Metaanalysen eingeschlossen wurden. Zum Teil wurden signifikante, zum Teil nicht-signifikante Gruppenunterschiede in den Vergleichen Yoga versus Treatment as Usual, Yoga versus Edukation und Yoga versus konventionelle Bewegung gefunden. Aufgrund der geringen Stichprobengröße einzelner RCTs und/oder erheblichen Mängeln der methodischen Qualität kann diese zusätzliche Evidenz jedoch nicht als Grundlage einer evidenzbasierten Empfehlung herangezogen werden.

#### Ein- und Durchschlafstörungen (zu Empfehlung 6.17)

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 2017 [276] fand 8 RCTs, die die Wirkung von Yoga auf Schlaf bei Brustkrebspatientinnen untersuchten. Im Vergleich zu Treatment as Usual zeigt Yoga direkt nach Ende der im Median 8 Wochen dauernden Interventionsphase einen signifikanten Gesamteffekt der Reduzierung von Ein- und Durchschlafstörungen. Subgruppenanalysen während Chemo-/Radiotherapie zeigten keinen signifikanten Effekt, wobei die Studienqualität der beiden analysierten RCTs keine Grundlage für eine evidenzbasierte Entscheidung zulässt. Die Subgruppenanalyse weiterer 4 RCTs nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie ergab einen kleinen, signifikanten Gruppenunterschied im Vergleich zu Treatment as Usual (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,29; 95% Konfidenzintervall: -0,46 bis -0,11). Die Studienqualität ist als moderat einzuschätzen, die Heterogenität als nicht existent. Zudem zeigen Sensitivitätsanalysen die Robustheit des Gesamteffekts gegenüber der möglichen Verletzung der Generierung der Randomisierungssequenz, der verblindeten Zuordnung, der verblindeten Erhebung der Zielparame-ter und der Verzerrung durch

vorzeitigen Studienabbruch. Der Vergleich Yoga versus Edukation kann nicht abschließend interpretiert werden, da beide Subgruppenvergleiche (während/nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie) auf jeweils nur einem RCT beruhen, welche entweder eine zu geringe Studienqualität oder eine zu kleine Stichprobengröße aufweist.

Zwei RCTs moderater methodischer Qualität bei Frauen mit Brustkrebs [277] und Personen mit Kolorektalkarzinom [280] zeigten zudem signifikante Gruppenunterschiede auf Schlaffragebögen zugunsten Yoga im Vergleich zu Treatment as Usual post Intervention, jedoch nicht mehr zum 20 Wochen Follow-up [277] bzw. signifikante Gruppenunterschiede zum 22 Wochen Follow-up, jedoch nicht post-Intervention [280]. Ein weiteres RCT, welches 77% Brustkrebspatientinnen einschloss, erhob objektive Schlafmaße mittels Aktigraphie [279]. Gegenüber Treatment as Usual zeigte Yoga eine signifikant erhöhte Gesamtschlafdauer pro Nacht sowie eine signifikant niedrigere Wachzeit nach dem Einschlafen. Auf der Variable Minuten bis zum Einschlafen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Ergebnisse weiterer drei RCTs bei Frauen mit Brustkrebs ohne [303], [286] und mit Metastasen [287] können aufgrund der geringen Studienqualität nicht als zuverlässige Grundlage weiterer evidenzbasierter Empfehlungen dienen.

#### Depressivität und Angst (zu Empfehlung 6.18)

Für die Wirkungen von Yoga auf (nicht klinische) Depressivität liegen erste Daten aus einer Cochrane-Metaanalyse bei Brustkrebspatientinnen über 10 RCTs vor [276]. Die Metaanalyse bei Brustkrebspatienten ergab signifikant größere Effekte von Yoga versus Edukation auf die Depressivität während Chemo-/Radiotherapie, jedoch lediglich in indischen, methodisch schlecht berichteten Studien, die zudem signifikante Heterogenität beinhalteten. Alle Vergleiche gegen Treatment as Usual (während/nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie) sind nicht signifikant. Vier neuere RCTs bei Brustkrebspatientinnen mit überwiegend high/unclear Risk of Bias fanden keine Gruppenunterschiede [284], [307], [286], [306]. Aufgrund der gefunden Evidenz kann derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung zur Effektivität von Yoga auf Depressivität bei Brustkrebspatientinnen oder hämatologischen Krebspatienten abgegeben werden kann.

Ein hochqualitatives RCT [280], belegt, dass Yoga einen positiven Einfluss auf (nicht klinische) depressive Symptome von Kolorektalkrebspatienten nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie hat. Die deutsche Studie verglich Yoga gegen Treatment as Usual und fand direkt nach Interventionsende eine signifikante mittlere Effektstärke (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,59; 95% Konfidenzintervall: -1,13 bis -0,01), die jedoch 22 Wochen nach Randomisierung nicht mehr signifikant war. Eine Replikation ist wünschenswert.

Für die Wirkungen von Yoga auf (nicht klinische) Angstsymptome liegen erste Daten aus einer Cochrane-Metaanalyse bei Brustkrebspatientinnen über 7 RCTs vor [276]. Die Metaanalyse bei Brustkrebspatienten ergab signifikant größere Effekte von Yoga versus Edukation auf Angst während Chemo-/Radiotherapie, jedoch lediglich in indischen, methodisch schlecht berichteten Studien. Alle Vergleiche gegen Treatment as Usual (während/nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie) sind nicht signifikant, enthalten signifikante Heterogenität oder beruhen auf nur einem RCT. Zwei neuere RCTs bei Brustkrebspatientinnen mit überwiegend high/unclear Risk of Bias fanden keine Gruppenunterschiede [307], [302]. Aufgrund der gefunden Evidenz kann derzeit

keine evidenzbasierte Empfehlung zur Effektivität von Yoga auf Ängstlichkeit bei Brustkrebspatientinnen oder hämatologischen Krebspatienten gegeben werden kann.

Ein hochqualitatives RCT [280], belegt, dass Yoga einen positiven Einfluss auf die (nicht klinische) Angst von Kolorektalkrebspatienten nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie hat. Die deutsche Studie verglich Yoga gegen Treatment as Usual und fand direkt nach Interventionsende eine signifikante mittlere Effektstärke (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,64; 95% Konfidenzintervall: -1,19 bis -0,09), die jedoch wiederum 22 Wochen nach Randomisierung nicht mehr signifikant war. Eine Replikation ist wünschenswert.

#### Kognitive Beeinträchtigung (zu Empfehlung 6.19)

Zwei unabhängige amerikanische RCTs hoher methodischer Qualität untersuchten die Wirksamkeit von Yoga auf die kognitive Beeinträchtigung gegenüber Treatment as Usual bei 200 Brustkrebspatientinnen [281] und 410 gemischten Krebspatienten (77% Brustkrebspatientinnen) [282] nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie. Direkt nach Interventionsende (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,24; 95% Konfidenzintervall: -0,46 bis -0,03) [282] sowie 26 Wochen nach Randomisierung (14 Wochen nach Interventionsende) (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,45; 95% Konfidenzintervall: -0,74 bis -0,16) [281] ergaben die Analysen jeweils signifikante Effekte mit kleinen Effektstärken zugunsten von Yoga im Vergleich zu einer nicht aktiven Kontrollgruppe.

#### Therapieassoziierte menopausale Symptome (zu Empfehlung 6.20)

Zwei unabhängige RCTs aus Deutschland und den USA von hoher methodischer Qualität untersuchten die Wirksamkeit von Yoga auf menopausale Symptome gegenüber Treatment as Usual bei Frauen mit Brustkrebs nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie. 73% [277] versus 90% [278] der Probandinnen erhielten im Studienzeitraum endokrine Medikamente. Beide RCTs erhoben menopausale Symptome als primären Endpunkt und führten a priori Stichprobenberechnungen durch, die die relativ kleinen Probandenzahlen von N=37 versus N=40 als ausreichend einschätzten. Das amerikanische RCT fand signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Yoga für die Reduktion von Hitzewallungen und Gelenkschmerzen sowohl direkt nach Interventionsende (Woche 8) als auch 20 Wochen nach Randomisierung [277]. Und auch in der deutschen Stichprobe konnten signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Yoga für die Gesamtheit menopausaler Beschwerden (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,91; 95% Konfidenzintervall: -1,57 bis -0,26) sowie für somatovegetative und urogenitale Symptome direkt nach Interventionsende (Woche 12) als auch 26 Wochen nach Randomisierung (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,76; 95% Konfidenzintervall: -0,40 bis -0,11) gefunden werden. Die Effektstärken sind jeweils als groß einzuordnen [278].

#### Weitere krebs(-therapie) assoziierte Symptome (zu Statement 6.21)

Die Wirkungen von Yoga auf die subjektive Stressperzeption und Speichelkortisol wurden in 7 RCTs untersucht [285], [289], [290], [284], [291], [294], [287], [286], [296]. Einzelne signifikante Ergebnisse ergaben sich für Brustkrebspatientinnen unter Radiotherapie, deren Speichelkortisolkonzentration über den Tag durch 6 Wochen Yoga stärker abfiel als durch konventionelle Bewegungstherapie oder Treatment as Usual, was für eine bessere Kortisolregulation spricht. Diese Unterschiede wurden 10 und 30 Wochen nach Randomisierung nicht mehr gefunden [290]. Brustkrebspatientinnen während Chemo-/Radiotherapie, die Yoga plus Physiotherapie erhielten, berichteten in

einem weiteren RCT zum Ende der einwöchigen Interventionsphase signifikant weniger subjektiven Stress als Patientinnen, die ausschließlich Physiotherapie erhielten [291]. Auch bei metastasierten Brustkrebspatientinnen zeigte ein RCT signifikante Gruppenunterschiede der subjektiven Stresswahrnehmung zugunsten Yoga im Vergleich zu Edukation [296]. Die Studienqualität aller drei RCTs ist jedoch als gering zu bewerten, so dass sie nicht als Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung herangezogen werden sollten.

Weitere RCTs zeigen keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten Yoga, weder für die subjektive Stressperzeption [285], [284], [294], [286], noch für Speichelkortisol [289], [294], [287]. Hier ist einschränkend zu bemerken, dass die Studien zumeist Pilottrials sind, keine a priori Stichprobenberechnung durchgeführt oder weniger Patienten, als ursprünglich angestrebt, eingeschlossen haben und damit höchstwahrscheinlich nicht gepowert waren, um signifikante Gruppenunterschiede aufzuzeigen. Daher ist zu schlussfolgern, dass zurzeit keine ausreichende Evidenz vorliegt, die belegt oder widerlegt, dass Yoga einen Einfluss auf die Stressperzeption oder das Speichelkortisollevel hat.

Die Wirkungen von Yoga auf chemotherapiebedingte Übelkeit und Erbrechen sowie andere toxische Nebenwirkungen der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wurden von zwei RCTs methodisch geringer Qualität untersucht. Gegenüber Treatment as Usual zeigte Yoga keine signifikanten Gruppenunterschiede für Übelkeit und Erbrechen [288]. Gegenüber Edukation schien Yoga ebenfalls nicht positiver auf die Intensität und die Frequenz von Erbrechen zu wirken, wies aber signifikant weniger Übelkeit und signifikant weniger weitere toxische Nebenwirkungen der Chemotherapie, gemessen mittels Common Terminology Criteria for Adverse Events, auf [295]. Beide RCTs wurden jedoch mit vorwiegend high/unclear Risk of Bias bewertet, nahmen zudem keine a priori Berechnung der Stichprobengröße vor [288], oder berichteten lediglich Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse bei hoher Dropout-Rate [295]. Aufgrund der gefundenen Evidenz kann derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Wirksamkeit von Yoga bei chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden.

Die Wirksamkeit von Yoga auf Lymphödemvolumen und Schulterbeweglichkeit gegenüber Treatment as Usual wurde in einem RCT (zwei Publikationen) bei Brustkrebspatientinnen mit bestehendem Lymphödem nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie untersucht [293], [292]. Die Autoren fanden signifikante Gruppenunterschiede 4 Wochen nach Ende des Interventionszeitraums zugunsten Treatment as Usual für Lymphödemvolumen und einzelne Tests der Schulterbeweglichkeit. Da das RCT jedoch eine Pilotstudie ist und teilweise extreme Baselineunterschiede bei sehr kleiner Stichprobe (N = 28) bestehen, sollten die Ergebnisse nicht als Grundlage einer evidenzbasierten Empfehlung für eine Kontraindikation von Yoga bei Brustkrebspatientinnen mit bestehendem Lymphödem herangezogen werden.

Ein RCT untersuchte die Wirksamkeit von Yoga bei Prostatapatienten unter Radiotherapie gegenüber Treatment as Usual [283]. Es ist von geringer methodischer Qualität, da es zumeist unclear oder high Risk of Bias aufweist. Bezüglich erektiler Dysfunktion und urologischer Symptome konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden werden. Aufgrund dieser Evidenz kann derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung zur Effektivität von Yoga auf die urogenitale Symptomatik bei Prostatapatienten unter Radiotherapie gegeben werden.

### Nebenwirkungen

Eine Cochrane-Metaanalyse über 24 RCTs [276], weist darauf hin, dass das Praktizieren von Yoga 1-10x wöchentlich (Median: 2x wöchentlich) 20-120 Minuten (Median: 67,5 Minuten) für einen Zeitraum von 2 Wochen bis 6 Monate (Median: 8 Wochen) keine schwer-wiegenden Nebenwirkungen für Patienten mit Brustkrebsdiagnose hat, obwohl die eingeschlossenen RCTs unerwünschte Ereignisse nicht systematisch berichten. In neueren RCTs finden sich vereinzelt auftretende Lokalrezidive, die jedoch nicht kausal mit der Yogaintervention zusammenhängen sollten [293], [286]. Ein RCT berichtet darüber hinaus über eine nicht näher beschriebene Operation, weswegen ein Yogateilnehmer aus der Studie ausschied [305]. Geringfügige unerwünschte Ereignisse unterscheiden sich zumeist nicht zwischen den Studiengruppen und wurden als temporär beschrieben [285], [289], [280], [278], [293], [292], [287], [296], [305]. Andere RCTs berichteten, dass keinerlei unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind [288], [283], [303], [304], [307]. Eine weitere Metaanalyse über 301 RCTs bei verschiedenen Patientenpopulationen zeigte, dass Yoga gegenüber konventionellen Bewegungsinterventionen mit nicht mehr und nicht weniger unerwünschten Ereignissen (Odds Ratio: 1,12; 95% Konfidenzintervall: 0,60 bis 2,09) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Odds Ratio: 0,87; 95% Konfidenzintervall: 0,50 bis 1,52) assoziiert ist [308]. Ein Survey unter 1702 deutschen Yogapraktizierenden ergab darüber hinaus, dass Yoga mit 0,6 Verletzungen (95% Konfidenzintervall: 0,51 bis 0,71) pro 1000 Übungsstunden im Vergleich zu anderen konventionellen Bewegungsinterventionen (2,5 bis 8 Verletzungen pro 1000 Stunden), sogar mit einem geringeren Verletzungsrisiko einhergehen könnte [309]. Dennoch fanden Cramer et al. (2019), dass chorisches erkrankte Yogapraktizierende im Vergleich zu Gesunden ein 1,78-fach erhöhtes Risiko für akute und 1,44-fach erhöhtes Risiko für chronisch persistierende Nebenwirkungen hatten, die insbesondere das muskuloskeletale System betrafen. Dabei zeigte Power-Yoga signifikant höhere akute Nebenwirkungen im Vergleich zu allen anderen untersuchten Yogastilen, während Kundalini- und Vini-Yoga signifikant weniger akute und traditionelles Hatha Yoga signifikant weniger chronische Nebenwirkungen evozierte. Die Praxis von Yoga ohne Supervision durch einen Yogalehrer war ebenfalls mit einem signifikant 1,75-fach erhöhten Risiko für akute und einem 1,72-fach erhöhten Risiko für chronische Verletzungen assoziiert. Mehr als dreiviertel aller Nebenwirkungen bildeten sich vollständig wieder zurück [309].

Vor dem Hintergrund der für Krebspatienten empfohlenen internationalen Richtlinien zur wöchentlichen Bewegungsdosis [223] ist die in den vorliegenden Yogastudien untersuchte Dosis und das damit zusammenhängende Risiko-Nutzen-Verhältnis als vergleichbar einzuschätzen. Wie alle Berufstätigen in der supportiven Therapie von Krebspatienten, sollten ebenso Yogalehrende die individuellen Krebscharakteristika und Therapieverläufe der Betroffenen erfragen und mögliche Risikofaktoren in der Ausgestaltung der Kursinhalte einbeziehen [223].

### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Yoga wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.



## 7 Biologische Therapien

Zum Komplex der biologischen Therapien gehören Vitamine, die Spurenelemente und Mineralstoffe Selen und Zink, Carnitin, Krebsdiäten und Amygdalin (welches fälschlicherweise auch als Vitamin B17 bezeichnet wird).

Es sei darauf hingewiesen, dass Vitamin- und Spurenelementprodukte nur bei Indikation eines Mangelzustands verabreicht werden. Über alle Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente hinweg gelten bei Substitution die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) und insbesondere der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“ [310]. Auch die European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) hat eine Leitlinie zu diesem Thema herausgegeben [311]. Für weitere Informationen verweisen wir auf die Erläuterungen unter [Kapitel 7.5](#).

Des Weiteren wurden in dieses Kapitel pflanzliche und tierische Enzyme, verschiedene Heilpflanzen (Phytotherapeutika; z.B. Aloe Vera, Granatapfel, Mistel) und sekundäre Pflanzenstoffe (d.h. extrahierte Pflanzenstoffe, wie z.B. Curcumin aus Kurkuma, Lycopin vorwiegend aus Tomatenprodukten etc.) eingeschlossen.

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2020
<b>EK</b>	Eine Bestimmung des Serumspiegels sollte bei den folgenden Bestandteilen von Supplementen und Substituten vorgenommen werden: Vitamin B12, D, Selen. Ferner sollte eine Serumspiegel-Bestimmung erfolgen, sofern im Rahmen der Supplementation die empfohlene Dosis der Deutschen Gesellschaft für Ernährung gezielt überschritten wird oder eine langfristige Einnahme vorgesehen ist.	
	Starker Konsens	

### 7.1 Ketogene Diäten

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen ein systematisches Review zu Fallserien und Fallberichten und die Daten aus 3 RCTs zum Gewichtsverlauf unter einer ketogenen Diät vor. In allen Studien kommt es zu einem Gewichtsverlust, der den Kriterien des Screenings der Mangelernährung entspricht. Eine ketogene Ernährung soll nicht bei normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	[312], [313], [314], [315]	
	Konsens	

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegt eine offene randomisierte Studie zur ketogenen Diät bei Patientinnen mit Ovarial- oder Endometriumkarzinom mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität vor. Die Patientinnen hatten keine laufende Therapie und waren nicht untergewichtig. Es trat keine Verbesserung der Lebensqualität auf. Eine ketogene Diät sollte nicht mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[314]</a>	
	Konsens	

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegt eine offene randomisierte Studie zur low carb Diät bei Patienten mit Prostatakarzinom mit biochemischem Rezidiv nach lokaler Behandlung mit dem Ziel der Beeinflussung des Progresses vor. Eine low carb Diät sollte nicht mit dem Ziel der Verlangsamung der Krankheitsprogression bei Prostatakarzinom empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[312]</a>	
	Konsens	

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegt eine offene randomisierte Studie zur ketogenen Diät bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter neoadjuvanter oder palliativer Chemotherapie zur Machbarkeit und der Verbesserung des Überlebens vor. Eine Aussage zum Überleben ist aufgrund des kurzen Follow-ups und der kleinen Subgruppen nicht zu treffen. Eine ketogene Diät sollte nicht bei Patientinnen mit Mammakarzinom mit dem Ziel der Verbesserung des Überlebens empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[313]</a>	
	Konsens	

Die Ketogene Diät ist eine sehr fettreiche, kohlenhydratarme ( $\leq 20$  g pro Tag), eiweißbilanzierte Ernährung. Diese Diät führt dazu, dass der Energiestoffwechsel der



Zellen auf die überwiegende Nutzung von Fettsäuren anstelle von Glukose umgestellt wird. Um weiterhin eine optimale Versorgung des Gehirns zu gewährleisten wandelt die Leber einen Teil der Fette in leichter „hirngängige“ Ketone um. Die zur Ketonbildung nötigen Fettsäuren können aus körpereigenen Fettpolstern oder aus der Nahrung gewonnen werden. Sind diese Ketone in Blut oder Urin nachweisbar, befindet sich der Körper in Ketose. Um eine ketogene Diät umzusetzen wird von der Aufnahme von Getreiden, Obst und stärkehaltigen Gemüse abgeraten. Die Forschung untersucht, ob eine ketogene Diät das Tumorwachstum beeinflussen kann. So wird die Theorie erforscht, dass durch die verringerte Aufnahme von kohlenhydratreichen Lebensmitteln weniger Glukose als „Treibstoff“ für das Krebswachstum zur Verfügung steht, als es durch eine kohlenhydratreiche Ernährung der Fall wäre. Es tritt zudem eine Senkung des Blutzucker- und Insulinspiegels ein, was erwünscht ist.

Bei einer korrekt durchgeführten isokalorischen ketogenen Diät ist es trotz weitgehendem Verzicht auf Kohlenhydrate das Ziel, weiterhin genug Energie zuzuführen, um einen ungewollten Gewichtsverlust zu vermeiden. Dies ist aber in den meisten Studien nicht der Fall und ein Gewichtsverlust bei hypokalorischen Formen sogar intendiert. Die ketogene Diät ist einerseits wegen dieses Gewichtsverlustes, zum anderen aufgrund des weitgehenden Verzichtes auf Obst und Getreideprodukte und dem Risiko für einen Mangel an Mikronährstoffen umstritten. Ein Gewichtsverlust ist nach vielen Studien mit einer schlechteren Prognose assoziiert, es sei denn, er wird bewusst bei stark übergewichtigen Patienten intendiert und überwacht. Auch eine Exsikkose aufgrund von Diäten kann auftreten.

Die Recherche ergab 3 randomisiert-kontrollierte Studien, welche in diese Empfehlungen eingeschlossen werden [314], [312], [313]. Die untersuchten Endpunkte waren Lebensqualität bei Ovarien- und Endometriumkarzinom Patientinnen, PSA-Verdoppelungszeit bei Prostatakarzinompatienten und Gesamtüberleben bei Mammakarzinompatientinnen. Zur Formulierung einer allgemeinen Empfehlung wurde zusätzlich das systematische Review von Erickson et al. (2017) über Fallserien und Fallberichte herangezogen [315].

#### Allgemein

#### Lebensqualität bei Ovarial- und Endometriumkarzinompatientinnen (zu Empfehlung 7.3)

In der Studie von Cohen et al. (2018) wurden 73 Patientinnen mit Ovarien- und Endometriumkarzinom, von denen 45 die Studie beendeten in 2 Gruppen randomisiert [314]. Diese hielten sich für 12 Wochen an eine ketogene Diät (70[≥125g]:25[≤100g]:5[<20g] pro Tag Energie von Fett, Protein und Kohlenhydrate) oder an die American Cancer Society diet (ACS; ballaststoffreich, wenig Fett). Untersucht wurde die Lebensqualität gekennzeichnet durch mentale und physische Funktionalität und das Energielevel, welches als Indikator für Fatigue betrachtet wird. Nach 12 Wochen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich mentaler Funktionalität und dem Energielevel/ Fatigue. Es zeigte sich jedoch eine bessere körperliche Funktionalität in der Gruppe der ketogenen Diät im Vergleich zur ACS-Gruppe ( $p = 0.04$ ). Jedoch verschwindet dieser Effekt unter Berücksichtigung des Fettverlustes in der Analyse, was daraufhin weisen könnte, dass dies als Folge der Diät den Effekt moderiert hat. Insgesamt ist die Studie sehr übersichtlich dargestellt, jedoch verursacht durch die fehlende Angabe wichtiger Rahmenbedingungen und demographischen Variablen der Probanden, unter anderem das Krebsstadium. Statistisch gesehen ist aufgrund der fehlenden Korrektur für multiples Testen die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse

anzuzweifeln. Es ist zudem ein hoher Drop-out bei fehlendem Einsatz einer Intention-to-Treat Analyse zu erwähnen.

#### Krankheitsprogression (zu Empfehlung 7.4)

In der Studie von Freedland et al. (2020) wurden 57 Patienten mit Prostatakarzinom in 2 Gruppen randomisiert [312]. Eine Gruppe hielt sich dann über 6 Monate an eine kohlenhydratarme Diät, während die andere Gruppe keine Veränderungen in der Ernährung durchführen sollte. Untersucht wurde die PSA- Verdoppelungszeit. Der PSA-Wert ist ein Laborparameter welcher als Indikator für den Krankheitsprogress beim Prostatakarzinom herangezogen wird. PSA-Verdoppelungszeit und Krankheitsprogress können jedoch nicht vollständig gleichgesetzt werden.

Bei einer Interim-Analyse wurden Daten von 45 der 57 Patienten ausgewertet. Es zeigte sich nach 6 Monaten kein Unterschied zwischen den Gruppen für die PSA-Verdoppelungszeit (Diät-Gruppe: 21 vs. Kontrollgruppe: 15 Monate,  $p = 0.446$ ). In einer Post-Hoc Analyse wurde das Modell an demographische Variablen und eine mögliche Hämokonzentration, welche nach Ansicht der Autoren die Messung des PSA-Wertes im Sinne eines scheinbaren Anstiegs des PSA-Wertes beeinflusst haben könnte angepasst. Nur in dieser Analyse konnte dann ein Vorteil für die Diätgruppe im Sinne einer langsameren PSA-Verdoppelungszeit gefunden werden. Die Grundannahme dieser Hämokonzentration ist bei einer langfristigen Einhaltung einer ketogenen Diät wissenschaftlich nicht belegt und auch nicht in der Studie dokumentiert. Außerdem handelt es sich um eine post-hoc Analyse, welche also nicht auf vorher formulierten Hypothesen beruht, sodass das Ergebnis auch aus diesem Grund keine Beweiskraft hat. Insgesamt ist auch die Stichprobe als klein zu betrachten. Abschließend ist zu betonen, dass der Gewichtsverlust von im Schnitt 12kg bei diesen Patienten als negative Konsequenz, also Nebenwirkung der Behandlung zu betrachten ist.

#### Überlebenszeit (zu Empfehlung 7.5)

In der Studie von Khodabakhshi et al. (2020) wurden die Daten von 77 neoadjuvanten Patienten oder Patienten mit metastasierendem Brustkrebs ausgewertet [313]. Diese wurden zuvor in zwei Gruppen randomisiert, so dass 40 Patientinnen über 3 Monate eine Mittelkettige Triglyceride (MKT) basierte-ketogene Diät (6% Kalorien von Kohlenhydraten [CHO], 19% Protein, 20% MKT, 55% Fett; Patienten bekamen 500ml MKT-Öl von "Nutricia Company" alle 2 Wochen) und 37 Patientinnen eine Standarddiät (55% CHO, 15% Protein, und 30% Fett) über 3 Monate anwandten. Nach 3 Monaten zeigten die Patienten in der ketogenen Diät ein verringertes Körpergewicht, einen verringerten BMI und eine höhere Abnahme im Körperfett als die Probanden in der Standarddiätgruppe ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.03$ ). Die Studie zeigt auch eine höhere Gesamtüberlebenszeit für die 44 neoadjuvanten Patienten ( $p = 0.04$ , keine genauen Angaben zu Zeiträumen im Text gegeben, kann nur aus Abbildung abgelesen werden). Es werden keine Ergebnisse für die gesamte Stichprobe gegeben. Insgesamt liefern die Ergebnisse wenig verallgemeinerbare Ergebnisse, insbesondere aufgrund einer sehr groben Beschreibung der Rahmenbedingungen. Dies fällt insbesondere in Anbetracht des Follow-ups zur Bestimmung der Überlebenszeit auf. Der Zeitpunkt des Follow-ups ist in der Studie nicht explizit benannt. Aus der Studie geht jedoch hervor, dass bis Oktober 2018 Patientinnen rekrutiert wurden, der Artikel jedoch schon im Februar des Folgejahres eingereicht wurde. Somit waren einige Probanden nur wenige Monate in der Studie und die neoadjuvante Therapie in kurativer Absicht bei frühen Stadien teilweise erst gerade abgeschlossen. Damit ist das Gesamtergebnis der Studie als fragwürdig zu bezeichnen.

### Nebenwirkungen der ketogenen Diät:

Es wird in 4 Einzelstudien und 5 systematischen Reviews von Nebenwirkungen der ketogenen Diät berichtet.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen der ketogenen Diät ist der damit einhergehende Gewichtsverlust, wenn in der Ernährung nicht mehr genug Energie enthalten ist, um den täglichen Kalorienbedarf zu decken. Ein Gewichtsverlust kann schwerwiegende medizinische Folgen für die Patienten haben. Die in den Publikationen berichteten Gewichtsabnahmen liegen alle im Bereich der Definition der Mangelernährung bei Tumorpatienten. Eine Mangelernährung ist nachweislich mit einer schlechteren Verträglichkeit der Tumorthherapie und einer teilweise deutlichen Verschlechterung der Prognose assoziiert.

Insbesondere in der Studie von Freedland et al. (2020) ist mit im Schnitt 12kg in der Diätgruppe vs. 0.5kg ( $p < 0.001$ ) ein deutlicher Gewichtsverlust zu verzeichnen (Prostatakarzinompatienten) [312]. Weitere zumeist milde Begleiterscheinungen wie moderate Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Verstopfung, Kopfschmerzen, Fatigue und Asthenie traten sowohl in der Diätgruppe, als auch in der Kontrollgruppe auf. Allerdings stiegen diese Begleiterscheinungen von anfänglich 19 Fällen in der Diätgruppe kurzzeitig auf 30 Fälle an, während es in der Kontrollgruppe nur von 18 auf 19 anstieg. Insgesamt kam es in der Diätgruppe zu mehr Verstopfungen und Fatigue nur Mitte der Studie (nach 3 Monaten) als in der Kontrollgruppe. Diese Anhäufung von Fällen sank aber zum Ende der Studie wieder auf das Ausgangsniveau.

In der Studie von Cohen et al. (2018) fand ebenfalls ein Gewichts- und Körperfettverlust statt (Ovarial- und Endometriumkarzinom) [314]. In der Publikation gibt es keinerlei Informationen zu dessen Höhe oder einen Vergleich zwischen den Gruppen. Es wurden auch keine weiteren Neben- oder Wechselwirkungen beschrieben bzw. erfasst. In einer zusätzlichen Publikation zu der Stichprobe von 2019 über die Durchführbarkeit der ketogenen Diät bei Krebspatienten berichten Cohen et al. dann von geringen Nebenwirkungen der ketogenen Diät: Hunger (5x), Verstopfung (3x), Fatigue (2x), Muskelkrämpfe (2x), Diarrhöe (1x), und kalte Extremitäten (1x). Die Patientinnen der Kontrollgruppe, welche die American Society Diet befolgten, berichteten ebenfalls nur von geringen Nebenwirkungen: Hunger (2x) und Fatigue (2x).

In der Studie von Khodabakhshi et al. (2020) wurde nach 3 Monaten einer auf mittelkettigen Triglyceriden (MCT) basierten ketogenen Diät eine signifikant höhere Abnahme an Gewicht, BMI und Körperfettanteil im Vergleich zur Standarddiätgruppe gefunden ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.03$ ) [313]. Obwohl die folgenden Symptome von den Autoren der Studie nicht eindeutig als Nebenwirkungen der Intervention gewertet werden, waren sie dennoch Gründe für den Ausstieg der Probanden: Schwächegefühl und Hunger (3x), Schwindel und Hypoglykämie (2x), Energieverlust und hoher Ölanteil der Diät (2x). Es werden keine weiteren Angaben zu möglichen Komplikationen gemacht, jedoch berichtet, dass keine schwerwiegenden Komplikationen auftraten.

Martin-McGill et al. (2020) untersuchten in ihrer Studie die Durchführbarkeit von ketogenen Diäten bei Glioblastom-Patienten [316]. Es wird von fünf Fällen mit leichten Nebenwirkungen (CTCAE Grad 1) und 3 mit laut Autoren schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTCAE Grad 2 und 3) berichtet. Nebenwirkungen waren: Hypokaliämie (2x), Hypernatriämie (1x), Hypokalzämie (1x) und ein partieller Krampfanfall (1x). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren post-operative Wundinfektion (1x, CTCAE Grad 3 mit Ausstieg aus Studie), Krampfanfall (1x, CTCAE

Grad 2) und Rückenschmerzen (1x, CTCAE Grad 2), von denen keine mit der Intervention assoziiert war.

Nebenwirkungen wurden zudem berichtet im systematischen Review von Erickson et al. (2017) dieses schloss 15 Fallberichte und klinische Studien ein (5 Fallberichte, 8 prospektive Studien [6x einarmig, 1x einarmig mit Crossover-Design, 1x 3-armig mit parenteraler Ernährung] und 2 retrospektive Studien) [315]. Des Weiteren im systematischen Review von Klement et al. (2020), welches 13 klinische Studien einschloss (gastrointestinale, neurologische, gynäkologische Tumore und andere Tumore) [317]; im Review von Maisch et al. (2018), das 9 Publikationen mit einer Fallserie und 8 prospektiven Fallserien bzw. Kohortenstudien einschloss (verschiedene Krebsarten) [318]; im Review von Winter et al. (2017) mit Patienten mit bösartigen Hirntumoren, das 6 Artikel einschloss (3 Fallberichte, 2 Kohortenstudien, 1 einarmige Studien) [319] und das Review von Sremanakova et al. (2018) mit 11 eingeschlossenen Publikationen mit insgesamt 102 Patienten mit Hirn-, Rektalkrebs oder gemischten Krebsarten (3 einarmige Studien, 3 Kohortenstudien, 1 retrospektives Review, 4 Fallberichte) [320].

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Gewichtsverlust: In 4 inkludierten Studien aus Erickson et al. (2017), davon trat in einer Studie bei den Patienten ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 4% bis 6% in 28 Tagen auf [315]. Des Weiteren in 2 inkludierten Studien aus Maisch et al. (2018), davon war der Gewichtsverlust in einer 1 Studie bei den meisten Patienten gering, nur bei 2 Patienten war der Gewichtsverlust gravierender: 1x 12,25kg (aufgrund von vorherigem Übergewicht war dies beabsichtigt) und 1x 20,87kg (unter kalorienreduzierter ketogener Diät) [318].

Weitere häufige Nebenwirkungen waren Diarrhöe oder Verstopfung (Erickson et al., 2017 in 2 Studien [315]; Maisch et al., 2018 in 2 Studien [318]; Klement et al., 2020 in 5 Studien [317]; Sremanakova et al., 2018 in 8 und 12 von 50 Patienten über 8 Studien [320]) und Fatigue (Erickson et al., 2017 in 2 Studien [315]; Maisch et al., 2018 in 2 Studien [318]; Sremanakova et al., 2018, 16 von 50 Patienten [320]).

Weitere Nebenwirkungen waren Erbrechen (Sremanakova et al., 2018, 4 Patienten [320]); Hypoglykämie (Erickson et al., 2017, 1 Studie [315]; Klement et al., 2020, 1 Studie [317]; Sremanakova et al., 2018, 2 Patienten [320]); tiefe Beinvenenthrombose (Erickson et al., 2017 [315]; Maisch et al., 2018 [318] und Sremanakova et al., 2018 [320], je 1 Studie), Nephrolithiasis (Erickson et al., 2017, 1 Studie [315]); Hyperurikämie (Erickson et al., 2017, 1 Studie [315]; Klement et al., 2020, 1 Studie [Grad 4] [317]; Sremanakova et al., 2018, 8 von 50 Patienten [320]); Hypercholesterinämie (Klement et al., 2020, 1 Studie [317]); niedriger Carnitinspiegel (Klement et al., 2020, 1 Studie [317]); Alopezie während Radiotherapie (Maisch et al., 2018, 1 Studie [318]); Beinkrämpfe (Maisch et al., 2018, 1 Studie [318]); niedrige Lymphozytenzahl (Erickson et al., 2017, 1 Studie [315]) und Hunger, sowie starkes Verlangen nach Zucker (Klement et al., 2020 [317] und Sremanakova et al., 2018 [320], gleiche 1 Studie). Das Review von Sremanakova et al. (2018) berichtet zudem von Hyperkaliämie und Hypokaliämie bei 2 Patientinnen, zudem erlebten zwei PatientInnen Leukozytopenie [320]. Nebenwirkungen wie Ösophagitis, Anämie, Hypomagnesiämie, Knöchelödeme und Mundgeruch wurden über die Studien hinweg jeweils nur einmal berichtet. Alle in den Reviews berichteten Nebenwirkungen waren zumeist leicht bis mittelschwer.

Im dem im Review von Erickson et al. (2017) [315] eingeschlossenen Fallbericht von Nebeling und Lerner (1995) [321] (2 Fälle von fortgeschrittenem [bösartigem]

Astrozytome) schlussfolgern die Autoren, dass die Diät nicht ratsam ist wenn eine Radiotherapie oder Chemotherapie durchgeführt wird, sowie bei Patienten mit Nahrungsaversionen, Nieren- und Leberproblemen, Schwindel oder Erbrechen. In der prospektiven einarmigen Pilotstudie von Rieger et al. (2014) geben die Autoren an, dass ketogene Diäten sicher sind und relativ gut vertragen werden. Allerdings haben 3 von 20 Patienten die Studie aufgrund Nebenwirkungen verlassen (rezidiertes Glioblastom) [322].

Das systematische Review von Klement et al. (2020) konnte insgesamt mit Ausnahme einer Studie, welche einen sehr radikalen Diätansatz mit nur 8% Protein verfolgte, was zu einer Hyperurikämie führte, in keiner Studie schwerwiegende Nebenwirkungen der kohlenhydratarmen Diät feststellen [317].

Im Review von Winter et al. (2017) wurde geschlussfolgert, dass in allen eingeschlossenen Studien keine schwerwiegenden Nebenwirkungen für Krebspatienten gefunden werden konnten. Potentielle Risiken für Patienten mit relevanten metabolischen Störungen wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie, oder Kachexie müssten hingegen noch untersucht werden [319].

Das Review von Mansoor et al. (2016), welches 11 RCTs einschloss, allerdings keine Stichprobe von Krebspatienten, schlussfolgerte als mögliche Gefahr einen Gewichtsverlust und erhöhten LDL (Low-density Lipoprotein) - Cholesterin Wert, welches einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen kann [323].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Ketogene Diäten wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.2 Folsäure

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 3 RCTs zur Wirksamkeit von Folsäure zur Verlängerung der Überlebenszeit oder der Vermeidung von Rezidiven bei onkologischen Patienten vor. Folsäure soll nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit oder Vermeidung von Rezidiven bei diesen Patienten mit Folsäurespiegel im Normbereich empfohlen werden.  Für Patienten unter Pemetrexed gelten die Empfehlungen zur Gabe von Folsäure und Vitamin B12.	
Level of Evidence <b>2b</b>	[324], [325], [326]	
	Starker Konsens	

Folsäure beschreibt eine vitaminähnliche Substanz, die vor allem in Getreideprodukten, Leber, Brokkoli, Kartoffeln, Spinat, Erbsen und Hefe steckt. Es zählt als Vitamin aus dem B-Komplex. Folsäure kann vom Menschen selber nicht hergestellt werden, weswegen es über die Nahrung aufgenommen werden muss. Es spielt eine wichtige Rolle bei der DNA-Synthese. In der Krebsforschung wird ein Einfluss von Folsäure auf das Tumorwachstum oder das Wiederauftreten von Krebserkrankungen vermutet.

Die vorliegende Evidenz umfasst drei Kohortenstudien [324], [325], [326]. Hierbei wurde in jeder Studie die Folsäureeinnahme innerhalb eines Jahres vor der Diagnose einer Krebserkrankung und deren Zusammenhang mit der Mortalitätsrate oder dem Fortschreiten bzw. des Wiederauftretens der Krebserkrankung in einem Follow-up betrachtet.

### Mortalität und Fortschreiten/ Rezidiv der Krebserkrankung

In der Studie von Sellers et al. (2002) wurden rückblickend die Daten von 177 Brustkrebspatientinnen untersucht, welche anfänglich 1986 (vor der eigentlichen Diagnose) einen Fragebogen über ihren Hintergrund und ihre Ernährungsgewohnheiten ausfüllten [324]. Die Studie berichtet Ergebnisse aus dem Jahr 1999. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden 80 Todesfälle verzeichnet, davon 67 aufgrund des Brustkrebses. Andere Todesfälle waren begründet durch andere Krebsarten, anderweitige Krankheiten, sowie Unfälle. In der Betrachtung des Zusammenhangs der Folsäureeinnahme vor der Diagnose und dem späteren Versterben konnten keine Unterschiede gefunden werden zwischen Frauen, welche eine hohe oder niedrige Menge Folsäure zu sich nahmen. Dieses Ergebnis bleibt auch gleich, nachdem für mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Alkoholkonsum, Krankheitsstadium, absolute Kalorienzufuhr und Östrogenrezeptor Status kontrolliert wurde. Die Gruppe im höchstem Tertil hat ein Relatives Risiko von 0.88 (95% KI: 0.44-1.76) bzw. 0.85 (mit bzw. ohne Vitaminsupplementierung) im Vergleich zur Gruppe im niedrigsten Tertil (Relatives Risiko: 1.00). Ein zusätzlicher Vergleich der Überlebenskurven mittels Log-Rank zeigte ebenfalls keine Unterschiede ( $p = 0.72$ ). Die Autoren schlussfolgern, dass die Höhe der Folsäureeinnahme vor der Diagnose keinen Einfluss auf die

Überlebenschancen von Brustkrebspatientinnen hat. Die Studie überzeugt durch eine gute Kontrolle für verschiedene Einfluss- und Störfaktoren, sowie einer Kontrolle der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen (Überlebende und Verstorbene). Die Unterteilung der Höhe der Folsäureeinnahme und weiteren Einflussfaktoren in Kategorien ohne zusätzliche Angabe von Mittelwerten führt zu einem gewissen Informationsverlust, welcher allerdings in Anbetracht der sonstigen Sorgfalt der Studie zu verschmerzen ist. Allerdings gibt es keine weitere Erhebung der Folsäureeinnahme nach der Diagnose, so dass die Höhe dessen nicht in die Betrachtung miteinbezogen werden kann.

Aufgrund einer Studie kann keine fundierte Aussage über die Wirkung von Folsäure getroffen werden. Das Ergebnis der Studie von Seller et al. (2002) weist allerdings darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Folsäureeinnahme ein Jahr vor der Krebsdiagnose und der Mortalitätsrate gibt.

In der Studie Tu et al. (2018) wurde rückblickend die Menge der Einnahme von Folsäure vor der Diagnose bei 619 Patienten ausgewertet, die an Blasenkrebs erkrankt waren [326]. Hierbei wurde untersucht, ob eine niedrige, mittlere oder hohe Einnahme von Nahrungsfolsäure (natürlich vorkommend in Nahrung), Zugewetzter Folsäure in Lebensmitteln, sowie Vitaminsupplementen oder die Gesamtmenge (Nahrungsfolsäure + Zugewetzte Folsäure + Vitaminsupplementen) einen Einfluss auf die Rückkehr oder das Fortschreiten der Krebserkrankung hat. Die Daten der Patienten wurden im Schnitt nach etwa 5.2 Jahren untersucht. Insgesamt trat der Tumor bei 303 Probanden wieder auf, während er bei 108 Probanden fortschritt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine mittlere/hohe Einnahme von zugewetzter Folsäure/Supplementen vor der Diagnose im Vergleich zu einer niedrigen Einnahme mit einem erhöhten Rezidivrisiko (72% und 80%) der Erkrankung zusammenhängt (mittlere vs. niedrige Zufuhr: Hazard Ratio: 1.72; 95% KI: 1.20, 2.48;  $p = 0.003$ ; hoch vs. niedrige Zufuhr: Hazard Ratio: 1.80; 95% KI: 1.14, 2.84;  $p = 0.01$ ). Eine mittlere bis hohe Einnahme von Nahrungsfolsäure ist nicht mit einem erniedrigten Risiko (33% und 31%) des Fortschreitens assoziiert (mittel/hoch vs. niedrig: Hazard Ratio: 0.68; 95% KI: 0.44, 1.04;  $p = 0.08$ ; nicht signifikant). Bezüglich der Gesamtaufnahme von Folsäure ist eine mittlere im Vergleich zu einer niedrigen Menge assoziiert mit einem 67% erhöhtem Rezidiv-Risiko der Krebserkrankung (HR: 1.67; 95% KI: 1.16, 2.38;  $p = 0.005$ ) und einem 83% erhöhtem Progressionsrisiko (Hazard Ratio: 1.83; 95% KI: 1.02, 3.26;  $p = 0.04$ ), jedoch wird kein Zusammenhang mit einer hohen Einnahmemenge von natürlicher Folsäure zu den beiden Endpunkten gefunden. Schlussfolgernd wird somit ein umgedreht U-förmiger Zusammenhang zwischen der Gesamtaufnahme von Folsäure und dem Fortschreiten bzw. Rezidiv der Erkrankung vermutet. Die Studie überzeugt mit statistischer Sorgfalt und Einbezug bzw. Kontrolle vieler Störfaktoren oder möglicher Einflüsse auf das Ergebnis und einer detaillierten Ergebnisdarstellung. Hingegen ist die Ergebnisberichterung der Autoren teilweise irreführend, so beschreiben sie auch statistisch nicht bedeutsame Effekte als wichtige Ergebnisse, wodurch man hier schnell falsche Schlüsse zieht. Die anfängliche nicht Vergleichbarkeit der Gruppen in vielen Charakteristika ist teilweise bedingt durch den Zusammenhang von Ernährungsstil (erhöhte Folsäureeinnahme oder nicht) und Lebensstil. Außerdem ist kritisch anzumerken, dass die Einnahme von Folsäure nur vor der Diagnose erfasst wurde, der Einfluss der darauffolgenden Ernährung wird nicht betrachtet, wodurch nicht auszuschließen ist, dass der Effekt auch mit Ernährungsmustern nach der Diagnose in Zusammenhang stehen könnte. Auch wenn anzumerken ist, dass die meisten Vorfälle bereits in dem ersten Jahr nach Diagnosestellung auftraten. Aufgrund des Aufbaus der Studie kann keine Ursache-Wirkungsaussage getroffen werden.



Bei Tomaszewski et al. (2014) wurden rückblickend die Daten von 1153 Patienten ausgewertet, die später mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert wurden [325]. In der Studie sind Patienten, welche eine radikale Prostatektomie (73%), eine perkutane Strahlentherapie (9%) oder einer Brachytherapie (18%) erhielten. Es wurde der mögliche Einfluss von Folsäureeinnahme im Jahr vor der Diagnose auf das Fortschreiten oder Rezidiv der Krebserkrankung nach im Schnitt 34 Monaten ( $\pm 20$  Monate) untersucht. Zum Follow-Up trat bei 101 Probanden damit nur 8.76% der Stichprobe eine Progression auf. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Folsäureeinnahme ( $709 \pm 326\mu\text{g}$ ), der Folsäureaufnahme mit der Nahrung ( $442 \pm 177\mu\text{g}$ ) und der errechneten diätischen Folsäureeinnahme (Nahrungsfolsäure +  $1.7\times$  die Menge zugesetzter Folsäure [ $1058 \pm 578\mu\text{g}$ ]) und dem Rezidiv/Fortschreiten gefunden (für Kovariaten adjustiertes Ergebnis). Bei der Betrachtung des Fortschreitens zeigten sich nur Ergebnisse für Patienten, welche eine radikale Prostatektomie erhielten. Hierbei fanden die Autoren, dass Patienten mit einer niedrigen Aufnahmemenge von Folsäure mit der Nahrung im Vergleich zu Patienten mit einer hohen Aufnahmemenge ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für ein Rezidiv/Fortschreiten der Krebserkrankung zeigten (HR 2.56, 95% KI 1.23–5.29,  $p = 0.01$ ). Dieser Zusammenhang fand sich nicht für Gesamtfolsäureaufnahme oder diätische Folsäureaufnahme oder insgesamt für eine der anderen beiden Subgruppen. Methodisch ist eine wenig detaillierte Beschreibung der Rahmenbedingungen zu erwähnen. Es gibt keine klare Definition der einzelnen Ergebnisse, auch wenn biochemisches Rezidiv als Progression gewertet wird ist unklar inwiefern klinisches Rezidiv in die Ergebnisberichterung einzuordnen ist. Die Ergebnisse sind wenig generalisierbar und beruhen auf statistischen Analysen welche auf einer Progressionsrate von nur 8.76% (101 Personen von 1153) gründen, damit nur ein sehr kleiner Teil der Stichprobe. Durch die hohe Anzahl an Probanden können allerdings trotzdem Analysen durchgeführt werden. Nur bei der Analyse der Gruppen mit einer Strahlen- oder Brachytherapie reicht die Stichprobenanzahl für einzelne Analysen nicht mehr aus.

Insgesamt liefert nur die Studie von Tu et al. (2018) signifikante, generalisierbare und reliable Ergebnisse, welche darauf hindeuten, dass ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen der Gesamtfolsäureaufnahme und dem Fortschreiten und Rezidiv einer Krebserkrankung besteht [326]. Der dargestellte Zusammenhang von Nahrungsfolsäure und dem Fortschreiten verpasst knapp die Signifikanz, wohingegen die Aufnahme von zugesetzter Folsäure und Supplementen in hohem bis mittlerem Maße im Vergleich zur niedrigen Aufnahme mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko der Erkrankung assoziiert wird. Die Studie von Tomaszewski et al. (2014) liefert keine signifikanten Zusammenhänge für die Gesamtstichprobe, sondern nur innerhalb einer Subgruppenanalyse für Patienten nach einer radikalen Prostatektomie [325]. Für diese Subgruppe zeigte sich ein erhöhtes Risiko des Wiederauftretens bzw. Fortschreitens in Zusammenhang mit einer niedrigen Folsäureaufnahme.

Schlussfolgernd kann aufgrund der Evidenz der Studie von Tu et al. (2018) nur ein vager Hinweis für einen Zusammenhang getroffen werden.

#### Nebenwirkungen

Keine der in diese Empfehlung eingeschlossenen Studien macht eine Aussage zu Nebenwirkungen von Folsäure.

#### Evidenzaufarbeitung



Die Evidenzaufarbeitung zu Folsäure wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 7.3 Carnitin

7.7	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence <b>1</b>	<p>Es liegen widersprüchliche Daten aus einem Review mit Metaanalyse und zwei RCTs zur Wirksamkeit von Carnitin zur Reduktion von Fatigue bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin zur Reduktion von Fatigue gegeben werden.</p> <p>Anmerkung: Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.</p>	
	[327], [328], [329]	
	Starker Konsens	
7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Es liegen Daten aus 3 RCTs und einer Follow-up Studie zur Wirksamkeit von Carnitin zur Verbesserung der peripheren Neuropathie bei onkologischen Patienten vor. Carnitin soll nicht zur Verbesserung der peripheren taxaninduzierten Neuropathie bei diesen Patienten gegeben werden.</p>	
Level of Evidence <b>2</b>	[330], [331], [328], [329]	
	Starker Konsens	
7.9	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>2b</b>	<p>Es liegen nicht ausreichende Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Carnitin auf die Gewichtszunahme bei onkologischen Patienten mit Tumorkachexie vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin zur Gewichtszunahme bei diesen Patienten gegeben werden.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.</p>	
	[332], [333]	
	Starker Konsens	

7.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>1b</b>	<p>Es liegen widersprüchliche Daten aus 5 RCTs zur Wirksamkeit von Carnitin zur Steigerung der Physischen Aktivität/ Funktionalität/ Performance Status bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin bei onkologischen Patienten zur Steigerung der Physischen Aktivität/ Funktionalität/Performance Status gegeben werden.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.</p>	
	[334], [335], [330], [333], [328]	
	Starker Konsens	

7.11	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>2b</b>	<p>Es liegen nicht ausreichende Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Carnitin zur Steigerung der Muskelkraft/ Griffstärke bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin bei onkologischen Patienten zur Steigerung der Muskelkraft/ Griffstärke gegeben werden.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.</p>	
	[333]	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>1a</b>	<p>Es liegen Daten aus einem systematischen Review über 3 RCTs zur Wirksamkeit von Carnitin zur Steigerung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin bei onkologischen Patienten zur Steigerung der Lebensqualität gegeben werden.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.</p>	
	[327]	
	Starker Konsens	

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Carnitin auf die Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nach Leberteilentfernung bei Patienten mit Leberzellkarzinom und Gallengangskarzinom vor. Carnitin kann präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nach Leberteilentfernung mit dem Ziel der Senkung der Komplikationsraten bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[336]</a>	
	Starker Konsens	

7.14	Evidenzbasiertes Statement	neu 2023
Level of Evidence <b>2</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Frage der Wirksamkeit von Carnitin auf die Ejektionsfraktion nach Anthracyclin-Chemotherapie bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin mit dem Ziel, die Ejektionsfraktion positiv zu beeinflussen bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[337]</a>	
	Starker Konsens	

Carnitin beschreibt einen Co-faktor im Stoffwechsel und wird vom Körper selbst gebildet, weshalb es in der Regel ausreichend vorhanden ist. Es dient als intrazellulärer Energiespeicher, stabilisiert die zellulären Membranen, ist ein Radikalfänger und hat protektive Wirkung auf die Mitochondrien. Untersuchungen an Krebspatienten zeigten, dass es während einer Chemotherapie zur Abnahme des Carnitin-Spiegels kommt, weswegen die Wirkung einer zusätzlichen Gabe von Carnitin getestet wird. In Tierversuchen erwies sich Carnitin als protektiv in Hinblick auf hepatozelluläre Karzinome und die Entstehung von Hauttumoren. Aktuelle Studien untersuchen den Einfluss von Carnitin auf vielfältige Prozesse wie Fatigue (Erschöpfung/ Müdigkeit), Gewichtsverlust, Lebensqualität und medikamentös verursachte Periphere Polyneuropathie.

Als Grundlage für die Empfehlungen in dieser Leitlinie diente ein systematisches Review über den Einfluss von L-Carnitin auf Fatigue bei Krebspatienten, welches 12 Studien einschloss [\[327\]](#). Nur 5 von diesen 12 Studien waren randomisiert-kontrollierte Studien und werden deshalb in die Empfehlung einbezogen [\[334\]](#), [\[335\]](#), [\[330\]](#), [\[332\]](#), [\[333\]](#). Von diesen Studien nutzten 4 eine Placebo-Kontrollgruppe und 2 Studien verwendeten zusätzlich ein Cross-Over Design [\[334\]](#), [\[335\]](#). Die Studie von Mantovani et al. (2010) schließt keine Kontrollgruppe sein, sondern beinhaltet nur Interventionsarme [\[333\]](#). Die Dauer der Studien lag zwischen 4 Wochen und 6 Monaten mit einer täglichen Carnitingabe zwischen 2g und 4g. Zudem wurde aus den 3 qualitativ hochwertigsten dieser 5 Studien, eine Metaanalyse berechnet [\[335\]](#), [\[330\]](#), [\[332\]](#). Die aus dem Review ausgewählten 5 RCTs hatten alle Fatigue als primären Endpunkt, erhoben aber auch

weitere primäre und sekundäre Endpunkte wie Lebensqualität, BMI oder körperliche Funktionalität. Zusätzlich zu dem systematischen Review wurden 4 randomisiert-kontrollierte Einzelstudien in die vorliegende Empfehlung einbezogen [338], [339], [331], [328]. Von diesen Studien nutzten 2 eine Placebo-Kontrollgruppe [338], [328], eine Studie eine passive Kontrollgruppe [339], und eine Studie keine Kontrollgruppe, sondern nur Interventionsarme [331].

In der Aktualisierung wurden 3 randomisiert kontrollierte Studien gefunden [329], [336], [337]. Davon ist eine Studie ein Follow-up einer Studie aus dem Jahr 2013 [329], [340]. Eine Studie führt am Ende der Studie keinen direkten Gruppenvergleich durch [337].

#### Fatigue (zu Statement 7.7)

Der Einfluss von Carnitin auf die krankheitsbedingte Fatigue wurde in dem systematischen Review [327], als auch in zwei randomisiert-kontrollierten Einzelstudien untersucht [328], [329]. Die im Review eingeschlossenen Studien untersuchten Fatigue als primären Endpunkt, während die Einzelstudie von Sun et al. (2016) Fatigue als sekundären Endpunkt im Rahmen einer physischen Untersuchung erfasste [328]. In nur einer der 5 Studien im systematischen Review wurde eine Verbesserung der Fatigue durch Carnitin in der Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gefunden [334]. Bei der Studie von Cruciani et al. (2009) ist zu beachten, dass die einbezogenen Patienten ein Carnitindefizit hatten, womit diese Stichprobe nicht vergleichbar ist mit anderen Studien, bei denen Probanden kein nachgewiesenes Defizit haben [334]. Zudem nutzte die Studie ein abgewandeltes Cross-Over Design und der signifikante Unterschied zwischen Interventions- und Placebogruppe ( $p = 0.03$ ; adjustiert; FACT-An) zugunsten der Interventionsgruppe trat erst am Ende der 2. Phase der Studie auf. Nach den ersten 2 Wochen der Studie (1. Phase) wurde entblindet und auch die Kontrollgruppe erhielt für die weiteren 2 Wochen Studiendauer (2. Phase) Carnitin in der gleichen Dosis wie die ursprüngliche Interventionsgruppe. Die Autoren beschreiben in der Diskussion, dass aufgrund der besonderen Situation in der der Effekt gefunden wurde, dieser nicht als Hinweis für die positive Wirkungsweise von Carnitin auf Fatigue betrachtet werden kann. In der Studie von Cruciani et al. (2012) wurden Daten von 209 Patienten ausgewertet, trotz der hohen Stichprobenzahl konnte aber kein Gruppenunterschied gezeigt werden, da sich sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe signifikant verbesserten (IG: SMD = -1.0; 95% KI: -1.3, -0.6; KG: SMD = -1.1; 95% KI: -1.4, 0.8;  $p = \text{n.s.}$ ; FACIT-FI) [335]. Bemerkenswert ist zudem, dass über 60 Probanden aus der Studie ausschieden, da sie die Intervention verweigerten (in der Interventions- als auch Kontrollgruppe). Die Studie von Mantovani et al. (2010) zeigte nur eine signifikante Verbesserung der Fatigue (MFSI-SF) für die Gruppe, die eine Kombinationsintervention (Carnitin + MPA oder MA + Thalidomid + EPA) erhielt ( $p = 0.047$ ) [333]. Eine Gruppe, die nur Carnitin erhielt, zeigte keinerlei Verbesserung. Es zeigte sich sogar ein signifikanter Unterschied für die Veränderung über die Zeit zwischen der Carnitin-Einzelintervention und der Kombinationsintervention ( $p = 0.004$ ), zugunsten der Kombinationsintervention. Die Studie schloss neben den zwei Interventionsgruppen mit Carnitin, noch 3 weitere Arme ein, welche die zusätzlichen Präparate aus der Kombinationsinterventionsgruppe einzeln erhielten – die Daten zu diesen Gruppen werden in dem systematischen Review allerdings nicht weiter berücksichtigt. Die Studien von Kraft et al. (2012) [332] und Hershman et al. (2013) [330], zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen und/ oder Zeitpunkten (BFI, FACIT). Kraft et al. (2012) verzeichnete im Laufe der Studie eine hohe Ausfallrate für seine Probanden, wodurch zum Studienende nur noch 16 Probanden teilnahmen [332]. Dies ist auf das hohe Sterberisiko und andere

krankheitsbedingte Symptome der Stichprobe mit Stadium 4 Pankreaskrebs zurückführbar. Die Studie von Hershman et al. (2013) zählt mit 6 Monaten zu den am längsten durchgeführten und mit 409 Brustkrebspatientinnen auch zu den größten Studien im Review [330]. In der noch nicht in das Review eingeschlossenen 2-Jahres-Follow-up-Studie von Hershman et al. (2018) zeigten sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Fatigue [329].

Die Einzelstudie von Sun et al. (2016) zeigte hingegen eine signifikante Verbesserung der Fatigue in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 8 Wochen (IG:33,7%, KG:18,5% Verbesserung;  $p = 0.014$ ) und 12 Wochen (IG: 41,1%, KG: 25%;  $p = 0.015$ ) [328]. Auch der Unterschied zwischen den Veränderungen der beiden Gruppen wurde signifikant ( $p = 0.0135$ ). Bei dieser Studie ist allerdings kritisch anzumerken, dass wenig Informationen über die Stichprobe gegeben werden, weshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Gruppen sich bereits zum Studienanfang in einigen Merkmalen unterschieden. Der Unterschied in der Fatigue wurde zudem nur für die Per-Protocol Analyse signifikant, nicht jedoch für die Full Set-Analyse, auch wenn der Drop-Out mit 36 von 239 Probanden vertretbar gering war.

Die Autoren des systematischen Reviews [327], insbesondere bestärkt durch die durchgeführte Metaanalyse vertreten die Einschätzung, dass Carnitin keinen Einfluss auf Fatigue nimmt. Allerdings ist hier kritisch anzumerken, dass sie nur 3 Studien in diese Metaanalyse eingeschlossen haben, wodurch die Aussagekraft gering ist. Gleichzeitig ist eine sehr große und qualitativ hochwertige Studie von Hershman et al. (2013) eingeschlossen worden, deren Ergebnisse als vertrauenswürdig betrachtet werden können [330]. Der einzig signifikante Gruppenunterschied, welcher im Review berichtet wird, ist aufgrund der simultanen Entblindung in der Studie als kritisch zu betrachten [334]. Die Autoren des Reviews berichten am Ende, dass die meisten eingeschlossenen Studien mit geringer methodischer Qualität bzw. einem hohen Bias Risiko einen Effekt von Carnitin zeigen konnten (diese wurden aus dieser Empfehlung ausgeschlossen), während qualitativ hochwertige Studien, mit geringem Bias den Effekt nicht zeigen konnten. Bezüglich der Einzelstudien zeigt nur die Studie von Sun et al. (2016) einen Effekt von Carnitin, auch im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe [328]. Es ist anzumerken, dass die Probanden in dieser Studie alle unter peripherer Neuropathie litten und die Studienergebnisse zeigen eine Verbesserung der Neurotoxizität, welche einen Einfluss auf Fatigue haben kann. Zudem wird Fatigue über eine nicht näher beschriebene physische Untersuchung erhoben. Dadurch ist die Art der Messung schwer nachvollziehbar und möglicherweise nicht objektiv.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz kann nicht eindeutig von einer Wirkungsweise von Carnitin auf Fatigue ausgegangen werden.

#### Periphere Neuropathie (zu Empfehlung 7.8)

Periphere Neuropathie ist eine Schädigung der peripheren Nerven, welche als Nebenwirkung bei einigen Krebsmedikamenten und Chemotherapien auftreten kann. Sie umfasst verschiedene Syndrome, die in unterschiedlicher Ausprägung durch sensorische Beeinträchtigung, Schmerz, Muskelschwäche und -atrophie, abgeschwächte Muskeleigenreflexe und vasomotorische Symptome, allein oder in Kombination, charakterisiert sind. Es gibt bisher keine gängigen Medikamente zur Behandlung von peripherer Neuropathie. Aktuell werden auch Nahrungsergänzungsmittel wie L-Carnitin als mögliche Behandlungsmethoden bzw. als Möglichkeit zur Reduzierung/ Verzögerung der Medikamentenverursachten peripheren Neuropathie und den damit verbundenen Symptomen untersucht.

Die Empfehlung für die Leitlinie basiert auf 3 kontrolliert-randomisierten Studien und einer Follow-up Studie (Einzelstudien: [331], [328], [329]; aus dem Review von Marx et al., 2017 [327]; Hershman et al., 2013 [330]). Die Studie von Mondal et al. (2014) zeigt keine Verbesserung der Symptome der peripheren Neuropathie bzw. konnte keinen Vorteil zu anderen Präparaten zeigen [331]. In der Studie von Sun et al. (2016) wurde eine Verbesserung der Neurotoxizität gefunden [328], wohingegen Hershman et al. (2013) eine Verschlechterung bzw. eine erhöhte periphere Neuropathie durch Carnitingabe finden konnten [330].

Mondal et al. (2014) untersuchten den Einfluss von Carnitin auf die einzelnen Komponenten der peripheren Neuropathie (Sensorik, Motorik und Schmerz) [331]. In dieser 4-armigen Studie mit insgesamt 90 ausgewerteten Patientendaten, wurden den Gruppen entweder zusätzlich zur Chemotherapie Vitamin B12 Methylcobalamin, Vitamin E, Acetyl-L-Carnitin (ALC) oder Glutamin für 6 Zyklen der Chemotherapie verabreicht. Die Ergebnisse zeigen sensorische und motorische Verbesserung und eine schmerzlindernde Wirkung bei der Einnahme von Vitamin B12 Methylcobalamin und Vitamin E, mit signifikanter Überlegenheit zu ALC und Glutamin (Sensorisch: B12 vs. ALC  $p = 0.002$ , Vitamin E vs. ALC  $p = 0.013$ , B12 vs. Glutamin  $p = 0.001$ , Vitamin E vs. Glutamin  $p < 0.001$ ; Motorisch: B12 vs. ALC  $p < 0.001$ , Vitamin E vs. ALC  $p < 0.001$ , B12 vs. Glutamin  $p < 0.001$ , Vitamin E vs. Glutamin  $p < 0.001$ ; Schmerz: B12 vs. ALC  $p < 0.001$ , Vitamin E vs. ALC  $p < 0.001$ , B12 vs. Glutamin  $p < 0.001$ , Vitamin E vs. Glutamin  $p < 0.001$ ). Leider zeigt diese Studie einige methodische Mängel. So ist ein sehr hoher Drop-Out von 70 Patienten zu verzeichnen, welcher nicht eingehend beschrieben wird. Auch die Analyse ist wenig durchsichtig. Im Gegensatz zu Mondal et al. (2014) wurde in der Studie von Sun et al. (2016) eine Verbesserung der Neurotoxizität um ein Grad mit den Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute (NCI-CTC) gefunden und dies nach nur 4 Wochen Intervention mit 3g ALC täglich im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe (IG: Interventionsgruppe, PKG: Placebo-Kontrollgruppe; IG:26,6%, PKG:13,8% Verbesserung;  $p = 0.016$ ), ebenso nach 8 Wochen Intervention (IG:50,5%, PKG:24,1% Verbesserung; KI. 14.1-38.5%;  $p < 0.001$ ) und 12 Wochen nach Beginn der Studie bzw. 4 Wochen nach Beendigung der Intervention (IG:57,8%, PKG:39,7% Verbesserung;  $p = 0.007$ ) [328]. Zusätzlich wurde der Unterschied zwischen der Veränderung über die Zeit zwischen den beiden Gruppen signifikant ( $p < 0.05$ ). Die Studie umfasste 239 Patienten, wovon 225 in die Analyse gingen. Kritisch anzumerken ist, dass es kaum Beschreibungen der Stichprobe gibt und keine Angabe der Gründe für Drop-Outs/Attrition. Obwohl die Ergebnisse vielversprechend sind, ist die Studie schwer nachvollziehbar. Im Gegensatz dazu zeigte Hershman et al. (2013) einen negativen Einfluss von Carnitin [330]. Die Studie umfasste 409 Brustkrebspatientinnen und untersuchte den Einfluss von Carnitin auf eine durch Taxane-basierte-Chemotherapie verursachte periphere Neuropathie. Die Studie lief für 6 Monate und zeigte nach 12 Wochen noch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen (Interventionsgruppe: -5,2 Punkte vs. Kontrollgruppe: -4,5 Punkte auf der Neurotoxicity (NTX) FACT-Skala [höhere Abnahme steht für mehr Symptome]). Nach 6 Monaten allerdings, zeigt sich ein Gruppenunterschied für die Höhe der Toxizität zugunsten der Kontrollgruppe (IG: -5,3 Punkte vs. KG: -3,6 Punkte; MD = 1,8; 95% KI: -3.2, -0.4);  $p = 0.01$ ). Aus den Ergebnissen wird deutlich, dass die IG sich von 12 Wochen zu 24 Wochen nicht weiter verschlechtert, die KG sich allerdings wieder bessert und dadurch der Unterschied signifikant wird. Die körperliche Funktionalität unterscheidet sich ebenfalls nach 6 Monaten, mit besseren Werten für die Kontrollgruppe (Differenz IG und KG = 3,5 Punkte; 95% KI, -6.5, -0.4);  $p = 0.03$ ). Beide Gruppen hatten sich nach 12 Wochen zunächst gleich stark körperlich verschlechtert, aus der Berichterstattung zu Woche 24 wird allerdings nicht klar, wodurch der

signifikante Unterschied entsteht. Damit ist dieses Ergebnis nicht vollständig interpretierbar. Die Studie zeigt zudem eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die IG sich nach 24 Wochen auf der NTX Skala um mehr als 5 Punkte zu verschlechtern, was laut Autoren als klinisch relevant einzustufen ist. Hierbei ist zusätzlich zu beachten, dass die NTX mit einem Selbstberichtfragebogen erhoben wurde.

In einer Follow-Up Studie werden die Daten dieser Patienten nach 2 Jahren erneut analysiert und berichtet [329]. Die Follow-up Daten über diese Zeit zeigen weiterhin stärkere Symptomen in der Carnitingruppe (niedrigere Werte im NTX; mittlere Differenz -1.39 Punkte, 95% KI = -2.48, -0.30; p=0.01), mit besonders großen Unterschieden zu Woche 24 (-1.68, 95% KI = -3.02, -0.33), 36 (-1.37, 95% KI = -2.69, -0.04) und 52 (-1.83, 95% KI = -3.35, -0.32). Jedoch zeigen sich nach 104 Wochen (etwa 2 Jahre) keine Unterschiede mehr. Allerdings zeigen zu diesem Zeitpunkt 39.5% in der Carnitingruppe und 34.4% in der Kontrollgruppe eine 5-Punkte Senkung bezüglich Neuropathie mit der FACT-Taxane Skala (10%) im vgl. zur Baseline, was von den Autoren als klinisch signifikant angesehen wird. Auf den funktionalen Skalen des FACT-TOI zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Studie ist methodisch gut durchgeführt und zeigt nur wenige Schwächen. So wurde keine Intent-To-Treat Analyse durchgeführt (nach 2 Jahren Drop-Out Interventions- und Kontrollgruppe je n=41) und im Endpunkt Neuropathie wurde nicht zwischen sensorischer, motorischer oder autonomer Neuropathie differenziert. Sie zeichnet sich insgesamt durch eine große Stichprobe und eine detaillierte sowie klare Berichtsqualität aus.

Insgesamt liefern diese Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse. Mondal et al. (2014) finden einen positiven Effekt zugunsten anderer Präparate [331]. Die Studie von Sun et al. (2016) zeigt eine Verbesserung der Neurotoxizität bei Patienten mit peripherer Neuropathie, geht aber nicht auf die Verbesserung einzelner Symptome ein [328]. Einzig die Studie von Hershman et al. (2013) und deren Follow-up zeigen einen möglichen schädlichen Effekt von Carnitin [330].

Insgesamt kann aufgrund der Evidenz nicht von einer positiven Wirksamkeit ausgegangen werden, die Studien zeigen hingegen ein mögliches Gefährdungspotential.

#### Erektile Dysfunktion

Da zu diesem Endpunkt keine sichere Aussage getroffen werden kann, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

Bezüglich der Besserung erektiler Dysfunktion (aufgrund einer bilateral nervenschonenden radikalen Prostataoperation bei Patienten mit Prostatakarzinom) konnte bei der Recherche zu Carnitin eine randomisiert-kontrollierte Studie ausgemacht werden. Die Studie von Cavallini et al. (2005) umfasste 3 Arme mit 29 bis 35 Patienten pro Arm [338]. Die Wirkung von Acetyl-L-Carnitin (ALC) und Propionyl-L-Carnitin (PLC) wurde mit der Einnahme eines Placebos verglichen. Diese beiden Gruppen hatten zusätzlich die Möglichkeit bei Bedarf Sildenafil zu erhalten. Zusätzlich wurde eine Placebo-Kontrollgruppe eingeschlossen, welche kein zusätzliches Sildenafil erhielt. Allerdings ist anzumerken, dass trotz den angegebenen optionalen 100mg Sildenafil in den ersten beiden Gruppen, die genaue Menge der tatsächlichen Einnahme unzureichend beschrieben wird. Die Ergebnisse mit dem *International Index of Erectile Function* zeigen eine Verbesserung der erektilen Funktion für die Carnitin-Gruppe erhielt mit Überlegenheit zur Placebogruppe welche wiederum der Placebo-



Kontrollgruppe überlegen war (Mittelwert (SD) = 27,3 (4,6) > 21,7 (6,8) > 11,7 (3,7);  $p = \text{KA}$ ). Auch zeigten diese Probanden bessere Werte für die Zufriedenheit mit der sexuellen Aktivität, dem Orgasmus und dem generellen sexuellen Wohlbefinden gegenüber der Placebogruppe, welche wiederum bessere Werte zeigte als die Placebo-Kontrollgruppe (Mittelwert(SD) = Zufriedenheit: 8,9 (4,7) > 4,8 (2,5) > 3,1 (0,6); Orgasmus (8,8 (2,6) > 5,9 (2,9) > 3,0 (0,6)); sexuelles Wohlbefinden (8,6 (2,0) > 5,4 (2,7) > 2,8 (0,7);  $p = \text{KA}$ ). Per semi-strukturiertem Interview vor der Therapie und 4 Monate danach wurde noch einmal exklusiv die Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion erhoben, hierbei zeigte sich eine höhere Zufriedenheit in der Carnitin-Gruppe (87,5%) im Vergleich zur Placebogruppe (51,3%;  $p < 0.05$ ) und in beiden Gruppen im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe (6,8%;  $p < 0.01$ ). Alle berichteten Nebenwirkungen (vorwiegend abdominale Schmerzen, Kopfschmerzen und Rötungen) wurden laut Autoren von Sildenafil verursacht. Die Carnitin-Gruppe und die Placebogruppe zeigten deutlich mehr Nebenwirkungen als die Placebo-Kontrollgruppe ( $p < 0.01$ ). Die Studie hat methodisch gute Eigenschaften, so war das Design doppelt verblindet angedacht, die Gruppen randomisiert und gemacht, es wurde eine aktive und eine passive Placebo-Kontrollgruppe verwendet und die Einnahme der Präparate wurde kontrolliert. Auch wenn die statistische Darstellung der Ergebnisse etwas ausführlicher sein könnte, sind die Ergebnisse aus methodischer Sichtweise vertrauenswürdig.

Die Studie von Cavallini et al. (2005) zeigt methodisch hochwertig einen positiven Einfluss von Carnitin, mit Überlegenheit zur einzelnen Einnahme von Sildenafil oder einem Placebo [338]. Allerdings ist die fehlende Mengenangabe von Sildenafil als Einschränkung in der Interpretation der Ergebnisse anzumerken, zudem ist davon auszugehen, dass den Probanden in der Placebo-Kontrollgruppe ihre Zuordnung aufgrund der fehlenden zusätzlichen Gabe von Sildenafil und den damit verbundenen Nebenwirkungen bewusst war.

#### Ernährungsstatus und Appetit (zu Statement 7.9)

Mangelernährung und Untergewicht sind häufige Begleiterscheinungen bei einer Krebserkrankung. Zwei aus den ausgewählten 5 Studien aus dem systematischen Review untersuchten den Einfluss von Carnitin auf den BMI von Patienten als Endpunkt [332], [333]. Gemessen wurde der BMI in der Studie von Kraft et al. (2012) mit dem BIA, dabei wird sowohl Körperfettanteil als auch Muskelmasse einbezogen [332]. Mantovani et al. (2010) nutzten die Bioimpedanzanalyse (BIA), Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) und CT zu L3 zur Identifikation von Muskel- und Fettgewebe [333]. Hierbei zeigen beide Studien unterschiedliche Effekte. Kraft et al. (2012) gaben den Patienten in der Interventionsgruppe 4g Carnitin täglich über 3 Monate. Die Vergleichsgruppe erhielt ein Placebo über denselben Zeitraum [332]. Die Studie hatte einen hohen Drop-Out von über 50% zu verzeichnen, welcher allerdings über beide Gruppen gleichverteilt ist und durch die hohe Mortalitätsrate bei Pankreaskarzinomen bedingt ist. Die Autoren fanden bei der Messung mit dem BIA einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der Interventionsgruppe ( $p < 0.018$ ). Wichtig anzumerken ist, dass der höhere BMI in der Interventionsgruppe und damit das höhere Gewicht einzig durch eine Erhöhung des Körperfettanteils charakterisiert waren. In der Studie von Mantovani et al. (2010) nahmen über 300 Patienten teil und sie umfasste insgesamt 5 Arme [333]. Der Einfachheit halber betrachtete das Review nur 2 dieser Arme. Eine Gruppe erhielt L-Carnitin allein, während eine andere Gruppe eine Kombinationsintervention (Carnitin + MPA oder MA + Thalidomid) über einen Gesamtzeitraum von 4 Monaten erhielt. Sowohl die Erfassung mit dem DEXA als auch mit dem CT zeigte eine signifikante Erhöhung des LBM in der Gruppe mit der Kombinationsintervention ( $p = 0.0148$ ;  $p = 0.001$ ), allerdings zeigte sich keine

Veränderung für die Erhebung mit dem BIA. Zusätzlich konnte für die Erhebung mit dem DEXA ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Kombinationsinterventionsgruppe gezeigt werden ( $p < 0.001$ ). Anzumerken ist, dass die Autoren im Gegensatz zu Kraft et al. (2012) [332] eine Erhöhung der fettfreien Körpermaße feststellen konnten. Mantovani et al. (2010) erfassten zusätzlich den Appetit der Patienten als Endpunkt und konnten zeigen, dass sich dieser über den Studienzeitraum signifikant in der Kombinationsinterventionsgruppe verbesserte ( $p = 0.00037$ ) [333]. Diese Studie wurde von den Autoren des Reviews mit einem moderaten Bias-Risiko bewertet. Durch die Verbesserung der Werte in der Kombinationsinterventionsgruppe ist nicht eindeutig feststellbar, welches Präparat den größten Nutzen gezeigt hat. Das Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe erschwert zudem die Interpretation der Größe des Effekts für die Gruppe mit der Kombinationsintervention. Das größte Problem der Studie ist allerdings, dass die Erhebung mittels DEXA, welche den signifikanten Gruppenunterschied zeigte, nur an 144 der 332 Patienten durchgeführt wurde – also nur ein Bruchteil der Gesamtstichprobe. Es ist unklar wie diese 144 Patienten auf die Gruppen verteilt waren und warum nicht alle Patienten mit dem DEXA erhoben wurden. Auch wenn der DEXA als verlässlicheres Messinstrument im Vergleich zum BIA zählt, ist die Ergebnisinterpretation durch die selektive Stichprobe stark eingeschränkt.

Insgesamt ist die Evidenzlage nicht eindeutig. Vor allem da eine Gewichtszunahme wie in der Studie von Kraft et al. (2012) allein durch einen höheren Fettanteil weniger erstrebenswert ist, als eine Zunahme des Muskelanteils [332]. Der Gruppenunterschied in der Studie von Mantovani et al. (2010) ist nicht eindeutig nachvollziehbar, da nur eine Subgruppe der Gesamtstichprobe für die Messung eingeschlossen wurde [333]. Die Studie gibt keine Informationen für diese Subgruppe und keinen Nachweis, dass diese Subgruppen noch vergleichbar sind. Aufgrund des Nachweises der Wirkung einer Kombinationsintervention kann auch keine Wirkungsweise von Carnitin allein betrachtet werden. Die vorliegenden Studien geben eine Tendenz zur positiven Wirkung von Carnitin, eine eindeutige Wirksamkeit kann allerdings nicht geschlussfolgert werden.

#### Physische Aktivität/ Funktionalität/Performance Status und Muskelkraft/ Griffstärke (zu Statement 7.10 & 7.11), Lebensqualität (zu Statement 7.12)

Insgesamt 3 RCTs aus dem systematischen Review von Marx et al. (2017) [327] erfassten Lebensqualität bei Krebspatienten [334], [332], [333]. Hierbei erfasste Kraft et al. (2012) die Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30 (global health status sub-group) bei Pankreaskarzinompatienten im Stadium 4 (N ausgewertet = 26) [332]. Die Autoren fanden nach 6 Wochen einen Gruppenunterschied zugunsten der Interventionsgruppe, welche täglich 4g Carnitin erhielten, auf der Subskala *Kognitive Funktion* ( $p < 0.034$ ) und einen Gruppenunterschied nach 3 Monaten für die Subskala *globaler Gesundheitsstatus* ( $p < 0.041$ ) zugunsten der Interventionsgruppe. In der Studie von Cruciani et al. (2009) fand sich ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Interventionsgruppe [334]. Diese erhielt nur 2g Carnitin täglich über 4 Wochen und der Unterschied zur Placebo-Kontrollgruppe zeigte sich nur für die Subskala *Funktion* ( $p = 0.002$ ; adjustiert). Der Unterschied entstand durch eine Verschlechterung der KG und Gleichbleiben der Werte für die IG und ist möglicherweise von dem bestehenden Carnitindefizit der Stichprobe beeinflusst, wodurch sie einen Sonderfall zu anderen Studien ohne nachgewiesenes Defizit darstellt. Die Autoren erhoben die Lebensqualität der Patienten auch auf den Skalen *physisch*, *sozial/Familie* und *emotional*. Auf diesen Skalen zeigte sich allerdings kein Unterschied. Mantovani et al. (2010) nutzten ebenfalls den EORTC-QLQ-C30 und

zusätzlich den EQ-5Dindex sowie die EQ-5D visual analogue scale (EQ-5D VAS) zur Erfassung der Lebensqualität, konnten aber keine signifikante Veränderung innerhalb der Gruppen über 4 Monate feststellen [333]. Die Autoren führten keinen Gruppenvergleich zwischen der Interventionsgruppe (4g Carnitin täglich) und der Kombinationsinterventionsgruppe (Carnitin + MPA oder MA + Thalidomid) durch.

Insgesamt sind die Ergebnisse gemischt und die methodisch hochwertigen Studien finden nur eine bessere Lebensqualität durch den Einfluss von Carnitin auf einzelnen Subskalen der Erhebungsinstrumente. So zeigt die Studie von Cruciani et al. (2009) nur einen Effekt auf einer von 4 Sub-Skalen [334]. Die groß aufgezogene Studie von Mantovani et al. (2010) mit über 300 Patienten zeigte keine Veränderungen innerhalb der Interventionsgruppen und hat keine statistischen Gruppenvergleiche durchgeführt [333]. Die Studie von Kraft et al. (2012) zeigt Ergebnisse, welche insbesondere in Anbetracht der eingeschlossenen Probanden, welche sich in einem fortgeschrittenen Krebsstadium befinden, bemerkenswert sind [332]. Allerdings weist sich insbesondere diese Studie durch eine wenig detaillierte und wirre Bericht- und Ergebniserstattung aus. Wodurch das statistische Vorgehen nicht vollständig nachvollzogen werden kann und im Besonderen die Ergebnisse der eingesetzten Fragebögen nicht ausreichend berichtet werden.

Die Wirkungsweise von Carnitin auf die Lebensqualität ist aufgrund der aktuellen Studienlage nicht abschätzbar, da die Studien im Design sehr heterogen sind und teilweise statistische und/oder methodische Mängel aufzeigen.

Die Physische Funktionalität bzw. der Performance Status wurde in den vorliegenden 5 Studien mit verschiedenen Instrumenten erhoben. Zwei Studien nutzten den Karnofsky Performance Status mit einem Scoring von 0 bis 100 [334], [328].

Cruciani et al. (2012) [335], und Mantovani et al. (2010) [333] nutzten den ECOG. Hershman et al. (2013) [330] hingegen nutzten den FACT-Taxane Trial Outcome Index.

Vier von fünf Studien finden eine Verbesserung der physischen Aktivität für Patienten, die Carnitin erhielten. Cruciani et al. (2009) fanden einen signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Placebo-Kontrollgruppe nach 4 Wochen ( $p = 0.002$ ; adjustiert) mit einer Verbesserung der Interventionsgruppe um im Mittel 6 Punkte ( $M = 64.2 \pm 9.0$ ) und einer Verschlechterung der Placebo-Kontrollgruppe um im Mittel 7 Punkte ( $M = 50.0 \pm 15.5$ ) [334]. Auch Sun et al. (2016) fanden einen signifikanten Unterschied, mit häufigeren Verbesserungen in der Interventionsgruppe nach 8 Wochen (29.3%) im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe (13%;  $p < 0.022$ ) [328]. Leider werden von den Autoren keine genauen Daten mehr zu diesem Zeitpunkt gegeben. Hierbei ist zu beachten, dass die Patienten in der Studie von Cruciani et al. (2009) [334], an einem Carnitindefizit und die Patienten in der Studie von Sun et al. (2016) [328], an peripherer Neuropathie litten. Mantovani et al. (2010) fanden eine Verbesserung in beiden Gruppen ( $p \leq 0.001$ ), in dieser Studie erhielten sowohl die Interventionsgruppe als auch die hier betrachtete Vergleichsgruppe Carnitin über 4 Monate (Carnitin allein, oder in Kombination mit MPA oder MA + Thalidomid + EPA) [333]. Die Patienten in dieser Stichprobe litten unter tumorbedingter Anorexie. Zu guter Letzt konnte auch die die groß aufgezogene Studie von Hershman et al. (2013) mithilfe des FACT nach 6 Monaten einen Unterschied von 3,5 Punkten zwischen der Interventionsgruppe und der Placebo-Kontrollgruppe finden ( $p = 0.03$ ) [330]. Der funktionale Status beider Gruppen wurde laut Protokoll schon nach 12 Wochen erhoben, das Review gibt aber keine genauen Daten zu diesem Zeitpunkt und auch in der Studie selbst fehlen einige zeitliche Daten. Einzig die Studie von Cruciani et al. (2012) konnte keinen Effekt von

Carnitin auf die physische Funktionalität zwischen den Gruppen oder Zeitpunkten zeigen [335]. Im Gegenteil, die Ergebnisse zeigten eine Tendenz für eine höhere Verbesserung in der Kontrollgruppe (64%) im Vergleich zur Interventionsgruppe (18%) nach 8 Wochen, der Unterschied zwischen den Gruppen wurde aber nicht signifikant. Hierbei ist das besondere Cross-Over Design zu beachten, die IG erhielt 8 Wochen Carnitin, während die KG dies erst nach und dann für 4 Wochen erhielt. Die sehr überraschende bessere Tendenz der KG könnte mit diesem Design zusammenhängen.

Die vorliegende Studienlage weist insgesamt auf eine Wirksamkeit von Carnitin hin, allerdings ist zu beachten, dass die Patienten in den vorliegenden Studien sich durch einige Besonderheiten auszeichnen, wodurch die Effekte nicht auf alle Stichproben generalisiert werden können. Diese Besonderheiten der Stichproben sollten in der Interpretation berücksichtigt werden.

Die Muskelkraft wurde über die Griffstärke bei Mantovani et al. (2010) erfasst [333]. Diese wurde nach 4 Monaten zwischen der Interventionsgruppe (Carnitin) und einer Kombinationsinterventionsgruppe verglichen (MPA oder MA + Thalidomid + Carnitin). Ein Gruppenvergleich wurde nicht durchgeführt. Da Griffstärke nur als sekundärer Endpunkt erhoben wurde, ist die Berichterstattung in der Studie dementsprechend kurz und beschränkt sich auf einen Satz und keine Zusatzinformationen.

#### Depressivität

Die depressive Stimmung nach 4 Wochen Carnitin-Intervention wurde mithilfe der Centre for *Epidemiologic Studies Depression Scale* bei über 300 Patienten von Cruciani et al. (2012) erfasst [335]. Es zeigte sich dabei kein Unterschied zur Placebo-Kontrollgruppe ( $p = 0.093$ ).

#### Verlängerung der Überlebenszeit bzw. progressionsfreiem Leben

Insgesamt 2 Studien aus dem Review von Marx et al. (2017) [327], erfassten Progression Free Survival und/ oder Overall Survival als Endpunkt [332], [333]. Keine der Studien findet einen Unterschied zwischen den Interventions- und den Kontrollgruppen und damit einen Einfluss von Carnitin auf die Überlebenszeiten von Krebspatienten.

Kraft et al. (2012) zeigten zwar eine tendenzielle Verlängerung des Überlebens, der Unterschied wird allerdings nicht signifikant (IG: Median  $519 \pm 50$  Tage vs. KG: Median  $399 \pm 43$  Tage) [332]. Das Hauptaugenmerk der Studie lag auf der Erhöhung des Gewichts der Patienten, welches nachgewiesen wurde. Mantovani et al. (2010) geben in ihrer Studie an, dass kein reliabler Vergleich zwischen den Armen bezüglich der Überlebensraten gemacht werden kann, da nicht alle Patienten ihre Chemotherapie gleichzeitig begonnen haben und sie damit nicht vergleichbar wären [333]. Dennoch machen sie einen groben Gruppentest, welcher keine Unterschiede zwischen der Einzel-Carnitin-Gruppe und der Kombinationsinterventionsgruppe bezüglich Überlebenszeitraten oder Progression Free Survival zeigt.

Insgesamt spricht die Evidenzlage nicht für eine Wirksamkeit von Carnitin auf die Überlebensraten und Progression Free Survival. Die Studienlage ist allerdings sehr heterogen.

### Komplikationen nach Operation

Die Studie von Koyama et al. (2017) schloss 16 Patienten nach einer Operation für Magen- oder kolokteralem Karzinom ein, welche eine periphere parentale Ernährung erhielten [339]. Die eine Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich Carnitin für 4 Tage. Gemessen wurden die Komplikationen 1-7 Tage nach der Operation. Es konnten zwischen den Gruppen keine Unterschiede in der Anzahl der Komplikationen (in beiden Gruppen jeweils bei 2 Patienten;  $p = 0.715$ ) oder der Art der Komplikation gefunden werden ( $p > 0.05$ ).

### Leberfunktion nach Hepatektomie (zu Empfehlung 7.13)

In der Studie von Okabayashi et al. (2020) wurden 202 Patienten (Leberzellkarzinom und Gallengangskarzinom) eingeschlossen, die einer Hepatektomie unterzogen wurden [336]. Komorbiditäten der Patienten waren Hepatitis B ( $n=73$ ), Hepatitis C ( $n=104$ ), Alkohol ( $n=95$ ) und nichtalkoholische Steatohepatitis ( $n=24$ ). Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert, wovon die Interventionsgruppe (IG) über 2 Wochen Carnitin (30mg/kg Körpergewicht) und die Kontrollgruppe (KG) keine zusätzliche Maßnahme erhielt. Nach der OP zeigte sich ein leicht kürzerer Krankenhausaufenthalt in der IG im Vergleich zur KG (Median in KG 12 Tage (Range: 5-144 Tage) und 10 Tage in KG (Range: 7-157 Tage),  $p=0.048$ ). In Hinsicht auf postoperative Morbidität/Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation, posthepatisches Leberversagen, 50-50 Kriterium, allg. Komplikationen) konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Autoren geben wenig Informationen über den Ablauf der Studie, sowie die Methodik - so gibt es keine Informationen zur Randomisierung oder den genauen Ablauf der Intervention.

### Ejektionsfraktion nach Anthracyclin-Chemotherapie (zu Statement 7.14)

Die Studie von Zalut et al. (2020) wertete Daten von 83 Patienten aus (Brustkrebs, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom) [337]. Randomisiert in 3 Gruppen, erhielt die erste Interventionsgruppe (IG1) zusätzlich zu der Anthracyclin-Chemotherapie Carnitin (3g ein Tag vor Chemotherapie Zyklus und 1g/Tag an den 21 darauffolgenden Tagen), die zweite Interventionsgruppe (IG2) erhielt zusätzlich Silymarin (Silymarin Kapseln 140mg täglich während Chemotherapie Zyklus) und die Kontrollgruppe (KG) erhielt keine zusätzlichen Maßnahmen. Nach 6 Monaten Chemotherapie wurde die Ejektionsfraktion gemessen. Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung in der KG ( $p = 0.00$ ), eine signifikante Verbesserung in der IG1 ( $p = 0.002$ ) und keine Änderung in der IG2 ( $p = 0.817$ ). Am Ende der Studie wurden keine direkten Vergleiche zwischen den Gruppen durchgeführt. Die Studie gibt wenig Informationen über die Methodik und den Ablauf. Des Weiteren ist das Consort Diagramm uneindeutig, vor allem in Hinsicht auf den Zeitpunkt der Randomisierung, wodurch die Zuteilung der Gruppen nicht genau nachvollzogen werden kann.

### Nebenwirkungen von Carnitin

In den Studien finden sich Nebenwirkungen, welche mit Carnitin in Verbindung gebracht werden [334], oder in denen Carnitin einen negativen Einfluss nimmt [330]. Cavallini et al. (2005) untersuchte Probanden nach einer BNSRRP aufgrund eines Prostatakarzinoms [338]. Die verzeichneten Nebenwirkungen werden von den Autoren dem Medikament Sildenafil zugeordnet. In der Studie werden allerdings keine genauen Informationen zur Menge des eingenommenen Sildenafils geliefert. In der Studie von Sun et al. (2016) wird der Einfluss von Carnitin auf Nebenwirkungen der Chemotherapie

untersucht und mögliche Nebenwirkungen mit dem CRF erfasst [328]. Hierbei zeigen sich keine Gruppenunterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe für Nebenwirkungen (19,5% vs. 15,3%;  $p > 0.3903$ ), weshalb davon ausgegangen wird, dass diese nicht vom L-Carnitin ausgelöst werden. Es wird erwähnt, dass keine der schwerwiegenden Nebenwirkungen von L-Carnitin ausgelöst wurde, allerdings hat ein Proband die Studie verlassen, da er Nebenwirkungen erlebte, welche dem L-Carnitin zugeordnet werden können. Leider wird diese Nebenwirkung nicht genauer benannt. In Anbetracht der 239 Teilnehmer (Interventionsgruppe 109, Placebo 116) ist die Anzahl der Nebenwirkungen vergleichsweise gering. Auch in der Studie von Kraft et al. (2012) wurden die Nebenwirkungen (vorwiegend Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) der Chemotherapie zugeordnet [332]. Die Autoren geben keinen konkreten p-Wert an, beschreiben aber, dass es keine Unterschiede zwischen dem Carnitinarm (4g täglich) und dem Placeboarm gefunden wurden. Es ist bei der Studie von Mantovani et al. (2010) trotz fehlenden signifikanten Gruppenunterschieds erwähnenswert, dass in dieser 5-armigen Studie nur in 2 Armen Grad 3 und 4 Nebenwirkungen auftraten (erhoben mit CTCAE). Dies waren die Arme die entweder nur Carnitin (2x 2g täglich) oder ein Kombinationspräparat, welches Carnitin enthielt über 4 Monate, bekamen. Es zeigten sich dabei in beiden Armen je 2 Fälle von Diarrhöe Grad 3/4. Insgesamt nahmen 332 Probanden an der Studie teil (je 88 in beiden Armen).

In der Studie von Cruciani et al. (2009) nahmen 29 Probanden teil, davon nahmen 17 Probanden für 2 Wochen täglich 2g L-Carnitin und die Kontrollgruppe ein Placebo, woraufhin für weitere 2 Wochen auch die Kontrollgruppe L-Carnitin erhielt [334]. Die Autoren berichten, dass die Probanden bei jedem Kontakt mit dem Studienpersonal nach Nebenwirkungen gefragt wurden. Es gab einen Fall von Verstopfung und einen Fall von Diarrhöe, welche in Verbindung mit Carnitin gebracht werden. Alle weiteren Nebenwirkungen oder Probleme werden dem Fortschreiten der Krankheit oder anderen Medikamenten zugeschrieben.

Die Studie von Hershman et al. (2013) stellt einen Sonderfall in Bezug auf Nebenwirkungen da. So zeigten sich zwar grundsätzlich nur ein Fall von Erbrechen Grad 3 in der Interventionsgruppe (3g Carnitin täglich über 6 Monate, NW erhoben mit CTCAE) und ein Fall von Grad 3 Schlafstörungen in der Kontrollgruppe, aber das wirklich Bemerkenswerte ist der Einfluss von Carnitin auf die periphere Neuropathie, welche bei den über 400 Probanden durch Taxane ausgelöst wurde [330]. Die durch Taxane verursachte Neuropathie trat im Grad 3-4 in der Interventionsgruppe 8x im Vergleich zu nur 1x in der Kontrollgruppe auf ( $p = 0.46$ ). Nach 24 Wochen finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für Neuropathie-Symptome ( $p = 0.01$ ; siehe Carnitin und Periphere Neuropathie für weitere Informationen). Die Autoren raten aufgrund der Ergebnisse von der Gabe von Carnitin ab. Alle Nebenwirkungen unter Grad 3 zeigen augenscheinlich keine Unterschiede zwischen den Armen.

In der Studie von Cruciani et al. (2012) wurden die Nebenwirkungen systematisch mit dem CTCAE erfasst. Es zeigten sich einige Nebenwirkungen verursacht durch die Chemotherapie bzw. Radiotherapie [335]. Die insgesamt eingeschlossenen 376 Probanden, wurden in 2 Gruppen randomisiert und erhielten entweder täglich 2g Carnitin oder ein Placebo für 1 Monat, darauffolgend dann auch die Placebogruppe Carnitin für einen weiteren Monat erhielt. Die Nebenwirkungen des Grades 5 (Todesfälle) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Armen ( $p = 0.64$ ), womit nicht von einem Einfluss von Carnitin ausgegangen werden kann. Auch die Nebenwirkungen niedrigerer Grade unterschieden sich augenscheinlich nicht zwischen den beiden Armen.



Neben randomisiert-kontrollierten Studien, welche in diese Empfehlung eingeschlossen wurden, berichten auch Studien niedrigerer Evidenzklassen von Nebenwirkungen bzw. haben diese erfasst.

Die nicht-randomisierte Studie von Callander et al. (2014) untersuchte die Toxizität von Bortezomib [341]. Dabei erhielt eine Gruppe während der Chemotherapie Bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1, 4, 8 und 11) Doxorubicin (15 mg/m<sup>2</sup>; Tag 1 und 8) und Dexamethasone (20 mg, Tag 1, 4, 8 und 11) und eine andere Gruppe erhielt zusätzlich Acetyl-L-Carnitin (ALC, 2x 1,5g täglich) für bis zu 8 Zyklen. Dabei zeigten sich zahlreiche Nebenwirkungen, welche größtenteils hämatologischer Natur waren (44% [8/19] in der Gruppe ohne Carnitin und 46 % [6/13] in der Gruppe mit Carnitin entwickelten > Grad 3 hämatologische Toxizität). Weiterhin entwickelte ein Großteil der Patienten gastrointestinale Symptome wie Diarrhöe (41% gesamt). Es gab zudem einen Fall von einer Grad 4 Infektion mit CMV in der Gruppe ohne Carnitin. Die Autoren führen keinen Gruppenvergleich durch, augenscheinlich unterscheiden sich die Häufigkeiten zwischen den Gruppen allerdings nicht. So das nicht davon auszugehen ist, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen von Carnitin, sondern von Bortezomib verursacht wurden. Die Studien von Bianchi et al. (2005) [342] und von Maestri et al. (2005) [343] stellen beide einarmige Studien dar. Es wurde also keine Vergleichsgruppe in die Studie einbezogen. Bianchi et al. (2005) fanden nur zwei Fälle von Übelkeit (Grad 1, erhoben mit NCI-CTC) [342]. Die 25 Probanden erhielten 1g ALC 3x täglich für 8 Wochen und hatten alle eine Paclitaxel oder Cisplatin Therapie durchlaufen und litten dadurch an peripherer Neuropathie. Maestri et al. (2005) gaben ihren Probanden, welche in einem ähnlichen Kontext erhoben wurden, 1g ALC pro Tag für insgesamt 10 Tage [343]. Sie verzeichneten nur einen Fall von Schlafstörung, nach der ersten Infusion. Dieser Proband verließ daraufhin die Studie. Die Autoren geben an, dass diese Nebenwirkung durch die Behandlung mit ALC in Verbindung steht. Es wurden keine weiteren Nebenwirkungen berichtet. Campone et al. (2013) berichtet in seiner Studie, dass nur wenige Probanden Nebenwirkungen berichteten, welche mit ALC in Verbindung gebracht werden können [344]. Gibt aber keine weiteren Informationen dazu an.

Weitere Studien berichten von keinen Nebenwirkungen oder haben diese nicht explizit erhoben ([Carnitindosis, Dauer]; Mantovani et al., 2008 [345] [2x2g täglich, 4 Monate]; Gramignano et al., 2006 [346] [3x 2g, 4 Wochen]; Cruciani et al., 2004 [347] [3g täglich, 1 Woche]; Breikreutz et al., 2000 [348], [2g täglich, 5 Tage]); Okabayashi et al., 2020 [336], [30mg/kg Körpergewicht für 2 Wochen]).

Insgesamt finden die meisten Studien keine Nebenwirkungen. Nur die randomisiert-kontrollierte Studien von Cruciani et al. (2009) [334] und Hershman et al. (2013) [330], sowie die einarmigen Studien von Bianchi et al. (2005) [342] und von Maestri et al. (2005) [343] finden Nebenwirkungen, welche mit Carnitin in Verbindung gebracht werden können. Hierbei handelt es sich zumeist um Symptome wie Erbrechen und Diarrhöe und zweimal um Schlafstörungen. Die Studie von Hershman et al. (2013) zeigt zudem einen möglichen negativen Effekt von Carnitin auf periphere Neuropathie [330]. Es ist wichtig anzumerken, dass sich die Dosis in allen 4 Studien voneinander unterscheidet (1-3g täglich). In deren Follow-Up Studie zeigt sich 1 Jahr nach der eigentlichen Studie (und damit Einnahme von Carnitin) im Vergleich zur Kontrollgruppe weiterhin eine verstärkte Neuropathie im Interventionsarm [329]. Dieser Unterschied verschwindet erst ein weiteres Jahr später (2 Jahre Follow-up).

Zusammenfassend berichten 4 Studien inklusive 1 Follow-up-Erhebung von Nebenwirkungen, 5 Studien berichten keine Nebenwirkungen und 5 Studien schließen

den Zusammenhang von Carnitin mit den erhobenen Nebenwirkungen aufgrund eines Gruppenvergleichs aus.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Carnitin wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung



## 7.4 Selen

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus zwei randomisiert kontrollierten Studien zur protektiven Wirkung von Natriumselenit/ Selenium auf radiotherapieassoziierte Nebenwirkungen bezüglich der oralen Mukosa bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren vor. Natriumselenit kann zur Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren und Selendefizit erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[349]</a> , <a href="#">[350]</a>	
	Starker Konsens	
7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus einer randomisiert kontrollierten Studie in 2 Publikationen zur protektiven Wirkung von Natriumselenit auf radiotherapieassoziierte Nebenwirkungen bezüglich der Darmschleimhaut bei Patientinnen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs mit Selendefizit vor. Natriumselenit kann zur Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen, insbesondere radiotherapieassoziierte Diarrhoe, bei diesen Patientinnen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[351]</a> , <a href="#">[352]</a>	
	Starker Konsens	
7.17	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen Daten aus einer randomisiert kontrollierten Studie zur protektiven Wirkung von Natriumselenit auf die chemotherapieinduzierte Mukositis bei Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie mit Selendefizit, unter Behandlung mit hochdosierter Chemotherapie und anschließender allogener Stammzelltransplantation vor. Das Setting der Studie kann nicht auf die modernen Standards dieser Therapie in Deutschland übertragen werden. Somit liegen keine ausreichenden Daten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Natriumselenit bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[353]</a>	
	Starker Konsens	

7.18	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirkung von Natriumselenit auf die Infektionsrate und die kardiale Ejektionsfraktion während einer Chemotherapie (CHOP) bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom mit unbekanntem Selenspiegel vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Natriumselenit bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[354]	
	Starker Konsens	

7.19	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirkung von Natriumselenit auf die Regenerierung der Neutrophilen und Thrombozyten nach allogener Stammzelltransplantation und Komplikationen der Transplantation bei Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie mit Selendefizit vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Natriumselenit bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[353]	
	Starker Konsens	

Selen ist ein Mikronährstoff und lebenswichtiges Spurenelement, das in verschiedenen organischen (als Selenomethionin, Selenocystein, Methylselenocystein) und anorganischen (als Selenit bzw. Natriumselenit, Selenat) Verbindungen in der Natur vorliegt. Selen wird im Körper in Enzyme abgebaut, die antioxidativ wirken und Giftstoffe abbauen, weswegen es eine bedeutungsvolle Rolle in der Krebsprävention spielt. Die Substitution mit Selen aktiviert das Selen-abhängige Enzym Glutathionperoxidase, welches wichtig ist zum Abfangen freier Radikale. Die Forschung untersucht daher den Einfluss von Selen auf die Nebenwirkungen von Therapien, welche freie Radikale freisetzen, z.B. Radio- oder/und Chemotherapie. Insgesamt wird Selen auch mit einer verbesserten Immunantwort in Verbindung gebracht. Es wurden bisher keine Hinweise auf einen negativen Einfluss von Selen auf das Gesamtüberleben gefunden. Es gibt Hinweise, dass sowohl eine Selenunter- wie eine -übersorgung negative Folgen haben. Es ist wichtig anzumerken, dass die Selenkonzentration in den Studien auf unterschiedliche Weise gemessen wurde. Es muss differenziert werden zwischen Serumkonzentrationen und der Vollblutkonzentrationen. Die Analyse der Serumkonzentration wird in der Literatur oft als kritisch angesehen, entspricht jedoch dem klinischen Alltag. Vollblutkonzentrationen werden zumeist nur im Rahmen von Studien gemessen. Es ist zudem in jeder Studie zu betrachten, ob der Selenspiegel überhaupt erhoben, bzw. ein Selendefizit vor Supplementierung festgestellt wurde und/oder der Spiegel im Verlauf kontrolliert oder die Spiegel zwischen den Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) verglichen wurden. Folgende Werte werden als Referenz-/Normalwerte angenommen: Plasma: 0,8-1 µmol/l (6,3-7,9 µg/dl, 80-

120ng/ml), Vollblut: 0,9-1,8 µmol/l (7,1-14,2 µg/dl, 100-140ng/ml) und Urin: 0,05-0,2 µmol/l (4-16 µg/l). Schätzungen für eine tägliche Selenzufuhr bei erwachsenen Personen liegen bei etwa 60µg (weiblich) bzw. 70µg (männlich [Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.]).

Zu unterscheiden ist zwischen organischem und anorganischem Selen. In den Studien wird entweder Selenhefe bzw. Selenmethionin (organisch) oder Selenit bzw. Natriumselenit (anorganisch) verabreicht. Bei der Gabe von Selenhefe kann es zu einer Überdosierung kommen, da der Körper bei der Aufnahme keine regulativen Maßnahmen einsetzt. Natriumselenit kann im Körper weniger gut gespeichert werden als organische Verbindungen. Deshalb führen zu hohe Supplementierungen nicht so schnell zu einer Überdosierung.

In diese Empfehlung wurden 11 RCTs, mit insgesamt 8 verschiedenen Stichproben eingeschlossen, welche die verschiedensten Endpunkte untersuchten. Vorrangig wurden der Einfluss von Selen auf die radiotherapie-assoziierten Nebenwirkungen, sowie die Krankheitsfreie-, Progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben von Krebspatienten betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien einzeln beschrieben.

In der Aktualisierung der Suche wurde eine Studie gefunden, welche organisches Selenium als Intervention einsetzte und Patienten ohne Selendefizit einschloss [350].

#### Linderung von Radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen durch Natriumselenit/Selenium

##### Mukosa des Mundes (zu Empfehlung 7.15)

Insgesamt zwei RCTs untersuchten den Einfluss von Selen auf radiotherapie-induzierte orale Mukositis.

In der Studie von Buntzel et al. (2008) wurden 39 Probanden mit fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren und einem nachgewiesenen Selendefizit zufällig in 2 Gruppen eingeteilt [349]. Eine Gruppe (n = 22) bekam 500µg Natriumselenit 2 Tage vor Beginn der Radiotherapie und an Tagen der Radiotherapie und 300µg Natriumselenit an Tagen ohne Radiotherapie und eine andere Gruppe (n = 17) erhielt nichts Zusätzliches zur Radiotherapie. Untersucht wurde, ob die Selengabe die Nebenwirkungen der Radiotherapie beeinflussen kann. Dies wurde nach den Kriterien der Radiotherapy Oncology Group, kurz RTOG bewertet, welche den Schweregrad der Nebenwirkungen einschätzen. Am Ende der Radiotherapie konnten für die Radiotherapie-verursachten Symptome keine Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe gefunden werden (maximale Toxizität: Dysphagie 22.7% vs. 35.3%, Ageusie 22.7% vs. 47.1%, Xerostomie 22.7% vs. 23.5%, und orale Mukositis 36.4% vs. 23.5%). Nur bei der Dysphagie gab es in Woche 7 und damit der letzten Woche der Radiotherapie signifikante Unterschiede (Mittelwerte 1.533 vs. B 2.167; p = 0.05). Auch die Gesamtzahl der aufgetretenen Fälle von Nebenwirkungen unterschied sich nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (23 schwere Nebenwirkungen vs. 22; p = 0.476). Insgesamt gibt die Studie eine sehr übersichtliche Beschreibung des Ablaufs und auch der Ergebnisse. Allerdings werden wichtige demographische Angaben wie Nikotin- oder Alkoholkonsum, Komorbiditäten oder Tumorstadium der Patienten nicht angegeben und können deshalb auch nicht in der Analyse berücksichtigt werden. Der Randomisierungsprozess ist unklar und wird insbesondere fraglich, da die Gruppengrößen ungleich groß sind. Da kein Placebo eingesetzt wurde, konnte zudem

keine Verblindung der Probanden oder der Prüfarzte oder Studienleiter durchgeführt werden.

In der doppelblinden Studie von Laali et al. (2020) wurden 84 Patienten mit Hals-Kopf Tumoren in zwei Gruppen randomisiert [350]. Die Interventionsgruppe (A, n=42) erhielt über die Zeit der 7-wöchigen Radiotherapie täglich 2 Tabletten mit je 200mcg Selenium und die Kontrollgruppe ein Placebo (B, n=42). Beide Gruppen erhielten zusätzlich die Einweisung für die Verwendung von Kochsalzlösung zur Mundspülung und die richtige Mundhygiene. Etwa die Hälfte aller Patienten erhielt eine Radiochemotherapie, die übrigen nur eine Radiotherapie. Ausgewertet wurden jedoch nur 71 Patienten (A n=37, B n=34). Zum Ende der Studie zeigten sich keine Unterschiede 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) und Entwicklung schwerer oraler Mukositis (Grad 3 oder 4 A 25 und B 20 Patienten, Log-Rank p=0.78), sowie der kumulativen Inzidenz (A: 97.3%, B: 100%; p=0.79) über den Studienverlauf. Einzig bei der Inzidenz schwerer oraler Mukositis zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Woche 3: A 9.8% vs. B 42%; p=0.017. Zum Ende der Studie zeigte sich zusätzlich kein Unterschied in dem Selenspiegel zwischen den beiden Gruppen (p=0.24). Die Autoren geben zudem an, dass es eine Assoziation zwischen einem Selenspiegel unter 65mcg/l vor Radiotherapie und erhöhter/früherer Inzidenz von oraler Mukositis gibt (p=0.04), jedoch wird diese Analyse nicht weiter ausgeführt. Die Berichtqualität der Studie ist sehr oberflächlich und wirft methodische Fragen auf. So stimmen die Zahlen des Drop-Outs zwischen Text und Flowchart nicht überein (ausgewertet im Text A n=37, Flow Chart A n=33, Angabe von Gründen nur für n=5). Zwar geben die Autoren die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn an, jedoch wird kein Hinweis auf eine statistische Analyse gegeben und keine Info zum Krebsstadium der Patienten. Analysen mit Kaplan-Meier Kurve, Log-Rank und Assoziationen zwischen Selenspiegel und Inzidenz von oraler Mukositis scheinen post-hoc Analysen zu sein, da diese weder in der vorherigen Methodik angekündigt noch genau erläutert werden.

#### Darmschleimhaut (Diarrhöe) (zu Empfehlung 7.16)

Die Autoren Mücke et al. veröffentlichten 2 Publikationen Daten zum Endpunkt Diarrhoe als radiotherapieinduzierte Nebenwirkung [355], [351]. Die Studie von 2010 bildet die Basis. In die Studie wurden 81 Patientinnen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs eingeschlossen. Randomisiert in zwei Gruppen erhielten sie entweder zusätzlich zur Radiotherapie 500µg Selen in Form von Natriumselenit (Selenase®) bzw. 300 µg an Tagen ohne Radiotherapie oder keine zusätzlichen Präparate. Alle Probanden hatten zu Beginn der Studie ein nachgewiesenes Selendefizit. Es zeigte sich eine geringere Häufigkeit von Radiotherapie-verursachter Diarrhoe in der Selengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Grad 1 - 3 Diarrhoe zur Hälfte der Radiotherapie; p = 0.01; Gesamtaufreten: Diarrhoe Grad 2 20.5% vs. 44.5%; p = 0.04). In der Studie von 2013 wurde die Gruppe geteilt, in jene mit einem großen Zielvolumen und jene mit einem kleinen. Hierbei zeigte sich, dass die Reduzierung der Diarrhoe durch Selen nur noch signifikant in der Gruppe mit einem großen Zielvolumen ist (PTV ≤ 1302 ml (n = 41) mind. Grad 2 Diarrhoe in Interventionsgruppe 22.3% (4/18 Patienten) vs. 34.8% (8/23 Patienten); p = 0.50; bei PTV > 1302 ml (n = 40) in Interventionsgruppe 19.1% (4/21 Patienten) vs. 52.6% (10/ 19 Patienten); p = 0.046). Die Studien überzeugen durch eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse und einer Prüfung der Selenkonzentration der Probanden. Allerdings werden über Krankheits- und Selenstatus hinaus wenige Informationen zu den Patientinnen gegeben. Im Ganzen kann die Studie aber als methodisch solide betrachtet werden.

### Linderung von Chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen durch Natriumselenit

#### Mukositis bei Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie (zu Statement 7.17)

Jahangard-Rafsanjani et al. (2013) untersuchten den Endpunkt chemotherapieassoziierte Mukositis [353]. In der Studie wurden 77 Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie (CR1, CR2, CR3) eingeschlossen, welche sich einer hochdosierten Chemotherapie (BU 4 mg/kg p.o. in geteilten Dosen täglich für 4 Tage (Gesamtdosis 16 mg/kg) gefolgt von CY 60 mg/kg einmal täglich i.v. für 2 Tage (Gesamtdosis 120 mg/kg)) und anschließend einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen. Die Probanden wurden in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe (n = 38) erhielt während der 6-tägigen Chemotherapie und bis 14 Tage nach der Transplantation jeden Tag 2x täglich 200 µg Selen und die andere Gruppe ein Placebo. Insgesamt gab es keine Unterschiede über den Beginn, die Häufigkeit oder die Dauer der Mukositis nach der Transplantation zwischen der Interventions- und der Placebogruppe (Beginn: 6.16 ± 1.57 vs. B: 6.27 ± 1.8 Tage; p = 0.81; kumulatives Auftreten (Grad 1-4) 83.8% vs. 81.1%, p = 0.76). Auch die Dauer zwischen den Gruppen war vergleichbar (p = 0.048), nur die Entwicklung der objektiven Mukositis von Grad 2 zu 4 und zurück war signifikant kürzer in der Interventionsgruppe (3.6 ± 1.84 Tage) als in der Placebogruppe (5.3 ± 2.2 Tage; p = 0.014). Es gab zudem bedeutsam weniger schwere Fälle von Mukositis in der Selen-Gruppe (Mukositis Grad 3-4: 10.8%) im Vergleich zur Placebogruppe (35.1%); p = 0.013 (Häufigkeit Grad 4: 2x in B, 0x in A). Die Studie ist methodisch gut durchgeführt, gibt aber wenig Informationen über die einbezogene Stichprobe (wenig demographische Angaben) und macht trotz Ankündigung im Einleitungsteil keinerlei direkte Aussage über einen Selenmangel der Patienten. Es kann jedoch in Anbetracht der gegebenen Werte ein geringes Defizit angenommen werden (Baseline Serum-Selenspiegel Selen-Gruppe: 6.47 ± 1.53 µg/dL, Kontrollgruppe: 7.13 ± 1.70 µg/dL, p = 0.08). Auch der Einsatz von Medikamenten zur generellen Mukositisprävention könnte den direkten Einfluss von Selen auf die Mukositis beeinträchtigt haben. Es wurde keine Überprüfung der Compliance oder des Erfolges der Verblindung durchgeführt. Aufgrund der sehr spezifischen Stichprobe und den sehr spezifischen Umständen kann dieses Ergebnis nicht auf andere Patientengruppen übertragen werden.

### Linderung von Radiochemotherapieassoziierten Nebenwirkungen durch Selenomethionine

#### Mukositis

Auch die Studie von Mix et al. (2015) untersuchte den Endpunkt Mukositis, diesmal aber als Resultat einer Radiochemotherapie [356]. Es wurden 18 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches ohne nachgewiesenes Selendefizit (Interventionsgruppe: 80.2 ng/mL, Placebogruppe: 105.1 ng/mL; p = ns), welche sich einer Chemo- und Radiotherapie unterziehen (Radiotherapie: 70 Gy bei 2 Gy per Fraktion in 35 täglichen Behandlungen, 5 Tage die Woche für 7 Wochen, CTx: Cisplatin dosiert mit 100 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3h in 1000mL Kochsalzlösung an Tagen 1, 22, und 43 der RTx) in zwei Gruppen randomisiert, in der sie entweder 3600 µg/m<sup>2</sup> (in 800 µg Tabletten) Selen (Selenomethionine) 2x täglich 7 Tage vor der Chemotherapie, 1x täglich während der Chemotherapie und dann weiterhin 1x täglich für 3 Wochen nach der Chemotherapie bekamen oder ein Placebo. Die Autoren fanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Grad 3 oder 4 Mukositis (Grad 3 Interventionsgruppe 2x, Placebogruppe 3x, kein Grad 4). Es wurden keine statistischen

Gruppenvergleiche für die weiteren erhobenen Nebenwirkungen durchgeführt: Hör-Dysfunktionalität je 1x in beiden Gruppen, 1x erhöhte Kreatininwerte in der Placebogruppe; Myelosuppression: 1x Anämie in Placebogruppe, Leukopenie in 3x in Interventions- und 2x in Placebogruppe; Dermatitis 2x Interventionsgruppe; trockener Mund 2x Placebogruppe; Dysgeusie 2x Interventions- und 1x Placebogruppe; Odyno-/dysphagie 1x Interventions- und 2x Placebogruppe; orale-/Halsschmerzen 2x Placebogruppe; Schleim/ Auswurf: 3x Interventions- und 1x Placebogruppe. Ohne die Durchführung statistischer Vergleiche können keine Schlüsse über den Effekt von Selen gezogen werden. Insgesamt ist die Stichprobe sehr klein und die Berichterstattung sehr oberflächlich in Anbetracht der allgemeinen Studienbeschreibungen/Rahmenbedingungen und insbesondere der Ergebnisbeschreibung. Es ist zudem anzumerken, dass die Selenkonzentration der Placebogruppe über den Studienverlauf leicht sinkt, während die Konzentration in der Interventionsgruppe auf 890.4ng/mL (Range 475.0-1104.7) steigt. Was in Anbetracht eines durchschnittlich angenommenen Normwertes zwischen 60-175ng/mL und einer optimalen Versorgung bei 160-175ng/mL als sehr hoch anzusehen ist und im Rahmen einer Überdosierung toxische Konsequenzen haben kann.

Insgesamt zeigen die Studien keine durchgängigen Vorteile für Selen in der Reduktion der Radiotherapie-, Chemotherapie oder Radiochemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen. Auch im Vergleich der Studien mit Probanden mit Selendefizit zur Baseline vs. Probanden mit Werten im Normalbereich zur Baseline können keine übergreifenden Schlüsse zur Besserung der Radiotherapienebenwirkungen durch Selengabe gezogen werden. Insgesamt konnten nur kleine Vorteile in Bezug auf die Schwere von Chemotherapieassoziiierter Mukositis in einer Studie (Jahangard-Rafsanjani et al., 2013 [353], mit geringem Selendefizit zur Baseline) bei einer sehr spezifischen Stichprobe gefunden werden. Und eine Verringerung der Radiotherapie-assoziierten Diarrhoe in einer Studie. Diese gibt Hinweis, dass bei ausreichend großem Zielvolumen der Bestrahlung eine Protektion von Schleimhaut im Beckenbereich erreicht werden könnte (Mücke et al., 2010 und 2013 [355], [351], mit Selendefizit zur Baseline). Bei der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich im Sinne einer Protektion der Mundschleimhäute zeigen sich ähnliche Hinweise, jedoch weniger eindeutig [349].

#### PSA-Wert (Selenomethionine)

Der Einfluss von Selen auf den PSA-Wert wurde in einer RCT von Stratton et al. (2010) untersucht [357]. In dieser Studie wurden die Daten von 140 Männern mit niedrig-gradigem nicht metastasierendem Prostatakrebs eingeschlossen, welche sich gegen eine aktive Therapie und stattdessen für eine „Active Surveillance-Therapie“ entschieden haben. Es lag zur Baseline kein Selendefizit vor. Die Probanden wurden in 3 Gruppen randomisiert, in denen sie entweder täglich 200 µg oder 800 µg Selen (Hefeselen) bekamen, oder ein Placebo. Untersucht wurde, ob sich der PSA-Wert als Indikator für die Entwicklung des Prostatakrebses der Probanden über die kommenden Jahre verändert. Nach 5 Jahren konnte weder zwischen den Selen-Gruppen und der Placebo-Gruppe (200 µg und 800 µg vs. Placebo,  $p = 0.32$ ), noch zwischen den beiden Selen-Gruppen 200 µg vs. 800 µg,  $p = 0.61$  ein Unterschied bezüglich der Höhe des PSA-Wertes festgestellt werden. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass Männer, welche schon zu Beginn der Studie einen hohen Selen-Plasma-Wert hatten und dann über die Zeit der Studie täglich 800 µg zu sich nahmen, nach 5 Jahren einen signifikant höheren PSA-Wert aufwiesen als die Placebo-Gruppe ( $p = 0.018$ ). Doch hier handelt es sich um eine sehr kleine Subgruppe der ursprünglichen Stichprobe, weshalb das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren ist. Insgesamt wartet die Studie mit großer

statistischer und planungsmäßiger Sorgfalt auf, versäumt hingegen wichtige Informationen über den Randomisierungs- und Verblindungsprozess zu liefern, womit die Rahmenbedingungen der Studie in Frage gestellt werden könnten. Zudem konnten die Probanden neben der Studie immer noch etwa 50µg Selen zu sich nehmen, wodurch eine Einnahme von Selen auch in der Placebogruppe nicht ausgeschlossen werden kann. Es zudem anzumerken, dass die Selenkonzentration der Probanden zur Baseline bereits im Mittel (SD) bei 134.5 (41.5) ng/mL im oberen Normalbereich liegt. Unabhängig davon kann eine Gabe von 200 oder sogar 800µg als eine Überdosierung von Selen gewertet werden.

Trotz aller Kritik kann eine mögliche Gefährdung, im Sinne einer Erhöhung des PSA-Wertes bei einer überhöhten Gabe und der daraus folgenden Ansammlung von Selenomethionine im Körper nicht ausgeschlossen werden.

#### Infektionsrate und kardiale Ejektionsfraktion (Natriumselenit) (zu Statement 7.18)

Der Einfluss von Natriumselenit auf die Infektionsrate und die kardiale Ejektionsfraktion während einer Chemotherapie (CHOP) wurde in einer RCT von Asfour et al. (2006) erhoben [354]. In dieser Studie wurden 30 Probanden mit Non-Hodgkin-Lymphom (mittel- und hochgradig, keine Angabe zu Selendefizit zur Baseline) in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe bekam oral 0.2 mg/kg/d Natriumselenit an Tag 3 bis 7 der Chemotherapie (750 mg/m<sup>2</sup> am ersten Tag des Zyklus (D1) intravenös Cyclophosphamid, 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös D1 Doxorubicin, 1.4 mg/m<sup>2</sup> intravenös D1 Vincristin, 100 mg D1 zu D5 Prednison) und eine antiemetische Medikation, laut den Autoren zur Reduktion von möglichem Selen-induziertem Erbrechen. Es ist unklar, ob die Kontrollgruppe ebenfalls eine antiemetische Medikation bekam. Die Infektionsrate und die kardiale Ejektionsfraktion waren zum Ende der Studie bedeutsam besser in der Gruppe, welche während der Chemotherapie Selen erhalten hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe (Infektionsrate: Interventionsgruppe 20% vs. Kontrollgruppe 67%,  $p < 0.05$ ; Ejektionsfraktion [Mittelwert  $\pm$  SD] Interventionsgruppe  $63 \pm 6\%$  vs. Kontrollgruppe  $69 \pm 6\%$ ,  $p < 0.05$ ). Der Schwerpunkt der Studie liegt auf Laborparametern, welche für diese Leitlinie nicht relevant sind und deshalb an dieser Stelle nicht beschrieben werden. Dies merkt man in der Beschreibung der beiden anderen Endpunkte, welche nur kurz angerissen und wenig beschrieben werden. Insgesamt fehlen in der Studie viele einzelne Informationen wie das Alter der Probanden, der Ablauf des Randomisierungsprozesses, der genaue Zeitraum der Erhebung oder die genaue Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen. Es ist zudem anzumerken, dass die durchgeführte Analyse sehr vereinfacht ist und in keinerlei Richtung einen möglichen Einfluss von Drittvariablen, wie den demographischen Variablen berücksichtigt. Dies kann insbesondere in Anbetracht der sehr geringen Stichprobenanzahl das Ergebnis verzerren, wodurch ein direkter Einfluss von Selen auf die Veränderung der Endpunkte angezweifelt werden könnte. Auch die zusätzliche antiemetische Medikation wird nur unzureichend beschrieben, da diese eigentlich zur Verminderung der Nebenwirkungen der Chemotherapie eingesetzt wird. Als besondere Einschränkung ist die fehlende Angabe der Selenspiegel zu betrachten, da hiermit keine Aussage über ein mögliches Selendefizit der Probanden gemacht werden kann, oder die Probanden entsprechend ihrem Spiegel verglichen werden können. Hierbei ist insbesondere die sehr hohe Dosis von 0.2 mg/kg/d zu beachten.

Insgesamt kann aufgrund einer Studie kein eindeutiger Schluss zur Wirkung von Selen auf die Infektionsrate und die Ejektionsfraktion während einer Chemotherapie gezogen werden.



### Regenerierung der Neutrophilen und Thrombozyten nach allogener Stammzelltransplantation und Komplikationen der Transplantation (zu Statement 7.19)

In der Studie von Jahangard-Rafsanjani et al. (2013) wurden 77 Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie eingeschlossen, welche sich einer hochdosierten Chemotherapie und anschließend einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen [353]. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die Einnahme von Selen das Auftreten von Mukositis beeinflussen kann, dies wird in einem anderen Abschnitt erläutert. Es wurden zudem weitere Laborparameter und Symptome der Patienten erhoben. Die Probanden wurden in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe (n = 38) erhielt während der 6-tägigen Chemotherapie und bis 14 Tage nach der Transplantation jeden Tag 2x täglich 200 µg Selen (IG) und die andere Gruppe ein Placebo (PG). Es zeigten sich am Ende der Studie keine Unterschiede bezüglich der Regenerierung der Neutrophilen und Thrombozyten (p = 0.32; p = 0.87). Es zeigten sich auch keine Unterschiede bezüglich Länge des Krankenhausaufenthaltes ([Mittelwert ± SD in Tagen] Interventionsgruppe: 26.92 ± 6.26 vs. Placebogruppe: 25.81 ± 4.33 Tage; p = 0.38), Dauer des Fiebers während der neutropenischen Phase (Fieber über 38.3°C bei 72 Patienten (97.3%), Dauer Interventionsgruppe [Mittelwert ± SD in Tagen]: 3.81 ± 1.96 vs. Placebogruppe: 3.83 ± 2.93; p = 0.98) oder der Häufigkeit der akuten GvHD (p = 0.35), sowie weiteren nicht-hämatologischen Laborparametern (Leber- oder Nierenfunktion: Erhöhung Serumkreatinin: p = 0.31; Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (ALT) oder Alanin-Transaminase (AST): p = 0.62). Die Studie ist methodisch gut durchgeführt, gibt aber wenig Informationen über die einbezogene Stichprobe (wenig demographische Angaben) und macht trotz Ankündigung im Einleitungsteil keinerlei direkte Aussage über einen möglichen Selenmangel der Patienten. Es kann jedoch in Anbetracht der gegebenen Werte ein geringes Defizit angenommen werden (Baseline Selenspiegel Selengruppe: 6.47 ± 1.53 µg/dL, Kontrollgruppe: 7.13 ± 1.70 µg/dL, p = 0.08). Es konnte zudem eine signifikante Erhöhung des Serumselenspiegels und der Plasma Glutathion-Peroxidase Aktivität an Tag 7 und 14 nach der Transplantation im Vergleich zur Baseline in der Interventionsgruppe und an Tag 14 im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind als sehr spezifisch für die Stichprobe zu betrachten und können nicht auf andere Patientengruppen übertragen werden.

### Rezidive (Selenomethionin)

In der Studie von Karp et al. (2013) wurden 1561 Probanden mit reseziertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom eingeschlossen [358]. Diese wurden in 2 Gruppen randomisiert und sollten über die kommenden Jahre der Studie jeweils jeden Tag 200 µg Hefeselen in Tablettenform (IG; n = 1040) oder ein Placebo (PG; n = 521) zu sich nehmen. Die Autoren geben an, dass die Selenspiegel der Probanden zu Studienbeginn größtenteils im Normalbereich lagen. Die Studie wurde allerdings frühzeitig abgebrochen, da sich in einer Interim-Analyse abzeichnete, dass kein Vorteil für die Selengruppe erzielt werden könne, stattdessen zeigte sich ein positiver Trend für die Placebogruppe. In der abschließenden Analyse zeigten sich dann keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von sekundären Tumoren, Lungenkrebs oder Rezidiven (252 sekundäre Tumore bei 224 Patienten, davon 98 (von 97 Patienten) Lungenkrebs (38.9%); Lungenkrebs und andere Krebsarten (SPT) in der IG: 1.62 und 3.54 pro 100 Personen im Jahr, vs. PG: 1.30 und 3.39 pro 100 Personen im Jahr; p = 0.294). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) über 5 Jahre zeigte in der Interventionsgruppe eine Rate von 74.4% vs. 79.6% in der Placebogruppe, p = 0.69 und damit ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Gleiches gilt für das



Gesamtüberleben zwischen den Probandengruppen (5-Jahres Overall Survival (OS) Interventionsgruppe 76.8% (SE, 1.6%) vs. Placebogruppe 79.9% (SE, 2.1%);  $p = 0.154$ ). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings, dass Personen, die nie geraucht haben, eine höhere Überlebenszeit nach 3 und 5 Jahren hatten (3 Jahres OS von 90% (SE, 2.8%) und 5-Jahres OS von 83.6% (SE, 3.6%), als Probanden die aktuell rauchten, oder erst im letzten Jahr aufgehört hatten (3-Jahres OS: 85.5% (SE, 1.7%) und 5-Jahres OS 74.9% (SE, 2.4%);  $p = 0.027$ ). Dieser Unterschied konnte nicht für das DFS gefunden werden;  $p = 0.245$ . Die Studie vernachlässigt dabei aber grundlegende Rahmenbeschreibungen. Eine Subgruppenanalyse zwischen verschiedenen hohen Selenkonzentration und deren Auswirkungen auf das tumorfreie Zeitintervall bzw. die Häufigkeit des Wiederauftretens bleibt ohne statistische Datenangaben und kann damit nicht eindeutig interpretiert werden.

#### Performance-Status (ECOG) und Lebensqualität

Diese beiden Endpunkte wurden in 2 Studien zusätzlich zu den primären Endpunkten erhoben.

In der Studie von Mücke et al. (2010) wurden 81 Patientinnen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs eingeschlossen [351]. Sie wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten entweder zusätzlich zur Radiotherapie 500 $\mu$ g Selen in Form von Natriumselenite (selenase®), oder keine zusätzlichen Präparate. Alle Probanden hatten zu Beginn der Studie ein Selendefizit. Es konnten keine Unterschiede im Performance status, erhoben mit dem ECOG, zur Baseline, zur Hälfte der Radiotherapie (etwa 4 Wochen), zum Ende der Radiotherapie oder 6 Wochen nach der Radiotherapie festgestellt werden.

Lebensqualität wurde in zwei Studien erhoben (Mix et al., 2015 [356] [Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, erhoben mit EORTC C-30 Version 3, EORTC QLQ – H, N35 Module]; Mücke et al., 2010 [351] [Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs, erhoben mit VAS]). Beide Studien fanden keine Unterschiede zwischen der Selen- und der Placebo- bzw. der Kontrollgruppe.

#### Prüfung potentieller Beeinflussung des Tumoransprechens (Complete response CR), Recurrence Free Interval/Disease Free Survival, Progressionsfreiem Intervall und dem Gesamtüberleben

In den meisten Studien wurden zusätzlich zu den primären Endpunkten noch Daten zu Rezidiven oder dem Gesamtüberleben der Patienten erhoben. Dies kann eher als zusätzliche Information betrachtet werden bzw. als Prüfung, ob Selen diese Endpunkte negativ beeinflusst. Es konnte in keiner der Studien ein negativer Effekt auf das Überleben gefunden werden.

In der Studie von Mix et al. (2015) wurden 18 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches ohne nachgewiesenes Selendefizit, welche sich einer Chemo- und Radiotherapie unterziehen in zwei Gruppen randomisiert, in der sie entweder Selen 7 Tage vor, während der Behandlung und 3 Wochen danach bekamen oder ein Placebo [356]. Die Ergebnisse nach 7 Wochen zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Tumoransprechens auf die Behandlung. Insgesamt erreichte nur ein Patient aus der Interventionsgruppe die CR nicht und verstarb.

Die Autoren Mücke et al. veröffentlichten zwei Publikationen mit den zusätzlichen Endpunkten 5-Jahres Disease-Free Survival und Overall Survival [352], [351]. Die Studie von 2010 bildet damit die Basis. In die Studie wurden 81 Patientinnen mit Gebärmutter-

oder Gebärmutterhalskrebs eingeschlossen. Randomisiert in zwei Gruppen erhielten sie entweder zusätzlich zur Radiotherapie 500µg Selen in Form von Natriumselenit [Selenase©] bzw. 300 µg an Tagen ohne Radiotherapie oder keine zusätzlichen Präparate. Alle Probanden hatten zu Beginn der Studie ein nachgewiesenes Selendefizit. Nach etwa 7 Wochen und damit dem Ende der Radiotherapie zeigte sich eine signifikant höhere Selenkonzentration in der Selen-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Studienmitte Interventionsgruppe: 93.2µg/L vs. Kontrollgruppe 67.3µg/L; Studienende Interventionsgruppe 90.9 ± 19.9 µg/L vs. Kontrollgruppe 61.4 ± 15.5 µg/L;  $p < 0.001$ ). Es konnten allerdings keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberleben (Median Follow-Up 51 Monate (Range 6–75): 5-Jahres OS in Interventionsgruppe A 91.9% vs. 83.1% in Kontrollgruppe;  $p = 0.34$ ) oder dem krankheitsfreien-Überleben nach 5 Jahren festgestellt werden (Median Follow-Up 49 Monate (Range, 0–75): 5-Jahres DFS in Interventionsgruppe 80.1% vs. 83.2% in Kontrollgruppe;  $p = 0.74$ ). Die Studie überzeugt durch eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse und einer Prüfung der Selenkonzentration der Probanden. Allerdings werden über Krankheits- und Selenstatus hinaus wenig Informationen zu den Patientinnen gegeben und dementsprechend können auch keine in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden. Im Ganzen kann die Studie aber als methodisch solide betrachtet werden. Die Follow-Up Studie von 2014 zeigt, dass auch nach 10 Jahren kein Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe bezüglich des Gesamtüberlebens (55.3% vs. 42.7%;  $p = 0.09$ ) oder dem krankheitsfreien-Überlebens (80.1% vs. 83.2%;  $p = 0.65$ ) besteht.

In der Studie von Mix et al. (2015) wurden 18 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches ohne nachgewiesenes Selendefizit (Interventionsgruppe: 80.2 ng/mL, Placebogruppe: 105.1 ng/mL;  $p = ns$ ), welche sich einer Chemo- und Radiotherapie unterzogen, in zwei Gruppen randomisiert, in der sie entweder 3600 µg/m<sup>2</sup> (in 800 µg Tabletten) Selen (Selenomethionin) 2x täglich 7 Tage vor der Chemotherapie, 1x täglich während der Chemotherapie und dann weiterhin 1x täglich für 3 Wochen nach der Chemotherapie bekamen oder ein Placebo [356]. Es zeigen sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben oder dem Progressionsfreien-Überleben nach 12 Monaten. Insgesamt ist die Stichprobe sehr klein und nicht auf Überlebensdaten gepowert. Insgesamt ist die Berichterstattung sehr oberflächlich in Anbetracht der allgemeinen Studienbeschreibungen/ Rahmenbedingungen und insbesondere der Ergebnisbeschreibung.

In der Studie von Jahangard-Rafsanjani et al. (2013) wurden 77 Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie (CR1, CR2, CR3) eingeschlossen, welche sich einer hochdosierten Chemotherapie und anschließend einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen [353]. Eine Gruppe ( $n = 38$ ) erhielt während der 6-tägigen Chemotherapie und bis 14 Tage nach der Transplantation jeden Tag 2x täglich 200µg Selen und die andere Gruppe ein Placebo. Ein 3-monatiges Follow-Up der Transplantationspatienten zeigte keine Unterschiede bezüglich der Mortalität. Es wird angegeben, dass vorherige Studien des Autors zeigen, dass diese Stichprobe (hochdosierte Chemotherapie + Stammzelltransplantation) generell ein Selendefizit zeigen. Es wird zwar keine direkte Aussage bezüglich eines Defizits in der vorliegenden Stichprobe gemacht, jedoch kann in Anbetracht der gegebenen Werte ein geringes Defizit angenommen werden (Baseline Selenspiegel Selen-Gruppe:  $6.47 \pm 1.53\mu\text{g/dL}$ , Kontrollgruppe:  $7.13 \pm 1.70\mu\text{g/dL}$ ,  $p = 0.08$ ).

Die Studienlage gibt keinen Hinweis darauf, dass die Einnahme von Selen das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie oder das progressionsfreie Überleben negativ beeinflusst oder das Wiederauftreten des Krebses im Allgemeinen fördert oder hindert.

### Nebenwirkungen von Natriumselenit

Asfour et al. (2006) notierte als Selenit-assoziierte Nebenwirkungen bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom (oral 0.2 mg/kg/d Selenit an Tag 3 bis 7 der Chemotherapie, keine Angabe zu Selendefizit zur Baseline): Gastrointestinale Beschwerden mit Schwindel und gelegentlichem Erbrechen [354]. Diesen wurden schon zu Beginn der Studie mit antiemetischen Medikamenten entgegengewirkt. Eine genaue Anzahl der Vorfälle wird nicht genannt.

In der Studie von Mücke et al. (2010) wurden keine Neben- oder Wechselwirkungen von Selen während der Supplementierung festgestellt [351].

### Nebenwirkungen von Selenhefe

In der Studie von Stratton et al. (2010) mit Patienten mit niedrig-gradigem nicht metastasierendem Prostatakrebs (kein Selendefizit zur Baseline), die entweder täglich 200µg, 800µg Selen (Hefeselen) oder ein Placebo zu sich nahmen wurden spröde Haare und Nägel (Grad 1 oder 2) 10x (21.7%) in Placebogruppe, 6x (12.8%) in der 200µg, und 8x (17.0%) in der 800µg Gruppe festgestellt (p = 0.51) [357]. Diese Nebenwirkungen werden von den Autoren als „möglicherweise bis definitiv“ mit der Behandlung assoziiert eingeschätzt. Gleiches galt für das Auftreten von Knoblauch-Mundgeruch und Leber-/Nierenfunktionsstörungen (Grad 1; 5x [10.9%], 0 [0.0%], und 4x [8.5%]; p = 0.05).

In der Studie von Goossens et al. (2016) (nichtinvasives Harnblasenkarzinom; über etwa 3 Jahre entweder täglich 200 µg Hefeselen [n = 151] oral oder Placebo, keine Angabe zu Vorliegen eines Selendefizits) wurde von Nebenwirkungen berichtet [359]. Diese traten 7x in der Interventionsgruppe und 10x in der Placebogruppe auf (alle Grad 1 bis auf 1x Grad 2 in Interventionsgruppe). Die erfassten Nebenwirkungen waren Schmerzen, Veränderung der Nägel, Rücken- und Nackenschmerzen, Obstipation, Schlafstörungen, Schwindel und Arthralgie. Ein Patient berichtete über Übelkeit, Schmerzen und Magenprobleme, ein anderer Patient über Schwindel und Diarrhoe. Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleichverteilt und es wird nicht berichtet, inwiefern diese mit Selen in Zusammenhang stehen.

In einem Langzeit-Follow-up der Studie von Karp et al. (2013) an 1561 Probanden mit reseziertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom wurden in der Interventionsgruppe (200µg Hefeselen) 26 und in der Placebogruppe 12 neue Diabetes Diagnosen festgestellt [358]. Die Studie von Algotar et al. (2010) [360], welche die Stichprobe aus der Studie von Stratton et al. (2010) [357] umfasst, untersuchte einen möglichen Zusammenhang von erhöhten Blutzuckerspiegeln als Indikator für die mögliche Entwicklung von Diabetes Typ II und der Selensupplementation. Sie konnte allerdings nach 5 Jahren keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Glukosespiegels feststellen.

Die anderen in die Empfehlung eingeschlossenen Studien berichten nicht von Neben- oder Wechselwirkungen.

In der Studie von Duffield-Lillico et al. (2003) wurden die abschließenden Ergebnisse zum „The Nutritional Prevention of Cancer Trial“ mit 1312 Patienten mit einer Vorgeschichte von Nicht-Melanom-Hautkrebs (mind. 2x Basalzellkarzinom oder mind. 1x Plattenepithelkarzinom der Haut) ausgewertet und in Zusammenhang mit den Charakteristika der Stichprobe gesetzt [361]. Es zeigte sich dabei, dass eine Selensupplementierung (Selenhefe) zwar nicht signifikant assoziiert war mit dem Risiko

für Basalzellkarzinome (Hazard Ratio [HR] = 1.09, 95% KI = 0.94, 1.26), allerdings war sie assoziiert mit einem signifikant erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome (HR = 1.25, 95% KI = 1.03, 1.51) und insgesamt mit nicht-Melanom Hautkrebs (HR = 1.17, 95% KI = 1.02, 1.34). Es zeigten sich keine moderierenden Effekte von Alter, Geschlecht oder dem Raucherstatus, jedoch ein negativer Zusammenhang mit hohen Selenwerten zur Baseline ( $\geq 122.4$  ng/mL): Hautkrebspatienten, welche im Laufe der Studie weiterhin Selenhefe zu sich nahmen, mit Baseline Plasmaselenspiegeln im oberen Terzil haben eine 60% erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer erneuten Hautkrebserkrankung. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch für Probanden, welche zur Baseline Selen-Werte im mittleren Bereich zeigten (105.6–122.0 ng/mL). Es werden in der Studie keine Selenwerte zum Ende der Studie angegeben.

#### Mortalität

In einem Review wurde die Toxizität von anorganischem Selen erfasst (Hadrup und Ravn-Haren, 2020 [362]). In diesem Review wurden zwölf verschiedene Fälle dargestellt, in denen die Einnahme von Selenit, Selendioxid, seleniger Säure und Selenat zum Tode der Personen geführt hat. Aus den Berichten leiten die Autoren ab, dass eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht und darüber hinaus mit einem Mortalitätsrisiko verbunden ist. Hierbei sei allerdings angemerkt, dass schon eine tägliche Selen-Dosis von 1mg/kg Körpergewicht, dem einhundertfachen der empfohlenen Tagesdosis entspricht und Risiken- und Nebenwirkungen somit nicht ausgeschlossen werden können.

Die meisten tödlichen Fälle sind mit der Einnahme von Waffenblau (Brüniermittel) verbunden, welches oft selenige Säure sowie andere potenziell toxische Chemikalien enthält. Keiner der Fälle von akuter Toxizität wurde mit der Einnahme von organischem Selen in Form von Selenocystein oder Selenomethionin in Verbindung gebracht. Die Autoren vermuten, dass dies teilweise dadurch zu erklären ist, dass organisches Selen meist in Lebensmitteln vorkommt, von denen man wahrscheinlich keine toxische Dosis aufnehmen kann.

#### Zusatz:

##### Selen zur Prävention von Tumoren

Die weltweit größte Untersuchung zur Nutzung von Selen als Schutz vor einer Tumorerkrankung dürfte der SELECT-Trial sein, an dem bei einer knapp 6-jährigen Nachbeobachtung 35533 Männer in den USA teilnahmen. Primärer Endpunkt war das Erkrankungsrisiko an Prostata-Karzinom, sekundäre Endpunkte waren das Risiko eines Bronchialkarzinoms bzw. eines allgemeinen Krebsrisikos. Eingesetzt wurden als Nahrungsergänzung 200 µg Selenhefe und 400 IU Vitamin E pro Tag, wobei in verschiedenen Gruppen Placebo-kontrolliert untersucht wurde.

Weder alleine noch in Kombination aus beiden Stoffen ließ sich ein präventiver Effekt nachweisen. Hauptkritikpunkt dieser Studie ist allerdings, dass bei Einschluss der Teilnehmer der Selenspiegel nicht gemessen und alle Teilnehmer substituiert wurden. Eine nachträgliche Auswertung der Selenwerte um Einschluss in die Studie zeigt, dass ein Teil der Teilnehmer bereits bei Einschluss normale bis hoch normale Selenwerte hatte und dass durch beim ca. doppelten des Tagesbedarfs liegende Gabe von Selenomethionin (also der sich im Körper anreichernden Verbindung ein zu hoher Wert erreicht wurde. Patienten mit einem bei Einschluss schon hohen Wert hatten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines high grade Karzinoms [363], [364], [365]. Für

Studien aus den USA muss davon ausgegangen werden, dass auf Grund der dort häufig Selen-reichen Böden kein Mangel in der Studienpopulation vorliegt.

Selen zur Tertiärprävention von Tumoren nach Abschluss der Therapie (Patienten mit nicht definiertem Stadium der Krebserkrankung):

In der Studie von Goossens et al. (2016) wurden 292 Probanden mit einem nichtinvasivem Harnblasenkarzinom in zwei Gruppen randomisiert und es wurde ihnen über etwa 3 Jahre entweder täglich 200 µg Hefeselen (n = 151) oral gegeben oder sie bekamen ein Placebo (n = 141) [359]. Es wird keine Aussage über das Vorliegen eines Selendefizits zur Baseline gemacht (Durchschnittswerte Interventionsgruppe: 83.8mg/dl (21.5), Placebogruppe: 82.9 mg/dl (14.9)). Relevant waren die Auswirkungen auf die Rückkehr der Tumorerkrankung oder deren Fortschreiten. Es wurde eine Intention-to-Treat Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen weder bezüglich des Wiederauftretens (Interventionsgruppe n = 43: 28%; 95% KI, 0.21-0.35 und Placebogruppe n = 45: 32%; 95% KI, 0.24-0.40), HR: 0.85 [95% KI, 0.56-1.299]; p = 0.44) noch bezüglich der progressionsfreien Zeit (Interventionsgruppe 15x, Placebogruppe 14x, HR: 0.97 [95% KI, 0.47-2.00; p = 0.939]) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch eine Kontrolle der durchgeführten Analyse für wichtige demographische Variablen oder der Ausschluss von Patienten, die die Studie verlassen hatten, machte keinen Unterschied. Insgesamt war der Prozentsatz für das Wiederauftreten und die Progression sehr gering. Obwohl die Stichprobe groß war, blieb sie unter der berechneten Stichprobengröße der Poweranalyse. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass ein möglicherweise vorhandener Effekt nicht gefunden werden konnte. Insgesamt hat die Studie abgesehen von der fehlenden Berücksichtigung der Selenspiegel bei Einschluss eine hohe methodische Qualität, eine detaillierte Beschreibung des Ablaufs und eine sehr sorgfältige Durchführung.

Nephrotoxizität durch Cisplatin (verschiedene Krebsarten)

Es wurden zwei randomisiert kontrollierte Studien zur protektiven Wirkung von Selen bei Cisplatin-Chemotherapie mit dem Endpunkt der Nephrotoxizität gefunden. Aufgrund geringer methodischer Qualität konnten diese Studien nicht in der Leitlinie und damit für die Formulierung einer Empfehlung berücksichtigt werden. Aufgrund der Wichtigkeit der Thematik werden sie dennoch im Folgenden beschrieben.

In der Studie von Ghorbani et al. (2013) wurden 122 Patienten (Altersrange 14-82 Jahre) in zwei Gruppen randomisiert [366]. Die Interventionsgruppe erhielt eine Tablette mit 400µg Selenium und die andere Gruppe ein Placebo ein Tag vor Beginn der Cisplatin-Chemotherapie. Als Endpunkte wurden die Kreatinwerte untersucht, im Sinne einer Steigung des Kreatinwertes um 1.5 mg/dl in Männern und 1.4mg/dl in Frauen, eine Steigung des Plasma Kreatinlevels um mehr als 50% ab Baseline oder eine Urinflussrate geringer als 0.5ml/kg/h. Gemessen wurde zur Baseline und am 5. Tag nach der Cisplatin Therapie. Insgesamt 7 Patienten in der Placebogruppe zeigten Anzeichen einer akuten Nierenschädigung im Vergleich zu keinem Patienten in der Interventionsgruppe (p = 0.013). Die Studie ist sehr oberflächlich beschrieben, es gibt kaum demographische Angaben und keine detaillierte Beschreibung der Rahmenbedingungen. Insbesondere die Ergebnisbeschreibung ist knapp und gibt keinerlei statistische Parameter zu den zuvor angekündigten Laborwerten. Eine selektive Berichterstattung ist deshalb nicht auszuschließen und die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse muss angezweifelt werden. In der Studie von Hu et al. (1995) wurden 41 Patienten in zwei Gruppen randomisiert [367]. Die 1. Interventionsgruppe erhielt 4000µg Selen (Seleno-Kappacarrageenan) von Tag 4 vor

CTx bis 4 Tage nach CTx im ersten Zyklus und dann kein Selen mehr im zweiten Zyklus. Die 2. Interventionsgruppe begann ohne Selen und bekam es dann im zweiten Zyklus. Die Ergebnisse zeigen, dass die peripheralen WBC an Tag 14 nach Beginn der CTx in den Interventionsgruppen signifikant höher war als in den Kontrollgruppen ( $3.35 \pm 2.01$  vs.  $2.31 \pm 1.38[x10^9L]/L$ ,  $p < 0.05$ ). Andererseits war der Verbrauch von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) signifikant geringer in der Kontrollgruppe ( $110.1 \pm 82.2$  vs.  $723.6 \pm 192.6$  IU,  $p < 0.05$ ). Auch Bluttransfusionen waren geringer in der Interventionsgruppe. Die Nephrotoxizität durch Cisplatin wurde durch Urinenzyme gemessen. Die Enzyme NAG (N-Acetylglucosaminidase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase), AAP (Alanin-Aminopeptidase) und ALP (Alkalischen Phosphatase) waren nach der CTx signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### Zusammenfassung:

Vor allem die fehlende Klärung der Ausgangsspiegel von Selen bei den Probanden und die gezielte Substitution nur bei Patienten mit Selendefizit ist ein erhebliches Defizit der meisten Studien. Die Datenlage spricht dafür, dass ein zu hoher Selenspiegel schädlich ist. Nur wenige Studien haben konsequent eine Selensubstitution mit Spiegelkontrolle bei Selenmangel durchgeführt und die Auswirkung dieses Vorgehens auf definierte Endpunkte untersucht, Ein blindes oder einheitliches Vorgehen kann dazu führen, dass einige Probanden die passende Supplementierung erhalten, um die Werte in den Normalbereich zu heben, einige eine zu geringe Supplementierung und anderen eine Überdosierung erhalten, was die Studienergebnisse verzerren kann. Die vorliegenden Studien zeigen Hinweise auf einen protektiven Effekt bei der Mukosa des Rektums (Mücke et al., 2010 [351]), und weniger eindeutige Hinweise auf eine protektive Wirkung der oralen Mukosa bei Patienten mit Selendefizit zur Baseline. Die Studien geben zudem keine Hinweise auf einen negativen Einfluss von Selen auf Rezidive oder das Gesamtüberleben der Krebspatienten.

Um zuverlässige Aussagen über die Effekte von Selen zu gewinnen, sollte ein Normbereich in den Studien angegeben werden und jeder Proband auf das Vorliegen eines Defizits getestet werden. Eine Selensubstitution sollte nur bei nachgewiesenem Mangel erfolgen.

In den vorliegenden Studien ist insgesamt zu beachten, dass Sponsor oft die Herstellerfirma Biosyn war. Hier kann nicht bei allen Arbeiten ausgeschlossen werden, dass die Auswertung der Ergebnisse beeinflusst wurde.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Selen wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.



## 7.5 Vitamine

7.20	Konsensbasiertes Statement	2020
<b>EK</b>	Für die Substitution von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen gelten die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“.	
	Konsens	

Da Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente sowohl in Form von Nahrungsergänzungsmitteln als auch als Arzneimittel verkauft werden, soll im Folgenden kurz auf deren Unterscheidung eingegangen werden. Laut Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit gehören Nahrungsergänzungsmittel zu den Lebensmitteln und dienen der Ergänzung von Ernährung. Deswegen gilt für sie das Lebensmittelrecht (Lebens- und Futtermittelgesetzbuch – LFGB und die Nahrungsergänzungsmittelverordnung – NemV) und sie müssen beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit angezeigt werden. Es ist kein Vorabnachweis der Wirksamkeit oder Sicherheit gegenüber einer Behörde erforderlich, sondern die Hersteller sind selbst für die Sicherheit verantwortlich. Mengenangaben auf der Verpackung können bis zu 50% von der tatsächlichen Menge im Produkt abweichen und es ist keine Höchstmenge der Inhaltsstoffe festgelegt (es gibt nur Empfehlungen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)).

Arzneimittel dagegen werden eingesetzt, um Krankheiten und Beschwerden zu heilen, lindern, verhüten und erkennen oder auch die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen. Für sie gilt das Arzneimittelrecht (Arzneimittelgesetz – AMG; Arzneibücher etc.). Zugelassen werden sie in einem Prüfverfahren durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder bei der Europäischen Zentralbehörde. Hersteller müssen im Zulassungsverfahren klinische Studien vorlegen, die Wirksamkeit und Sicherheit der Mittel belegen. Mengenangaben auf der Verpackung dürfen höchstens um fünf Prozent von der tatsächlichen Dosierung der Wirkstoffe abweichen. Dosierungen aller Inhaltsstoffe werden im Rahmen des Zulassungsverfahrens geprüft und exakt festgelegt.

Eine Expertenkommission des BLV und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) befasst sich mit der Abgrenzung zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln.

Medizinische Vitaminprodukte werden nur bei Indikation eines Mangelzustands verabreicht. Über alle Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente hinweg gelten bei Substitution die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) und insbesondere der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“ [310]. Auch die European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) hat eine Leitlinie zu diesem Thema herausgegeben [311]. Es ist wichtig zu beachten, dass es keine spezifische Ernährung für Krebspatienten gibt, sondern dass allgemeinen Ernährungsempfehlungen gelten. Bei Krebspatienten muss man vor allem unterscheiden, ob diese bereits die kurative Therapie abgeschlossen haben (Survivors), ob es sich um eine therapiebegleitende Ernährung handelt oder ob Mangelernährung vermieden/ behandelt werden soll. Für Survivors wird vom *World cancer research fund* (WCRF; <https://www.wcrf.org/>) neben einer ausgewogenen Ernährung auch

regelmäßige körperliche Belastung empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) hat Referenzwerte zur Nährstoffversorgung (<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>) sowie Empfehlungen für eine „vollwertige“ Ernährung (<https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/>) zusammengestellt.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamine wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung



## 7.6 Vitamin A

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 7 RCTs zur Wirksamkeit von Vitamin A und dessen Derivate vor. Vitamin A und dessen Derivate sollen nicht mit dem Ziel empfohlen werden, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben von onkologischen Patienten zu verlängern oder Nebenwirkungen der Therapie zu senken.  Eine Ausnahme bildet der therapeutische Einsatz der All-trans-Retinolsäure (ATRA) bei der Akuten Promyelozyten-Leukämie.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[368], [369], [370], [371], [372], [373], [374]	
	Starker Konsens	

Vitamin A ist ein fettlösliches Vitamin, was besonders in Orangen, Karotten, Brokkoli, Spinat, aber auch Fisch, Leberprodukten, Eigelb und Milchprodukten vorkommt. Dort liegt es noch in seiner Vorstufe  $\beta$ -Carotin vor, bevor es im Körper zu Vitamin A umgewandelt wird. Vitamin A verringert durch eine positive Beeinflussung der Haut und Schleimhäute die Infektionsanfälligkeit und stimuliert die weißen Blutkörperchen sowie die Produktion von Antikörpern. Es ist außerdem an verschiedenen Stoffwechselprozessen, wie dem Protein- oder Fettstoffwechsel beteiligt und hat Auswirkungen auf Nachtsehen. Vitamin A spielt des Weiteren eine Rolle bei der Synthese von Östrogen und Testosteron.

Bei Vitamin A wurden die Ergebnisse von insgesamt sieben randomisiert kontrollierten Studien eingeschlossen, die entweder die Wirksamkeit von Vitamin A oder von Betacarotin bei verschiedenen Krebspatienten untersuchten.

Davon untersuchten fünf jeweils zweiarmige Studien den Effekt von Betacarotin bzw. Vitamin A auf das Gesamtüberleben. Margalit et al. (2012) [369] und Mayne et al. (2001) [370] verglichen jeweils einen Betacarotin-Arm mit einem Placebo-Arm. Toma et al. (2003) [372] betrachtete neben dem Betacarotin-Arm stattdessen einen Kontrollarm, der nichts bekam. Die Betacarotin-Dosis variierte zwischen 50 und 75mg. Mayne et al. (2001) [370] und Toma et al. (2003) [372] untersuchten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. In beiden Studien zeigten sich keine Effekte von Betacarotin auf das Gesamtüberleben (Mayne et al., 2001 [370]: N = 264; 10 Jahres-Überlebensrate: Betacarotin: 85.9%, Placebo: 80.9%, p = 0.20, HR = 0.86 (95% KI 0.52–1.42); Toma et al., 2003 [372] (N = 214): Anzahl Todesfälle: Betacarotin: 9, Nichts: 15; RR = 0.60 (95% KI 0.26; 1.38), nur Tumor assoziierte Todesfälle: RR = 0.84 (95% KI 0.25; 1.38)). Bei Mayne et al. (2001) waren die Nebenwirkungen zwischen den Armen vergleichbar, außer dass bei den Betacarotin-Patienten (Dosis: 50 mg) mehr Fälle von Gelbfärbungen der Haut auftauchten als bei den Kontrollpatienten (Betacarotin: 18%, Placebo: 6%) [370]. Hinsichtlich der mit Betacarotin assoziierten Nebenwirkungen (Dosis: 75mg) berichteten Toma et al. (2003) von vier Patienten mit Hauttoxizität und einem Patienten mit Mukositis [372]. Margalit et al. (2012) untersuchte 214 Prostatakrebspatienten, die Betacarotin bzw. das entsprechende Placebo zusätzlich zur Radiotherapie

eingekommen hatten [369]. Auch hier unterschied sich der Betacarotin-Arm nicht vom Placebo-Arm hinsichtlich des Zeitraums bis zum Tod oder Metastasen (Anzahl Tod/Metastasen: Betacarotin: 22, Placebo: 31; HR: 0.72 [95% KI 0.42-1.24],  $p = 0.24$ ). Da diese Daten aus einem großen Datensatz mit Prostatakrebspatienten entstammten, konnten die Autoren diese Fragestellung zusätzlich in einer Vergleichsstichprobe betrachten, die statt Radiotherapie Prostatektomie erhalten hatte. Bei letzteren Patienten tauchten im Betacarotin-Arm signifikant mehr Todesfälle und Metastasen auf (Betacarotin: 35, Placebo: 17; HR: 1.92 [95% KI, 1.08-3.43];  $p = 0.03$ ). Kontrolliert für Alter, Gleason Score, PSA und Stadium verschwand dieser signifikante Unterschied jedoch (HR = 1.54; [95% KI, 0.86-2.78];  $p = 0.15$ ).

In den beiden anderen Studien wurde statt Betacarotin Vitamin A verabreicht. In der sehr großen Untersuchung von van Zandwijk et al. (2000) mit insgesamt 2548 Patienten (Kopf-Hals-Tumor oder Lungenkrebs) wurden vier verschiedene Therapiearme betrachtet, die alle nach der Tumoroperation Radiotherapie erhielten (jeweils täglich zwei Jahre lang: Arm A: Retinylpalmitat; Arm B: N-Acetylcystein (NAC); Arm C: Kombination aus Retinylpalmitat und NAC, Arm D: nichts) [373]. Beim Vergleich zwischen den Armen mit (Arm A und C) und ohne Vitamin A (Arm B und D) wurden beim durchschnittlichen Überleben keine signifikanten Unterschiede gefunden (Anzahl Todesfälle innerhalb 5 Jahren: mit Vitamin A: 318/1290, ohne Vitamin A: 314/1283,  $p = 0.925$ , Kaplan-Meier-Kurve:  $p > 0.05$ ). NAC hatte keinen Einfluss auf diesen Zusammenhang. Zuletzt ist bei dieser Studie wichtig zu erwähnen, dass in den Vitamin A-Armen signifikant mehr Nebenwirkungen als im NAC-Arm berichtet wurden (mit Vitamin A: 45%, nur NAC: 24%  $p$  [Meyskens, F. L., Jr. et al. 1995] untersuchte 124 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML), von denen eine Hälfte Busulfan und täglich das Vitamin A-Präparat Aquasol A (bis 1982 Retinol, danach Retinylpalmitat) einnahm und die andere Hälfte nur Busulfan erhielt. Während in der unkontrollierten Analyse keine signifikanten Unterschiede im Überleben festgestellt wurden (Median in Monaten: Vitamin A: 51, Nichts: 44; HR = 1.33 (95% KI 0.89-1.97),  $p = 0.081$ ), war das Sterberisiko kontrolliert für Alter, Lymphozyten-Prozentsatz und absolute polymorphonukleare Leukozyten-anzahl im Kontrollarm um 60% höher als im Vitamin A-Arm (HR = 1.60 (95% KI 1.05-2.43),  $p = 0.014$ ). Im Vitamin A-Arm berichteten die Patienten jedoch über signifikant mehr Grad 2-Nebenwirkungen als Patienten im Kontrollarm (Vitamin A: 13/56, Nichts: 3/67,  $p = 0.002$ ).

Progressionsfreies Überleben oder Inzidenzraten zweiter Primärtumore bzw. Rezidive wurde in sechs der eingeschlossenen Vitamin A-Studien untersucht, wobei sich diese mehrheitlich mit den Studien zur Mortalität überschneiden [374], [370], [371], [372], [373]. In beiden Studien mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die Betacarotin untersuchten, fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Mayne et al. (2001) hatten der Betacarotin- und Placebo-Arm vergleichbare kombinierte Inzidenzen von Lokalrezidiven und zweiten Primärtumoren (HR = 0.69 (95% KI 0.39-1.25), Zeitraum bis zum Auftreten:  $p = 0.59$ ) [370]. Auch bei der getrennten Betrachtung zeigten sich keine Unterschiede (Lokalrezidive: HR = 0.72 (95% KI 0.37-1.39); zweite Primärtumore: HR = 1.20 (95% KI 0.59-2.45)). Wenn auch nicht signifikant, war vor allem das Auftreten zweiter Primärtumore in der Lunge im Betacarotin-Arm häufiger als im Placebo-Arm (Anzahl: Betacarotin: 13, Placebo: 25; HR = 1.44 (95% KI 0.62-3.39)). Bei Toma et al. (2003) unterschieden sich Betacarotin- und Kontrollarm nicht hinsichtlich progressionsfreien Überleben (Anzahl mit Progression: Betacarotin: 15 (14.4%), Nichts: 14 (12.7%); 10-Jahres-DFS-Rate: Betacarotin: 75.7%, Nichts: 74.3%,  $p = 0.56$ , RR = 1.08 (95% KI 0.52; 2.25)) und relativen Risiken für Rezidive und zweite Primärtumore (Rezidiv: RR = 1.14 (95% KI 0.28; 3.44); zweiter Primärtumor: RR = 0.99

(95% KI 0.28; 3.44); Kopf-Hals-Rezidiv oder zweiter Primärtumor: RR = 1.05 (95% KI 0.43; 2.59) [372].

Auch die folgenden Ergebnisse der Studien, die direkt Vitamin A untersuchten, sprechen größtenteils für einen fehlenden Effekt von Vitamin A auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei Jyothirmayi et al. (1996) wurden 106 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren verglichen, die entweder ein Jahr lang Retinylpalmitat oder ein Placebo einnahmen [374]. Laut Angabe der Autoren tauchten in dieser Studie keine mit Vitamin A assoziierten Nebenwirkungen auf. Beide Arme wiesen eine vergleichbare 3-Jahres Inzidenzrate von Rezidiven (Anzahl: Vitamin A: 11/56 (20%); Placebo: 5/50 (10%)) oder zweiten Primärtumoren (Anzahl: Vitamin A: 0, Placebo: 2, Lokalisation: Zunge und Mundhöhle) auf. Analog dazu fanden auch van Zandwijk et al. (2000) keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl erster Ereignisse (Rezidiv, zweiter Primärtumor, Tod) innerhalb von fünf Jahren (mit Vitamin A: 465/1290, ohne Vitamin A: 451/1283,  $p = 0.672$ ) und Anzahl zweiter Primärtumore nicht signifikant (mit Vitamin A: 115/1290; ohne Vitamin A: 96/1283,  $p = 0.173$ ) [373]. Ähnlich wie bei der Mortalität fanden Meyskens et al. (1995) bei den CML-Patienten in der unkontrollierter Analyse ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich progressionsfreien Überlebens (Median in Monaten: Vitamin A: 46, Placebo: 38; HR = 1.26 (95% KI 0.86-1.86),  $p = 0.11$ ), aber kontrolliert für Alter, Lymphozyten-Prozentsatz und absoluter polymorphonuklearen Leukozytenanzahl gab es in der Kontrollgruppe ein 53% höheres Progressionsrisiko (HR = 1.53 (95% KI 1.01-2.31),  $p = 0.022$ ) [371].

Über alle Studien hinweg war die methodische Qualität in den vorgestellten Studien zum Gesamt- und progressionsfreien Überleben relativ gut. Zum Beispiel hatten die meisten Studien eine ausreichend große Stichprobengröße. Trotzdem gab es in allen Studien mehr oder weniger viele Kritikpunkte. Unter anderem konnten zu Beginn in der Mehrheit der Studien Gruppenunterschiede zwischen den Armen nicht ausgeschlossen werden [369], [371], [373]. Zusätzlich dazu hatte die Studie von Meyskens et al. (1995) eine zu kleine Stichprobe und eine sehr hohe Dropout-Rate, was eine Verzerrung der Ergebnisse sehr wahrscheinlich macht [371]. Fasst man alle Ergebnisse zusammen, weisen diese auf eine fehlende Wirksamkeit von Betacarotin bzw. Vitamin A auf das Gesamt- und Progressionsfreie Überleben hin. Einzige Ausnahme stellte die Studie von Meyskens et al. (1995) dar, die bei CML-Patienten positive Effekte fand [371]. Doch aufgrund der methodischen Mängel und eher schwachen Evidenz dieser Studie lassen sich daraus noch keine abschließenden Aussagen treffen.

In der letzten sehr kleinen Studie von Ehrenpreis et al. (2005) mit 17 unterschiedlichen Krebspatienten erforschten die Autoren die Wirksamkeit von Vitamin A zur Verbesserung chronisch strahleninduzierter Proktopathie [368]. Ein Studienarm bekam nach der Radiotherapie 90 Tage lang zweimal täglich Retinylpalmitat und der andere stattdessen ein Placebo. Die beiden Arme unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die mindestens zwei Proktopathie-Symptome weniger hatten, vor (Vitamin A: 7/9; Placebo: 2/8,  $p = 0.057$ ), aber die Symptome verbesserten sich im Durchschnitt im Vitamin A-Arm stärker als im Placebo-Arm (Vitamin A:  $11 \pm 5$ ; Placebo:  $2.5 \pm 3.6$ ,  $p = 0.013$ ). Trotz dieses positiven Ergebnisses kann aufgrund der starken methodischen Mängel dieser Studie daraus keine Empfehlung abgeleitet werden. Neben der schon erwähnten kleinen Stichprobengröße müssen in dieser Hinsicht vor allem die mangelnde Vergleichbarkeit der Studienarme zu Beginn der Erhebung und die fehlenden Validierungsangaben der verwendeten selbstentwickelten Instrumente genannt werden.

Alles in allem sprechen diese gesammelten Ergebnisse dafür, dass Vitamin A oder dessen Derivate nicht mit dem Ziel eingesetzt werden sollen, Gesamt- oder progressionsfreies Überleben von Krebspatienten zu verlängern oder die Nebenwirkungen der Tumorthherapie zu vermindern. Eine Ausnahme ist der therapeutische Einsatz der All-trans-Retinolsäure (ATRA) bei der Akuten Promyelozyten-Leukämie. Bei dieser Krebsform stellt ATRA standardmäßig einen festen Bestandteil der Tumorbehandlung dar.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin A wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 7.7 Vitamin B1

Vitamin B1 (Thiamin) befindet sich am stärksten in Bierhefe, Weizenkeimen und Sesam- und Sonnenblumenkernen und ist ein wasserlösliches Vitamin, das zur Verbrennung von Kohlenhydraten benötigt und verbraucht wird, um sie in Energie umzuwandeln. Zusätzlich nimmt Vitamin B1 entscheidenden Einfluss auf die Funktion des Nervensystems.

Zur Wirksamkeit der isolierten Gabe von Vitamin B1 in der komplementären Krebsbehandlung wurden Studien aller Evidenzebenen durchsucht, aber keine relevanten Studien gefunden.

### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin B1 wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationsfassung

## 7.8 Vitamin B6

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse und 3 weiteren RCTs zur Wirkung von Vitamin B6 vor. Vitamin B6 soll nicht mit dem Ziel empfohlen werden, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben von onkologischen Patienten zu verlängern.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[375]</a> , <a href="#">[376]</a> , <a href="#">[377]</a> , <a href="#">[378]</a>	
	Starker Konsens	

7.23	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2a</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Beurteilung der Wirksamkeit von Vitamin B6 gegen das Hand-Fuß-Syndrom bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Vitamin B6 bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[375]</a> , <a href="#">[379]</a> , <a href="#">[380]</a> , <a href="#">[381]</a>	
	Starker Konsens	

Vitamin B6 gehört zu den wasserlöslichen Vitaminen und kann in vielen Lebensmitteln, wie Fleisch, Fisch, Vollkornprodukten, grünen Bohnen, Linsen, Bananen oder Nüssen gefunden werden. Vitamin B6 ist an einer Reihe zentraler Abläufe im Stoffwechsel beteiligt, wie dem Eiweiß- oder Fettstoffwechsel. Ebenso hat es Auswirkungen auf das Immunsystem.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vitamin B6 in der Krebsbehandlung wurde in diese Leitlinie eine Metaanalyse [\[375\]](#), und vier zusätzliche randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen [\[379\]](#), [\[378\]](#), [\[380\]](#), [\[381\]](#).

In zwei Einzelstudien wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin B6 und Überleben untersucht [\[376\]](#), [\[378\]](#). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede sowohl in der kleinen Studie von Chalermchai et al. (2010) mit 56 Kolorektal- oder Brustkrebspatienten während der Capecitabin-Chemotherapie (Median in Monaten: 400mg Pyridoxin/Tag: 30.4, 200mg Pyridoxin/Tag: 27.5,  $p = 0.70$ ) [\[376\]](#), als auch bei Newling et al. (1995) mit 252 Blasenkrebspatienten nach der Tumoroperation (Arm A: Pyridoxin, Arm B: Placebo;  $p = 0.53$ ) [\[378\]](#). Analog dazu wurden ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich progressionsfreien Intervalls (PFS) bzw. krankheitsfreien Intervalls (DFS) gefunden. Dieser Endpunkt wurde primär in der Studie von Newling et al. (1995) [\[378\]](#) und sekundär in einer weiteren Studie von Corrie et al. (2012) [\[377\]](#), betrachtet, in der insgesamt 106 Kolorektal- oder Brustkrebspatienten zusätzlich zum Capecitabin basierten Chemotherapie regime entweder 3 Mal täglich 50

mg Pyridoxin oder ein Placebo erhielten (Corrie et al., 2012 [377]: PFS (Median in Monate): Pyridoxin: 7.4, Placebo: 9.9, HR = 1.62 (95% KI 0.91–2.88), p = 0.095; Newling et al., 1995 [378]: Anzahl Pat. mit Rezidiv: Pyridoxin: 82/126, Placebo: 77/126, p = 0.30; DFS: Median nicht angegeben, nur Kaplan-Meier-Kurve, Rezidivrate pro Jahr: Pyridoxin: 0.72, Placebo: 0.72, p = 0.992).

Auch wenn es an diesen Studien zahlreiche methodische Kritikpunkte gibt (z.B. unklarer Randomisierungsvorgang bei Chalermchai et al., 2010 [376], bzw. Corrie et al., 2012 [377] und fehlende intention-to-treat-Analyse bei Newling et al., 1995 [378]) und zumindest Mortalität nur als sekundärer Endpunkte betrachtet wurde, weisen sie doch auf eine fehlende Wirksamkeit von Vitamin B6 auf das Überleben und progressions- bzw. krankheitsfreie Intervall hin. Deswegen soll Vitamin B6 in der Tumorthherapie oder als Sekundärprävention nicht mit dem Ziel eingesetzt werden, Gesamt- oder progressionsfreies Überleben von onkologischen Patienten zu verlängern.

Die meisten Studien (1 Metaanalyse und zusätzlich drei randomisiert kontrollierte Studien jeweils mit unterschiedlichen Krebspatienten) gab es zur Toxizität von Chemotherapie (in über 90% der Studien Capecitabin) und im Speziellen zum Auftreten des Chemotherapie-induzierten Hand-Fuß-Syndroms [379], [375], [380], [381]. Auch hier stellten die Autoren mit einer Ausnahme keine signifikanten Unterschiede fest. In den drei Einzelstudien wurde jeweils eine vergleichbare Inzidenz des Hand-Fuß-Syndroms während der Chemotherapie im Pyridoxin-Arm im Vergleich zu einem Placebo- bzw. reinen Chemotherapie-Arm gefunden (Braik et al., 2014 [379]: N = 77, Pyridoxin: 10/38 (26%), Placebo: 8/39 (21%), p = 0.547; Ota et al., 2014 [380]: N = 60, Inzidenz ≥ Grad 2: Pyridoxin: 18 (60%), Nichts: 18 (60%), p = 1; Yap et al., 2017 [381]: N = 210, Inzidenz ≥ Grad 2: Pyridoxin: 33/105 (31.4%, 95% KI 22.6%-40.3%), Placebo: 39/105 (37.1%, 95% KI 27.9%-46.4%), p = 0.38). Bei Ota et al. (2014) gab es abgesehen davon auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich anderer Chemotherapie-induzierter Nebenwirkung [380] und Braik et al. (2014) berichteten in beiden Armen von einer vergleichbaren Anzahl an Patienten, bei denen eine Dosisreduktion nötig war (Pyridoxin: 24%; Placebo: 21%) [379].

Analog dazu fanden sich auch in der Metaanalyse, die in 5 randomisierten zweiarmigen Studien 612 Krebspatienten betrachtete, bei der Analyse der vier Studien mit einem Vergleich zwischen einem Vitamin B6-Arm und einem Placebo- bzw. reinen Chemotherapie-Arm [377], [382], [383], [384], keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz des Hand-Fuß-Syndroms (Pyridoxin: 191/297, Placebo/nichts: 196/272, RR = 0.96 (95% KI 0.86–1.06), p = 0.40; Inzidenz ≥ Grad 2: Pyridoxin: 74/191, Placebo/nichts: 76/196, RR = 0.95 (95% KI 0.73–1.24), p = 0.28), als auch hinsichtlich der Zeit bis dessen Auftretens (Median in Monaten: Pyridoxin: 87, Placebo/nichts: 61, p = 0.44). Zudem benötigten bei Corrie et al. (2012) in beiden Armen nach 12 Wochen Behandlung eine vergleichbare Anzahl an Personen keine Dosisreduzierung (Pyridoxin: 37%, Placebo: 23%, RR: 0.59 (95% KI 0.29, 1.20), p = 0.152), wenn auch die Zeit bis zur Dosisveränderung im Pyridoxin-Arm signifikant länger war (HR = 0.512 (95% KI 0.31, 0.84), p = 0.008) [377]. In der zweiten Analyse verglichen die Autoren der Metaanalyse anhand der Studie von Chalermchai et al. (2010) die Inzidenzrate zwischen hoher und niedriger Vitamin B6-Dosis [376]. In diesem Fall war die Rate bei der hohen Dosis signifikant geringer als bei der niedrigen (Inzidenz ≥ Grad 2: 400mg/Tag: 11/28, 200mg/Tag: 20/28, RR = 0.55 (95% KI 0.33–0.92), p = 0.02).

Obwohl sowohl die Einzelstudien, als auch die Metaanalyse teilweise starke methodische Mängel aufwiesen (z.B. kleine Stichprobengröße; unklarer Randomisierungsvorgang etc.), kann wegen der Homogenität der Befundlage von einer fehlenden Wirksamkeit von Vitamin B6 bezüglich des Hand-Fuß-Syndroms ausgegangen werden. Zudem wird beim Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms standardmäßig eine wirksame Dosisreduzierung der Zytostatika durchgeführt. Nur im Falle, dass dies aus wichtigen Gründen nicht in Betracht gezogen wird, bieten die Ergebnisse von Chalermchai et al. (2010) erste Hinweise, dass eine orale Gabe von Vitamin B6 (in der Dosierung von 400mg/Tag) zur Verminderung des Hand-Fuß-Syndroms erwogen werden kann) [376].

Zusätzlich zu den bereits vorgestellten Ergebnissen wurden in einigen Studien sekundär noch zwei weitere Endpunkte, nämlich Tumoransprechen und Lebensqualität, untersucht. Diese waren jedoch keine Grundlage für Empfehlungen und Statements, weil sie entweder nur sehr knapp beschrieben wurden oder ein anderweitiges starkes Verzerrungsrisiko aufwiesen. Der Vollständigkeit halber werden sie im Folgenden kurz aufgeführt. Tumoransprechen wurde in drei Einzelstudien betrachtet, in denen sich mehrheitlich keine signifikanten Unterschiede zeigten (Corrie et al., 2012 [377]: Tumoransprechrates: Pyridoxin: 9/46, Placebo: 9/36, OR = 1.37 (95% KI 0.475–3.96),  $p = 0.56$ ; Newling et al., 1995 [378]: Anstieg T-Kategorie: Pyridoxin/Placebo:  $n = 17$  (6%). Nur bei Chalermchai et al. (2010) gab es je nach Dosis signifikante Unterschiede hinsichtlich des partiellen Tumoransprechens (400mg: 57.9%, 200mg: 20%,  $p = 0.038$ , RR = 5.5 (95% KI 1.56–26.14)) [376]. Die Verbesserung der Lebensqualität war sekundärer Endpunkt in der Metaanalyse von Chen et al. (2013) [375], der in zwei der fünf eingeschlossen Studien beleuchtet wurde, und in der Studie von Yap et al. (2017) [381]. In allen Studien wurden die Ergebnisse sehr knapp und ohne bedeutsame Unterschiede berichtet.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin B6 wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.



## 7.9 Vitamin B12

7.24	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Beurteilung der Wirksamkeit isolierter Gabe von Vitamin B12 gegen Polyneuropathie bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Vitamin B12 bei diesen Patienten gegeben werden.  Davon ausgenommen sind Patienten mit Substitutionsbedarf aus anderer Indikation.	
	<a href="#">[331]</a>	
	Starker Konsens	

Vitamin B12 ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Molekülen, die auch als Cobalamine bezeichnet werden. Es ist wasserlöslich und kommt in Lebensmitteln, wie Hering, Eier, Milch oder Leber meist gebunden an Eiweiße vor. Vitamin B12 wird ausschließlich von Mikroorganismen synthetisiert und in der Leber gespeichert. Es spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen Stoffwechselfvorgängen, wie v.a. der Bildung von DNA und dem Abbau von Fettsäuren. Außerdem unterstützt Vitamin B12 die Blutbildung.

Bei Vitamin B12 wurde nur eine randomisiert kontrollierte Studie in die Evidenztabelle aufgenommen [\[331\]](#). Es konnten keine weiteren Studien auch von niedrigeren Evidenzstufen wie z.B. Kohortenstudien oder Fallserien ermittelt werden, die die Wirksamkeit von Vitamin B12 in der komplementären oder alternativen Krebsbehandlung untersuchten. Es wurden lediglich weitere Studien gefunden, die Vitamin B12 in Kombination mit anderen Vitaminen analysierten und deswegen erst im [Kapitel 7.14](#) (Vitaminskombinationen) betrachtet und diskutiert werden.

In der vierarmigen Studie von Mondal et al. (2014) wurde primär der Zusammenhang zwischen Vitamin B12 und peripherer Neuropathie während und nach der Chemotherapie untersucht [\[331\]](#). Sensorische, motorische und Schmerzsymptome wurden getrennt analysiert. Insgesamt wurden 90 Patienten mit Bronchialkrebs, Brustkrebs und Eierstockkrebs betrachtet, von denen Arm A während bis ein Monat nach der Chemotherapie zusätzlich 3 Mal täglich 500µg Methylcobalamin, Arm B im gleichen Zeitraum täglich 400mg Vitamin E, Arm C jeweils sieben Tage pro Chemotherapie-Zyklus täglich 250 mg Acetyl-L-Carnitin (ALC) und Arm D zwei bis fünf Tage pro Zyklus 3 Mal täglich 20mg Glutamin einnahm. Über alle vier Arme hinweg gab es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Symptombeginns (Arm A vs. Arm B vs. Arm C vs. Arm D:  $p < 0.001$ ), aber die Unterschiede wurden nicht paarweise für die Arme untersucht. Abgesehen davon unterschieden sich die Arme ebenfalls hinsichtlich des Symptomverlaufs. Post-hoc-Analyse ergaben, dass in allen drei untersuchten Bereichen der Vitamin B12- und Vitamin E-Arm vergleichbare Verläufe vorwiesen, aber Vitamin B12-Patienten jeweils einen besseren Verlauf als der ALC- und Glutamin-Arm berichteten (Sensorik: Vitamin B12 vs. Vitamin E:  $p = 0.446$ , Vitamin B12 vs. ALC:  $p = 0.013$ , Vitamin B12 vs. Glutamin:  $p = 0.001$ ; Motorik: Vitamin B12 vs. Vitamin E:  $p = 0.227$ , Vitamin B12 vs. ALC:  $p < 0.001$ , Vitamin B12 vs. Glutamin:  $p < 0.001$ ;

Schmerzen: Vitamin B12 vs. Vitamin E:  $p =$  nicht signifikant, Vitamin B12 vs. ALC:  $p < 0.001$ , Vitamin B12 vs. Glutamin:  $p < 0.001$ ).

An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. So wurde unter anderen nur eine sehr kleine Stichprobe je Arm untersucht, die Arme waren nicht verblindet, es gab eine hohe Dropout-Rate (insgesamt 44%) und mögliche Gruppenunterschiede hinsichtlich der untersuchten Variablen z.B. des Schmerzempfindens wurden zur Baseline nicht untersucht und kontrolliert. Davon abgesehen ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt, da es keinen richtigen Kontrollarm gab, der z.B. nur ein Placebo erhalten hat, um die Wirksamkeit von Vitamin B12 im Vergleich zum natürlichen Auftreten von Chemotherapie assoziierter peripherer Neuropathie zu untersuchen. Aus diesem Grund kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Vitamin B12 bei peripherer Polyneuropathie gegeben werden.

An dieser Stelle ist es jedoch noch wichtig zu beachten, dass es in der Praxis unabhängig davon wichtig ist, auch bei Krebspatienten einen Vitamin B12 Mangel zu erkennen und zu substituieren. In diesem Fall gelten die Ernährungstherapieempfehlungen (s. Einführung in [Kapitel 7.5](#)).

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin B12 wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.10 Amygdalin/ « Vitamin B17 »

7.25	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Amygdalin/ Laetrile/ Aprikosenkerne („Vitamin B17“) vor. Jedoch liegen Daten aus einem systematischen Review und 2 einarmigen Studien zu den Nebenwirkungen von Amygdalin/ Laetrile/ Aprikosenkernen („Vitamin B17“) vor.  Amygdalin/ Laetrile/ Aprikosenkerne („Vitamin B17“) soll/en aufgrund der potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen nicht gegeben werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[385]</a> , <a href="#">[386]</a> , <a href="#">[387]</a>	
	Konsens	

Amygdalin wird häufig fälschlicherweise als „Vitamin B17“ bezeichnet. Es ist kein Vitamin, sondern eine cyanogene Glykosid-Pflanzenverbindung, die in den Kernen vieler Früchte und in zahlreichen Pflanzen der Gattung Prunus vorkommt. Oral verabreichtes Amygdalin wird vermutlich durch menschliche Verdauungsenzyme über mehrere Zwischenstufen in Benzaldehyd und Cyanid umgewandelt, was im Verdacht steht, toxisch zu wirken. In den 1950er Jahren wurde eine intravenöse Form von Amygdalin eingeführt und als Laetrile bezeichnet, eine Abkürzung für laevorotatory und mandelonitrile. In den USA wird damit eine halbsynthetische Verbindung aus D-Glucuronsäure und Mandelonitril bezeichnet, während in Mexiko hergestelltes Laetril aus zerkleinerten Aprikosenkernen aus Amygdalin besteht. In einigen Ländern ist Laetril wegen mangelnder Wirksamkeitsnachweise, Verunreinigungen oder möglicher Toxizität nicht zugelassen, dennoch wird es von Befürwortern als ein "natürliches Krebsheilmittel" beworben.

### Studien zur Wirksamkeit

In der systematischen Recherche wurde auf der ersten Evidenzebene keine randomisierten Studien, sondern nur ein systematisches Review von Cochrane gefunden [\[385\]](#). In dieser Arbeit wurde ebenso eine ausführliche Suche auf den Datenbanken Central, Medline, Embase, Amed, Scirus, Cinahl und CAMbase, als auch das MetaRegister und National Research Register durchgeführt. Auch diese Suche nach (quasi) randomisiert-kontrollierten Studien verlief ergebnislos. Die Autoren schlussfolgern, „die Behauptungen, dass Laetril oder Amygdalin positive Auswirkungen auf Krebspatienten haben, werden derzeit nicht durch solide klinische Daten gestützt“ [\[385\]](#).

Die Recherche wurde daher auf die zweite Evidenzebene ausgeweitet. Es wurden keine kontrollierten Studien bezüglich der Wirksamkeit von Amygdalin/Laetrile („Vitamin B17“) gefunden.

### Nebenwirkungen

Die Autoren des genannten Cochrane-Reviews raten wegen potentieller Nebenwirkungen ab: „Es besteht ein erhebliches Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen einer Cyanidvergiftung nach Laetril oder Amygdalin, insbesondere

nach oraler Einnahme. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Laetril oder Amygdalin zur Behandlung von Krebs ist daher eindeutig negativ“ [385].

In einer einarmigen Studie wurden 178 Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen für 21 Tage mit Amygdalin (intravenös 4,5- 7 g pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche, anschließend oral 1,5 g) sowie Enzymen und Vitaminen behandelt [387]. Es konnten keine positiven Effekte auf die Lebensdauer oder Entwicklung der Krebserkrankung beobachtet werden. Stattdessen zeigten sich bei elf Patienten Cyanid-Blutwerte über 2 µg per ml (bis zu 4 µg per ml), fünf davon erlitten eine Cyanid-Vergiftung. 30% der Teilnehmer litten zudem unter Übelkeit und/oder Erbrechen, 7% unter Schwindel und/ oder Kopfschmerzen. Beides ließ nach Beendigung der Amygdalin-Einnahme sofort nach. Bei einer Patientin kam es zu einer Tachykardie mit Dyspnoe und bei vier Patienten zu Dermatitis. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zum Wirkstoff.

Auch eine aktuelle Studie zeigte den Zusammenhang zwischen oraler und intravenöser Amygdalin-Einnahme mit dem Cyanid-Blutspiegel [386]. Bei 55 Patienten mit einer Tumorerkrankung, die täglich oral 1g Amygdalin pro Tag zu sich nahmen, bekamen zusätzlich ein bis fünf Amygdalin- Injektionen (6-18 mg) im Abstand von 4-6 Tagen. Dabei zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Cyanid-Blutspiegels nach jeder Injektion (Mittelwert Prä: 34.74 µg/L, Post: 66.20 µg/L, p = 0.00001).

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Amygdalin/“Vitamin B17“ wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.11 Vitamin C

7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse zu Wirkung von oralem Vitamin C vor. Orales Vitamin C in höheren Dosierungen soll nicht bei onkologischen Patienten mit dem Ziel empfohlen werden, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben zu verlängern oder die therapieassoziierte Toxizität zu senken.	
Level of Evidence <b>2a</b>	<a href="#">[388]</a>	
	Starker Konsens	

7.27	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2a</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Beurteilung der Wirksamkeit von hochdosiertem intravenösem Vitamin C vor, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben zu verlängern oder die Toxizität bei onkologischen Patienten zu senken. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von hochdosiertem intravenösem Vitamin C bei diesen Patienten gegeben werden.	
	2a: /1b-	
	Starker Konsens	

Das auch als Ascorbinsäure beschriebene Vitamin C findet man in besonders hoher Konzentration in Acerola-Kirschen, Hagebutten, Sanddorn und schwarzen Johannisbeeren, aber auch in anderem Obst und Gemüse. Es ist ein wasserlösliches Antioxidans und Radikalfänger. Vitamin C wird im Körper für zahlreiche Stoffwechselfunktionen benötigt und ist unter anderem am Aufbau von Eiweißstoffen und Bindegewebe beteiligt.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vitamin C in der Krebsbehandlung konnten insgesamt zwei randomisiert kontrollierte Studien und ein systematisches Review [\[388\]](#), ermittelt werden. Insgesamt wurden in dieses Review 34 Studien mit unterschiedlichen Studientypen eingeschlossen, davon waren jedoch nur vier randomisierte Studien, die primär Vitamin C analysierten [\[389\]](#), [\[390\]](#), [\[391\]](#), [\[392\]](#). Um eine hohe methodische Qualität für die der Empfehlung zugrundeliegenden Studien zu gewährleisten, wurden gemäß dem stufenweisen Vorgehen bei der Studienauswahl (s. Leitlinienreport Abschnitt 5.3.3.) nur diese vier Studien (N = 278) des systematischen Reviews in die Evidenztabelle und damit in die Hintergrundstudien der Empfehlungen eingeschlossen. Bei Vitamin C unterscheidet man zwischen zwei

Hauptapplikationsarten, oral oder intravenös, deren Ergebnisse im Folgenden getrennt dargestellt werden.

Zuerst soll auf die orale Applikation eingegangen werden, die in drei der Studien des systematischen Reviews (Creagan et al., 1979 [389]; Goel et al., 1999 [390]; Moertel et al., 1985 [392]) und bei Liu et al. (2010) [393] betrachtet wurde.

Ein wichtiger Endpunkt des systematischen Reviews von Jacobs et al. (2015) war die Verbesserung der Mortalität [388]. In beiden Studien zur Mortalität, die jeweils die orale Einnahme von Vitamin C (Dosis: 4x täglich 2.5g Ascorbat) mit einer Placebo-Einnahme bei fortgeschrittenen Krebspatienten verglichen, fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Creagan et al., 1979 [389]: N = 123, keine Daten berichtet, nur Kaplan-Meier-Kurve; Moertel et al., 1985 [392]: N = 100, Median in Monaten: Vitamin C: 2.9, Placebo: 4.1, p = nicht signifikant). Zusätzlich dazu wurde in einer der eingeschlossenen Studien des systematischen Reviews mit Brustkrebspatientinnen (N = 30) primär Tumoransprechen in der Brust untersucht [390]. Laut der Autoren war das Tumoransprechen im Vitamin C- Arm, der für 84 Tage neben der Chemotherapie zweimal täglich 5g Ascorbat einnahm, höher als im Kontrollarm (Vitamin C: 60%, Nichts: 33.3%). Es war jedoch kein p-Wert angegeben und es fehlten die genauen Kriterien für Tumoransprechen. Auch bei der Mittelwertveränderung der Tumordiameter gab es keine Angaben zum Gruppenvergleich. Stattdessen berichteten die Autoren lediglich die Ergebnisse der Vitamin C Gruppe (vor Chemotherapie: 3.53 cm (SD = 0.73), nach Chemotherapie: 1.93 cm (SD = 0.77)) mit dem Hinweis im Text, dass sich der Vitamin C Armer stärker verbesserte als die Kontrollgruppe. Abgesehen davon wurde in dem systematischen Review zuletzt sehr knapp die nichtsignifikanten Studienergebnisse von Creagan et al. (1979) [389] und Moertel et al. (1985) [392] hinsichtlich Lebensqualitätsverbesserung berichtet.

In der Studie von Liu et al. (2010) wurde der Einfluss von Vitamin C auf die Anreicherung von Radiojod im Speichel oder den Speicheldrüsen beim Schilddrüsenkrebs untersucht [393]. Insgesamt wurden in dieser vierarmigen Studie 72 Patienten mit Schilddrüsenkrebs betrachtet, die alle nach der Operation Radiojodtherapie (RJT) und sechs Tage lang alle vier Stunden 100mg Vitamin C erhielten. Je nach Therapiearm war der Zeitpunkt, zu dem nach Beginn der RJT Vitamin C gegeben wurde, verschieden (1, 5, 13, 25 Stunden nach RJT). Jeweils für die Glandula parotis, als auch für die Glandula submandibularis zeigten sich zwischen den Therapiearmen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Dosimetrie und kumulierter Aktivität im Speichel. Kritikpunkte an dieser Studie sind die kleine Stichprobe und die fehlende Vergleichsstichprobe ohne Vitamin C.

Insgesamt ist die dargestellte Evidenzlage hinsichtlich oralem Vitamin C wegen der Heterogenität der untersuchten Endpunkte und der teilweise starken Kritikpunkte der eingeschlossenen Studien (z.B. kleine Stichprobengrößen, unklarer Randomisierungsvorgang, sehr schlechte Berichtsqualität der Ergebnisse etc.) eher schwach. Da jedoch in keinen Studien vertrauenswürdige Ergebnisse zugunsten einer oralen Vitamin C-Behandlung gefunden wurden, kann trotzdem die Empfehlung geschlussfolgert werden, dass orales Vitamin C in höheren Dosierungen bei onkologischen Patienten nicht mit dem Ziel eingesetzt werden soll, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben zu verlängern oder die therapieassoziierte Toxizität zu senken.

Im Gegensatz dazu wurde die intravenöse Anwendung nur in zwei Einzelstudien betrachtet. Zum einen in der, in das systematischen Review eingeschlossene,

randomisiert kontrollierten Pilotstudie von Ma et al. (2014) [394] und zum anderen in der Studie von Jeon et al. (2016) [395].

In der Studie von Ma et al. (2014) wurden Eierstockkrebspatientinnen (N = 30) zusätzlich zur Chemotherapie Ascorbat intravenös verabreicht (Dosis: von initialen 15g bis zu einem therapeutischen Range von 75 bis 100g pro Infusion) [394]. Die Kontrollgruppe dagegen bekam nur Chemotherapie. Hinsichtlich Gesamtüberlebens zeigte sich in der Kaplan-Meier-Kurve ein positiver Trend in Richtung des Vitamin C- im Vergleich zum Kontrollarm, es wurden aber keine Zahlen berichtet. Keine signifikanten Unterschiede hingegen berichteten die Autoren beim progressionsfreien Intervall (Median in Monaten: Vitamin C: 25.5, Nichts: 16.75,  $p > 0.05$ ). Zuletzt wurden pro Arztbesuch im Vitamin C-Arm weniger Grad 1-2 Nebenwirkungen als im Kontrollarm berichtet. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Vitamin C-Patienten mehr Arztbesuche bekamen als die Kontrollpatienten, was dieses Ergebnis höchstwahrscheinlich verzerrt. Abgesehen davon können weitere methodische Verzerrungen dieser Pilotstudie unter anderem wegen der sehr kleinen Stichprobe und der sehr knappen, unzureichenden Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Somit reichen die positiven Ergebnisse nicht für eine Empfehlung, sondern diese müssen erst in zukünftigen größeren Studien weiter untersucht und bestätigt werden.

Die andere Studie von Jeon et al. (2016) untersuchte 97 Patienten mit kolorektalem Karzinom, die während ihrer elektiven laparoskopischen Kolektomie intravenös entweder Ascorbinsäure (50mg/kg gemischt mit Kochsalzlösung, Injektionsvolumen: 50ml) oder ein Placebo (50ml Kochsalzlösung) erhielten [395]. Primärer Endpunkt waren die subjektiv eingeschätzten Schmerzen 2, 6 und 24 Stunden nach der Operation. Zu allen Messzeitpunkten klagten Patienten aus dem Vitamin C-Arm im Ruhezustand über weniger Schmerzen als im Kontrollarm (jeweils  $p < 0.05$ ). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch, wenn die Patienten die Schmerzen einschätzen sollten, während sie husteten. Abgesehen davon wurde im Kontrollarm zwei Stunden nach der Operation durchschnittlich signifikant weniger Morphin verabreicht ( $p < 0.05$ ). In den nachfolgenden Zeitpunkten war die Menge in beiden Armen vergleichbar. Ein sekundärer Endpunkt dieser Studie war die Wirksamkeit von Vitamin C zur Verbesserung der Fatigue. Zu keinem der Zeitpunkte gab es signifikante Unterschiede bei der Fatigue. Zuletzt wurde die Toxizität der Operation anhand des zusätzlichen Bedarfs an Opiaten, der Übelkeit und dem Erbrechen nach der Operation und anhand der Hospitalisierungsdauer bewertet. Mit der Ausnahme des Bedarfs an zusätzlichen Opiaten, welcher im Durchschnitt im Vitamin C-Arm signifikant geringer war (Vitamin C: 0.8 (SD = 0.8), Placebo: 1.4 (SD = 1),  $p = 0.00$ ), zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Armen. Auch die Studie von Jeon et al. (2016) besitzt wegen gravierender methodischer Mängel eine eingeschränkte Validität (u.a. zwischen den Armen möglicherweise Unterschiede zur Baseline bzgl. Schmerzempfinden, multiples Testen, schlechte Berichtsqualität z.B. Zahlen teilweise nur aus Grafik schätzbar). Deswegen reichen die Ergebnisse noch nicht für die allgemeine Empfehlung, dass intravenöses Vitamin C perioperativ als Koanalgetikum erwogen werden kann. Zudem ist die klinische Relevanz dieser Empfehlung in Bezug auf die Versorgung nicht deutlich.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin C wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.12 Vitamin D

7.28	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2023</b>
<b>EK</b>	Zum Erkennen von Mangelzuständen bei onkologischen Patienten sollten Spiegelmessungen von 25-OH-Vitamin D durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.29	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2023</b>
<b>EK</b>	25-OH-Vitamin D Spiegelkontrollen sollten durchgeführt werden <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Erfolgskontrolle nach Substitution eines nachgewiesenen Vitamin D Mangels</li> <li>• bei Substitution mit hohen Dosen (über 4.000 I.E. pro Tag)</li> <li>• und/ oder bei eingeschränkter Nierenfunktion.</li> </ul>	
	Starker Konsens	

7.30	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>modifiziert 2023</b>
Level of Evidence <b>1</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus SRs/RCTs zur Wirksamkeit von Vitamin D auf Mortalität, Morbidität/Toxizität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten ohne Spiegelmessungen vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen Vitamin D Gabe über die Kompensation eines Mangels hinaus bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[396]</a> , <a href="#">[397]</a> , <a href="#">[398]</a> , <a href="#">[399]</a> , <a href="#">[400]</a> , <a href="#">[401]</a> , <a href="#">[402]</a> , <a href="#">[403]</a> , <a href="#">[404]</a> , <a href="#">[405]</a> , <a href="#">[406]</a> , <a href="#">[407]</a> , <a href="#">[408]</a> , <a href="#">[409]</a> , <a href="#">[410]</a> , <a href="#">[411]</a> , <a href="#">[412]</a> , <a href="#">[413]</a> , <a href="#">[414]</a> , <a href="#">[415]</a> , <a href="#">[416]</a> , <a href="#">[417]</a>	
	Starker Konsens	

Vitamin D hat eine Sonderstellung unter den Vitaminen, da es im Körper unter Einfluss von UV-Licht in der Haut in aktive Form überführt werden muss. Diese im menschlichen Körper aktive Form ist Vitamin D3 (Calcitriol). In Lebensmitteln kommt es hingegen nur in wenigen, wie Lachs oder Hering, Leber, Eigelb oder Speisepilzen vor. Vitamin D zeigt antiinflammatorische Wirkung und ist besonders für den Knochenstoffwechsel wichtig. In Laborexperimenten konnte gezeigt werden, dass Vitamin D Aktivitäten in der Krebszelle bedingt, die den Zelltod begünstigen.

In einer repräsentativen Untersuchung des Robert-Koch-Instituts zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS 1), die zwischen 2008 und 2011 durchgeführt wurde, leiden 15,2% der 6.995 Teilnehmenden (Alter: 18 bis 79 Jahren) an einer mangelhaften Vitamin D Versorgung mit einer 25(OH)D-Serumkonzentrationen unter 30 nmol/l (unter 12 ng/ml). Zusätzlich dazu hatten 40.8% der Erwachsenen eine suboptimale Versorgung mit Serumwerten zwischen 30 und 50 nmol/l (12 und 20



ng/ml) [418]. Trotz dieses hohen Anteils an Erwachsenen mit Vitamin D Mangel, wird die Vitamin D-Substitution generell von den Krankenkassen meist nicht übernommen. Durch die Tumorthherapie kann ein weiterer Abfall des Vitamin D-Spiegels begünstigt werden, z.B. wenn Patienten sich nicht mehr so viel im Freien bewegen oder intensiveren Sonnenschutz nutzen. Aus diesem Grund sollte zum Erkennen von Mangelzuständen bei onkologischen Patienten eine 25-OH-Vitamin D-Spiegelmessungen, sowie darauffolgend Spiegelkontrollen zur Prüfung der Wirksamkeit der Dosierung oder Verabreichungsform durchgeführt werden. Ebenso können dadurch Überdosierungen oder pathologisch erhöhte Werte erkannt werden.

Hinsichtlich des Einsatzes von Vitamin D bei Therapie assoziierter Osteoporose wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen“ verwiesen [419]

In die Evidenztabelle wurden insgesamt ein systematisches Review [398] und neun randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen [396], [397], [417], [399], [400], [401], [402], [403], [404], die die Wirksamkeit von Vitamin D in der Krebsbehandlung betrachteten. Alles in allem waren die Studien sehr heterogen und untersuchten viele verschiedene Endpunkte.

In der Aktualisierung der Recherche wurden 12 randomisiert kontrollierte Studien gefunden [405], [406], [407], [408], [409], [410], [411], [412], [413], [414], [415], [416]. Zusätzlich wurden der Vollständigkeit halber 4 Post-Hoc Studien betrachtet [420], [421], [422], [423], welche jedoch nicht als Evidenz zur Erstellung von Empfehlungen/ Statements herangezogen wurden, da sich diese auf sehr spezifische Untergruppen beziehen und aufgrund der Natur von Post-Hoc Analysen ein hohes Verzerrungsrisiko zeigen.

Zur Formulierung von Empfehlungen/ Statements wurden die Studien nach Spiegelmessungen sortiert, ein Mangel wurde für Vitamin D <20ng/ml formuliert. Eine Übersicht der Studienergebnisse findet sich am Ende dieses Kapitels.

#### Studien mit Spiegeln von prä-Intervention unter Normbereich zu post-Intervention Normbereich (in Interventionsgruppe)

In einer Studie mit Brustkrebspatientinnen wurde der Einfluss von Vitamin D<sub>3</sub> auf die Lebensqualität, bzw. Fatigue untersucht. In dieser randomisiert kontrollierten Studie von Jacot et al. (2016) wurden 195 Brustkrebspatientinnen betrachtet, von denen eine Gruppe sieben bis zwölf Monate nach der Chemotherapie mehrmals 100000 IU Vitamin D<sub>3</sub> erhielt (IG) und die Kontrollgruppe täglich nur 400 IU (KG) [417]. Da in dieser Studie primär die Normalisierung des Vitamin D Spiegels untersucht wurden, lagen ausführliche Daten zur Entwicklung des Spiegels vor. In der IG normalisierte sich der Spiegel bei 30% der Patientinnen und in der KG nur bei 12,6% ( $p = 0.003$ ; 25OHD-Spiegel in ng/ml: Median (Range): IG: 28.1 (7.3–51.8), KG: 24.2 (8.1–39.2),  $p < 0.001$ ). Die durchschnittliche Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) verschlechterte sich im Laufe der Studie bei hochdosierten Patientinnen in mehr Bereichen (körperliche und kognitive Funktionsfähigkeit; Fatigue; Dyspnoe und Diarrhö) als in der KG (nur Diarrhö). Sowohl unter anderem die schlechte Berichtsqualität und die zu Studienbeginn berichteten Unterschiede zwischen den Gruppen in einigen Lebensqualitätsaspekten, machen eine Verzerrung in den Ergebnissen der beiden Studien sehr wahrscheinlich. Deswegen reichen sie nicht aus, um finale Aussage zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Lebensqualität auszusprechen.

### Progressionsfreies Überleben und allgemeines Überleben

In der Studie von Ng et al. (2019) wurden 139 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums unter Oxaliplatin (mFOLFOX6) plus Bevacizumab Chemotherapie eingeschlossen [409]. Randomisiert in 2 Gruppen erhielt die Interventionsgruppe (IG) zunächst 8000 IE/Tag (2 Kapseln je 4000 IE) Vitamin D3 für den 1. Zyklus, gefolgt von 4000 IE/Tag für die nachfolgenden Zyklen und die Vergleichsgruppe (PG) erhielt täglich 400 IE Vitamin D3 (1x 400-IE-Kapsel plus 1x Placebo-Kapsel während Zyklus 1). Die Intervention wurde so lange fortgeführt, bis eins der folgenden Kriterien eintrat: Fortschreiten der Krankheit, nicht tolerierbare Toxizität oder Widerruf der Einwilligung. Nach dem Ende der Intervention wurden die Patienten jedoch noch für Überlebensanalysen weiter beobachtet. Etwa 91% der Probanden hatten ein Vitamin D Defizit. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 22.9 Monate (IQR, 11.8 – 34.5 Monate). Bezüglich medianem PFS mit einer Log Rank Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (IG: N = 49, 13.0 Monate (95% KI, 10.1 bis 14.7 Monate); PG: N = 62, 11.0 Monate (95% KI, 9.5 bis 14.0 Monate); p = 0.07), jedoch zeigte sich ein signifikantes multivariablen HR für PFS oder Tod (0.64, einseitiges 95 %-KI, 0 bis 0.90; p = 0.02). Bezüglich objektiver Tumoransprechrates konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen IG 58 % (95 % KI, 45 % – 70 %) und PG (63 % (95 % KI, 50 % – 75 %)) gefunden werden (Mittlere Differenz -5 % (95 %-KI, -20 % bis 100 %); p = 0.27). Ebenso wie für Gesamtüberleben (Median, IG 24.3 Monate vs. PG 24.3 Monate; Log-Rank p = 0.43). Positiv ist der Ansatz einer Intention-To-Treat Analyse, sowie die Kontrolle der Adhärenz, welche sehr gut ausfiel (median 98% Tabletten eingenommen in beiden Gruppen). Negativ anzumerken ist, dass die Analysen zur Tumoransprechrates und Gesamtüberleben nicht für multiples Testen kontrolliert wurden. Zudem wurde nach Absetzen der Intervention (zB. durch Progression) nicht mehr überwacht, ob die Patienten andere Mittel einnahmen oder Behandlungen außerhalb der Studie durchführten, was den Endpunkt Gesamtüberleben beeinflussen könnte. Des Weiteren sollten zahlreiche Interessenskonflikte der Autoren und Mitwirkenden in der Interpretation berücksichtigt werden.

In einer weiteren Publikation zum selben Datensatz untersuchten Brown et al. (2020) [407] während 8 Chemotherapiezyklen für 105/139 Patienten die Wirkung vom hochdosierten Vitamin D (IG) im Vergleich zur Standarddosis (KG) auf den Aufbau der Skelettmuskulatur und das Fettgewebe und ob Veränderungen in diesen Körpermaßen den in Ng et al. (2019) [409] gefundenen positiven Zusammenhang zwischen Vitamin D und PFS erklären können. In den Ergebnissen zeigten sich jedoch weder signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm hinsichtlich der Körperkomposition (jeweils mittlere Veränderung IG - KG [95% KI]; Gewicht (kg): -0.7 [-3.5, 2.0], p = 0.61, BMI (kg/m<sup>2</sup>): -0.2 [1.2, 0.7]; p = 0.63, Muskelbereich (cm<sup>2</sup>): -1.7 [-9.6, 6.3], p = 0.68 Muskelschwächung (HU): -0.4 [-4.2, 3.2], p = 0.81, Viszerales Fettgewebe (cm<sup>2</sup>): -7.5 [-24.5, 9.6], p = 0.39, subkutanes Fettgewebe (cm<sup>2</sup>): -8.3 [35.5, 18.9], p = 0.55) noch waren Veränderungen dieser Werte signifikante Mediatoren des Zusammenhangs zwischen hochdosiertem Vitamin D3 und PFS (Jeweils HR [95% KI]: Gewicht: 0.69 [0.40, 1.18], BMI: 0.69 [0.40, 1.17], Muskelbereich: 0.62 [0.35, 1.11], Muskelschwächung: 0.73 [0.42, 1.25], Viszerales Fettgewebe: 0.77 [0.44, 1.36], Subkutanes Fettgewebe: 0.76; [0.44, 1.33]).

In der Studie von Johansson et al. (2021) wurden 104 Patienten mit operativ entfernten Melanomen eingeschlossen [405]. Gleichmäßig in 2 Gruppen randomisiert, erhielt die Interventionsgruppe alle 50 Tage 100.000 I.E. Vitamin D3 über 3 Jahre und die Vergleichsgruppe ein Placebo. Untersucht wurde die Zeit bis zu einem Rückfall. Etwa

80% der eingeschlossenen Patienten hatten ein Vitamin D Defizit. Am Ende der Studie konnten keine Unterschiede für PFS zwischen den Gruppen gefunden werden. In Subgruppenanalysen konnten nur Vorteile gefunden werden für Patienten mit einer geringen Tumordicke (Breslow Dicke < 3mm,  $p = 0.04$ ) allein und in Kombination mit einem mittleren/hohen Serum Vitamin D Wert nach 12 Monaten Supplementierung ( $p = 0.02$ ). Unklar ist, warum die meisten berichteten Ergebnisse der Studie „nach 12 Monaten Supplementierung“ berechnet wurden, obwohl die Intervention über 3 Jahre stattfand. Auch werden die Gruppengrößen in den Subgruppenanalysen nicht berichtet.

### Schmerz

In einer Studie von niedriger methodischer Qualität untersuchten Hajimohammedbrahim-Ketabforoush et al. (2019) bei 60 Patienten mit Gehirntumoren und einer Plasma (OH) D Konzentration  $\leq 20\text{ng/dL}$  die Wirkung von hochdosiertem Vitamin D<sub>3</sub> vor der Tumoroperation auf die subjektive Schmerzwahrnehmung und den Schmerzmittelgebrauch nach der Operation [406]. Jeweils 3 Tage nach der Operation zeigten sich zwischen Patienten, die 2-14 Tage (Median: 5 Tage) vor der Operation intramuskulär 300.000 IU injiziert bekamen und den Kontrollpatienten keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich subjektiver Schmerzwahrnehmung und Schmerzmittelgebrauch. In der Studie wurden keine Angaben zur Intervention in der Kontrollgruppe gemacht. An dieser Studie lassen sich zahlreiche 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 (z.B. keine Angabe der Kontrollvariablen in Regressionsanalysen). Aus diesen Grund können die Ergebnisse dieser Studie nur mit Vorsicht interpretiert werden.

### Schmerz, Fatigue und Lebensqualität unter palliativer Versorgung

In der Studie von Helde Frankling et al. (2021) wurden 244 Patienten mit Vitamin D Defizit in zwei Gruppen randomisiert [408]. Die Patienten litten unter fortgeschrittenem Krebs und befanden sich in palliativer Versorgung (Versorgung ohne Ziel der Heilung, etwa 1/3 keine aktive Behandlung; ansonsten Chemotherapie, Hormontherapie, zielgerichtete Therapie). Die Interventionsgruppe (IG) erhielt täglich 4000 IU Vitamin D<sub>3</sub> für 12 Wochen und die Vergleichsgruppe ein Placebo (PG). Erhoben wurde die Veränderung der Opioiddosis als Indikator für Schmerz, Fatigue, Lebensqualität und Menge der Antibiotika als Indikator für Häufigkeit/ Länge von Infektionen. Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen (Intention to Treat Analyse), so zeigten sich keine Unterschiede für die mittlere Opioiddosis (Beta Koeffizient -0.60; 95% KI -1.21; 0.02;  $p = 0.06$ ). Wurden jedoch nur die Personen eingeschlossen, die die 12 Wochen abgeschlossen hatten (Per Protocol Analyse mit  $n=150$ ), so zeigte sich ein Vorteil für die IG, mit niedrigeren Opioiddosen im Vergleich zur PG (Beta Koeffizient -0.56; 95% KI -1.07; -0.05;  $p = 0.03$ : 0.56  $\mu\text{g}$  weniger Fentanyl/h pro Woche in IG). In der Per Protocol Analyse zeigten sich keine Unterschiede für Lebensqualität oder Menge der Antibiotika. Es zeigten sich jedoch geringere Fatigewerte in der IG im Vergleich zur PG erhoben mit dem ESAS (-1.1 Punkte;  $p < 0.01$ ), jedoch nicht mit EORTC QLQ-C15-PAL. Eine Post-Hoc Überlebensanalyse zeigte keinen Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen nach 4 ( $p = 0.36$ ), 8 ( $p = 0.09$ ) oder 12 Wochen ( $p = 0.08$ ). Die Studie zeichnet sich durch eine sehr detaillierte Berichterstattung aus. Aus methodischer Sicht ist die Intention to Treat Analyse 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 die Menge der Opioidaufnahme. Zu beachten ist, dass es Änderungen zum Protokoll gab, so dass Patienten eingeschlossen

wurden, die auch außerhalb der Studienintervention bis zu 400IE Vitamin D pro Tag zu sich nahmen. Zudem zeigte sich ein leicht erhöhter Drop-Out in der IG im Vergleich zur PG nach 4 und 8 Wochen ( $p=0.02$ ) durch „nicht mehr weiter teilnehmen wollen“. Analysen zeigten, dass Personen im Drop-Out höhere Opioidwerte zur Baseline aufwiesen.

#### Studien mit Spiegeln von prä-Intervention Normbereich zu post-Intervention Normbereich

##### Aromatasehemmer assoziierte muskuloskeletale Symptome (AIMSS)

Drei randomisiert kontrollierte Studien betrachteten primär Aromatasehemmer assoziierte muskuloskeletale Symptome (AIMSS) bei Brustkrebs (Khan et al., 2017 [399]; Rastelli et al., 2011 [401]; Shapiro et al., 2016 [403]). Alle drei Studien verglichen während der Aromatasehemmertherapie jeweils ein Interventionsarm, der zusätzlich zur Vitamin D Standardbehandlung hochdosiertes Vitamin D einnahm mit einem Kontrollarm, der stattdessen Placebos bzw. nichts weiter bekam (Khan et al., 2017 [399]: N = 147; 24 Wochen lang 300000IU Vitamin D3/Woche vs. Placebo; alle Patientinnen: täglich 1200mg Calcium, 600 IU Vitamin D und 2.5mg Letrozol; Rastelli et al., 2011 [401]: N = 58; je nach 25OHD-Spiegel entweder 8 oder 16 Wochen lang wöchentlich 50000IU Vitamin D2 vs. Placebo; alle Patientinnen: Aromatasehemmer-Therapie in Kombination mit 400 IU Vitamin D3 und 1000mg Kalzium; Shapiro et al., 2016 [403]: 6 Monate 4000IU Vitamin D3/Tag und 1000mg Kalzium vs. 600IU Vitamin D3/Tag und 1000mg Kalzium; alle Patientinnen: Aromatasehemmern).

Khan et al. (2017) fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verschlechterung der AIMSS-Symptome (erhoben mit HAQ-II, CPIS, Letrozol-Abbruch; Vitamin D3: 26 (SD = 37), Placebo: 39 (SD = 51),  $p = 0.069$ ), hinsichtlich der Stärke des Händedrucks (beide Arme: 6 (SD = 9),  $p = 0.98$ ). und bezüglich Lebensqualität und Fatigue nach der Menopause (Mittelwert Fatigue (BFI): Vitamin D3: 19 (SD = 29), Placebo: 28 (SD = 38),  $p = 0.26$ ; QoL (FACT-B, MENQOL): keine Werte angegeben) [399]. Nur in einer post-hoc Analyse, in der die Autoren statt der CIPS-Skala die BPI-Schmerzintensität-Skala zur Erhebung der AIMSS-Symptome verwendeten, war die Verschlechterung der AIMSS-Symptome im Kontrollarm signifikant höher als im hochdosierten Vitamin D3-Arm (Vitamin D3: 27 (39), Placebo: 43 (56),  $p = 0.024$ ).

In der Studie von Rastelli et al. (2011) berichteten Patienten im Vitamin D2-Arm nach zwei Monaten über weniger AIMSS-Schmerzsymptome (jeweils Mittelwert (Standardabweichung): FIQ-Schmerz: Vitamin D2: 3.3 (2.2), Placebo: 4.6 (2.0),  $p = 0.0045$ ; BPI: Schlimmster Schmerz: Vitamin D2: 3.6 (2.1), Placebo: 5.1 (2.1),  $p = 0.041$ , Durchschnittlicher Schmerz: Vitamin D2: 2.7 (2.1), Placebo: 3.7 (1.8),  $p = 0.0067$ ; Schmerzintensität: Vitamin D2: 2.7 (1.9), Placebo: 3.5 (1.5),  $p = 0.04$ ; Schmerzinterferenz: Vitamin D2: 1.8 (1.7), Placebo: 2.5 (1.7),  $p = 0.034$ ; HAQ-DI: Vitamin D2: 0.5 (0.5), Placebo: 0.7 (0.6),  $p =$  nicht signifikant) [401]. Dieser Unterschied verschwand jedoch nach vier und sechs Monaten. Gemittelt über die gesamte Studiendauer fanden sich keine Unterschiede zwischen den Armen bei Patientinnen mit einem höheren 25OHD-Ausgangsspiegel (20-29ng/ml), aber Vitamin D2-Patientinnen mit einem niedrigeren Ausgangsspiegel (10-19ng/ml) berichteten über weniger Schmerzen als die Kontrollpatientinnen. Die Knochenmineraldichte erhoben mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) unterschied sich nicht zwischen den beiden Armen.

In der letzten Studie von Shapiro et al. (2016) fanden sich nach sechs Monaten Behandlung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der AIMSS Symptome (BCPT-

MS und körperlichen Subskalen von AUSCAN/ WOMAC, PROMIS, HGST) [403]. Unabhängig davon gab es auch keine signifikanten Veränderungsunterschiede zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Östron-, Östradiol-, Testosteron-, freies Testosteron- und SHBG-Entwicklung. Positiv an diesen Studien war, dass alle Angaben zur Entwicklung der Vitamin D Spiegel machten. Wie jedoch an den dargestellten Ergebnissen ersichtlich, bestand bezüglich der Operationalisierung von AIMSS eine große Heterogenität, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Da es abgesehen davon in den einzelnen Studien weitere Kritikpunkte gab, wie zum Beispiel multiples Testen, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Vitamin D zur Prävention von AIMSS getroffen werden.

In der Aktualisierung wurde eine Studie von Niravath et al. (2019) eingeschlossen, die 93 Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs und Aromatasehemmer-Therapie untersuchte [424]. Randomisiert in 2 Gruppen erhielt etwa die Hälfte der Patientinnen hochdosiert Vitamin D3 (IG, 50.000 I.E. 1x wöchentlich für 12 Wochen, dann 2000 I.E. tgl. für 40 Wochen), während die andere Gruppe eine Standarddosis erhielt (KG, 800 I.E. 1x tgl. für 52 Wochen). Erhoben wurden Symptome eines Arthralgiesyndroms mit dem HAQ-II. Nach 12 und 52 Wochen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (AIA-Entwicklung IG: 54 % vs. KG: 57 %; kein p-Wert und 63 % vs. 55 %;  $p=0.4487$ ). Aufgrund des Fehlens des Effektes nach 12 Wochen wurden keine weiteren Patienten rekrutiert, was in Anbetracht einer vorherigen Poweranalyse zu einer zu kleinen Stichprobe geführt hat. Die Studie hat zudem viele fehlende Daten von Patienten, da diese nicht zu jedem Zeitpunkt die Fragebögen ausgefüllt haben (Rücklaufquote nach 12 Wochen in IG 54% und KG 57%, nach 52 Wochen in IG 63% und KG 55%). In den Analysen der Compliance zeigt sich, dass nur 14 Patienten komplette Datensätze vorzuweisen hatten. Positiv ist der Ansatz der Intention-To Treat Analyse zu sehen. Problematisch zu betrachten ist, dass Patienten, die nach 12 Wochen keine Angaben in Fragebögen gegeben hatten, als „AIA-positiv“ gewertet wurden. Somit wurden womöglich einige Patienten ohne das Syndrom trotzdem als positive Fälle gewertet.

#### Progressionsfreies Überleben (RFS) und allgemeines Überleben (OS)

In dem RCT von Akiba et al. (2018) handelt es sich um eine doppelblinde Studie, welche bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) durchgeführt wurde [411]. Die Dosis der täglichen Supplementierung in der Interventionsgruppe betrug 1.200 IE Vitamin D über den Zeitraum von 12 Monaten (IG, n=77), während die Vergleichsgruppe ein Placebo erhielt (PG, n=78). Es zeigte sich, dass eine Vitamin-D-Supplementierung RFS und OS in der gesamten Studienpopulation nicht verbesserte (Rückfall: n = 40 (28%); 5-Jahres-RFS IG: 65 %, PG: 57 % (HR 1.15; 95 % KI, 0.64–2.05;  $p = 0.64$ ), Tod: n = 24 (17%), 5-Jahres-OS Arm IG: 76 %, PG: 78 % (HR 1.22; 95 %-KI 0.54–2.79;  $p = 0.63$ )). Die Studie zeigt in Anbetracht der vorherigen Poweranalyse eine zu geringe Probandenanzahl, des Weiteren zeigt die Flow Chart Unstimmigkeiten – dort bekamen alle 78 Patienten in der PG das Placebo, jedoch wird auch notiert, dass 8 es nicht erhielten.

#### Rückfallfreies Überleben (RFS) und allgemeines Überleben (OS) nach Stammzelltransplantation bei Hodgkin Lymphom, Non Hodgkin Lymphom und multiplen Myelom unter Calcitriol

Die Studie von Raoufinejad et al. (2019) schloss 80 Patienten mit Hodgkin Lymphom, Non Hodgkin Lymphom und multiple Myelom ein, die auf eine Stammzelltransplantation mit autologem peripherem Blut warteten [425]. Randomisiert

erhielt die eine Hälfte in den 30 Tagen nach dem Eingriff 3x täglich 0,25 µg Calcitriol (IG) und die andere Hälfte ein Placebo (PG). Erhoben wurden verschiedene immunologische Werte, Auftreten, Stärke und Länge von Mukositis, sowie rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die mediane Follow-up Zeit für Überlebende betrug 29.34 (3.34 - 36.46) Monate in der IG und 29.05 (7.67 - 35.97) Monate in der PG. Rückfälle traten auf bei 8/40 in der IG und 18/40 in der PG. Die Analyse des zweijährigen RFS zeigte einen Vorteil für die IG (77.0 %, SE = 7.0%) im Vergleich zur PG (59.0 %, SE = 8.0 %; p=0.03). Während der Studienlaufzeit kam es zu Todesfällen bei 6/40 in der IG (Ausnahme: 4 vor Entlassung aufgrund von HSCT-Komplikationen) und 5/40 in der PG. Die Todesursache konnte in jedem Fall auf den Rückfall der primären Erkrankung zurückgeführt werden. Die Analyse des Zwei-Jahres-OS zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (IG 87.0 %, SE = 5.0 %; PG: 92.0 %, SE = 4.0 %; p=0.72). Bezüglich Mukositis konnten keine Unterschiede gefunden werden für Auftreten (IG: 60 %; PG: 67.5 %; p = 0.49), Mittlere Dauer in Tagen (IG: 10.17 ± 5.20; PG: 7.85 ± 3.54; p=0.07), Inzidenz Grad 3-4 (IG: 10.0 %; PG: 17.5 %; p=0.33), Mittlere Dauer Grad 3-4 in Tagen (IG: 9.25 ± 6.08; PG: 5.67 ± 1.63; p = 0.33) oder Schweregrad (p=0.88). Des Weiteren konnten keine Unterschiede gefunden werden für Auftreten und Dauer von Fieber, Dauer einer schweren Neutropenie, Dauer des Krankenhausaufenthalts (Transplantation bis Entlassung), Antiinfektiva (ATC-Klassifikation: J) zusätzlich zur üblichen Behandlung und Dauer der gesamten parenteralen Ernährung. Positiv ist die Umsetzung einer Intent-To-Treat Analyse und die Durchführung einer Poweranalyse. In Anbetracht der vielen Endpunkte und Vergleiche ist es jedoch höchst kritisch anzusehen, dass keine Kontrolle für multiples Testen vorgenommen wurde und damit die Gefahr für einen Alpha-Fehler (falsch-positiv) sehr hoch ist.

#### Progressionsfreies Überleben und Überleben - AMATERASU Trials

Die Arbeitsgruppe um Urashima et al. (2019) veröffentlichte insgesamt 5 Artikel. Die erste Publikation von 2019 bildet hierbei die Grundlage und untersuchte den Einfluss von Vitamin D auf progressionsfreies Überleben und Sterberaten bei Patienten mit Karzinomen in den Verdauungsorganen [413]. Weitere 4 Publikationen sind Post-Hoc Analysen, in denen verschiedene Subgruppenanalysen an der ursprünglichen Stichprobe durchgeführt wurden. Post-Hoc Analysen sind stark Bias-anfällig und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Die Autoren geben zusätzlich selber an, dass in den Analysen nicht für multiples Testen korrigiert wurde und die Patientenzahlen in den Subgruppen sehr klein sind. Im Sinne der Vollständigkeit werden die Ergebnisse dieser 4 Post-Hoc Analysen kurz berichtet, jedoch nicht als Grundlage für Empfehlungen herangezogen.

In der Originalstudie von Urashima et al. (2019) wurden 417 Patienten nach erfolgter OP mit Karzinomen des Verdauungstrakts eingeschlossen (Speiseröhrenkrebs 10%; Magenkrebs 42%; kolorektales Karzinom 48%). Knapp die Hälfte hatte mittlere und etwa die Hälfte niedrige Vitamin D Level zur Baseline [413]. Diese wurden in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt täglich 2000 IU Vitamin D (IG) und die andere Gruppe ein Placebo (PG, Start 2-4 Wochen nach OP bis Ende der Studie). Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden für rückfallfreies Überleben nach 5 Jahren (HR 0.76; 95% KI, 0.50-1.14; p = .18) oder allgemeinem Überleben (HR 0.95; 95% KI, 0.57-1.57; p = .83). Eine Analyse von Patienten mit einem Vitamin D Spiegel im mittleren Bereich zum Studienbeginn zeigte Vorteile beim 5-Jahres rückfallfreien Überleben für die Gruppe, die zusätzlich Vitamin D erhielt (85% in IG und 71% in PG: HR 0.46; 95% KI, 0.24-0.86; p = 0.02). 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.

#### Post-Hoc Analysen

In einer weiteren Publikation wurden Untergruppen gebildet und diese verglichen [421]. Die Patienten wurden untersucht in Hinsicht auf das p53 Gen. Dies ist das am häufigsten mutierte Gen, in etwa der Hälfte aller Krebsarten. Eine Analyse der Daten zeigte, dass p53 positive Patienten mit zusätzlicher Gabe von Vitamin D (IG) ein erhöhtes 5-Jahres PFS zeigen als Patienten ohne Vitamin D (PG; 79% vs. 57%; HR, 0.52; 95% KI, 0.31–0.88;  $p=0.02$ ). Die Chance für einen Rückfall war geringer in der IG für p53 positive Patienten im Vergleich zur PG (HR, 0.54; 95% KI, 0.30–0.98;  $p=0.04$ ). Eine weitere Subgruppenanalyse nach Krebsart zeigte ein geringeres Risiko für Rückfall oder Tod in der IG für p53 positive Magenkarzinom Patienten (HR, 0.36; 95% KI, 0.14–0.95;  $p=0.04$ ). Subgruppenanalysen nach VDR-Expressionslevel zeigen, dass Patienten mit hohem VDR Level ( $>272.5$ ) eine sign. verringerte Todesrate haben (HR, 0.30; 95% KI, 0.09–0.96;  $p=0.04$ ). Eine Post-Hoc Analyse nach Ki-67 zeigte keine sign. Effekte.

In einer weiteren Studie mit einer Subgruppenanalyse nach Immunantwort nach Tumor Stroma für RFS und OS zeigte sich in der höheren Gruppe von CD56+, dass die Rückfallrate signifikant geringer war in der IG (7.4%) als in der PG (20.5%, subdistribution hazard ratio (SHR), 0.35; 95% KI, 0.15–0.82), jedoch vergleichbar in der unteren Gruppe [420]. Es zeigten sich keine Unterschiede für weitere Untergruppen nach CD3+, CD4+, CD8+ oder CD45RO+. Auch bezüglich Rückfall oder Tod zeigten sich nur in der höheren Gruppe von CD56+ sign. geringe Häufigkeiten in der IG im Vergleich zur PG (11.1% vs. 24.4%, HR, 0.42; 95%KI, 0.20–0.87). Alle anderen Parameter zeigten keine Effekte, ebenso zeigte sich keine Effekte bezüglich Todesfällen allein.

In einer Subgruppenanalyse nach PD-L1 zeigte sich eine sign. Erhöhung von PD-L1 von Baseline zum Ende der Studie im untersten Quartil (Q1,  $p=0.0008$ ) und eine sign. Reduktion im höchsten Quartil (Q5,  $p=0.0001$ ) [422]. Die Autoren fanden sign. Vorteile für Tod in Q5 in der IG im Vergleich zur PG (HR, 0.34; 95% KI, 0.12–0.92) und Rückfall/Tod (HR, 0.37; 95% KI, 0.15–0.89), jedoch keine Effekte für Rückfall allein.

In einem weiteren Artikel mit einer Subgruppenanalyse entsprechend Bioavailable 25(OH)D auf RFS und OS, zeigte die Gruppe mit niedrigem Wert (Median  $<1.71$  ng/mL,  $n=177$ ) bezüglich 5-Jahres RFS bessere Ergebnisse in der IG als in der PG (77 vs. 58%, (HR, 0.54; 95% KI 0.31–0.95;  $p=0.03$ ). Es zeigte sich keine Unterschiede für die hohe Gruppe (Median  $>1.71$  ng/mL,  $n=178$ ). Es wurden keine Effekte für das 5-Jahres OS gefunden [423].

#### Studien mit gemessenem Ausgangsspiegel, jedoch ohne Messung des Endspiegels

##### Physische Funktion, Phasenwinkel und fettfreie Masse bei Prostatakarzinom unter Androgen-Deprivations-Therapie (ADT)

Die Studie von Inglis et al. (2021) [414] ist eine explorative Analyse der Studie von Peppone et al. (2017) [426], jedoch wurde von diesem Artikel nur ein Abstract veröffentlicht, so dass dies nicht in die Leitlinie eingeschlossen wurde. Inglis et al. (2021) verglichen den Einfluss von hochdosiertem Vitamin D (Vitamin D 50.000 I.E./Woche) und der Einnahme von einem Multivitamin (600 I.E./Tag Vitamin D + 210 mg/Tag Kalzium und Kalzium -Supplement 800 mg/Tag, IG) mit der Einnahme eines Placebos und dem Multivitamin (PG) für 24 Wochen auf physische Funktion bei älteren ( $>60$  Jahren) Prostatakarzinompatienten mit Vitamin-D Spiegeln unter 32ng/ml unter

ADT [414]. Die Ergebnisse zeigen signifikant breitere Phasenwinkelwerte in der IG als in der PG nach 12 ( $5.80 \pm 0.13$  vs.  $5.34 \pm 0.12$ ;  $p = 0.014$ ; 95 % KI 0.824, 0.098) und 24 Wochen ( $5.90 \pm 0.15$  vs.  $5.40 \pm 0.14$ ;  $p = 0.018$ ; 95 % KI 0.922, 0.090). Es wurden keine Unterschiede gefunden für physische Funktion, gemessen mit Griffstärke, 6 Minuten Gehen, Beinstreckung und der Short Performance Physical Battery (SPPB). Die Studie ist doppelt verblindet und überprüft die Adhärenz mit Tabletten zählen. Jedoch hat die Studie auch eine kleine Stichprobe und es gibt keine Angaben zu einer Poweranalyse. Auch werden keine Informationen zum Vitamin D Spiegel zum Ende der Studie gegeben. Es ist somit unklar, ob Vitamin D hier über den Supplementierungseffekt hinaus aufgenommen wurde.

#### Progressionsfreies Überleben und allgemeines Überleben

In der offenen Studie von Antunac Golubić et al. (2018) wurde die Wirksamkeit der Behandlung des metastasierten Kolorektalen Karzinoms (mCRC) mit alleiniger Standard-Chemotherapie (KG,  $n = 34$ ) und der Standard-Chemotherapie in Kombination mit Cholecalciferol 2000 IE täglich verglichen (IG,  $n = 37$ ) [412]. 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 progressionsfreie Überleben (für beide Arme im Median 10,5 Monate) oder das allgemeine Überleben (im Median: IG 39 vs. KG 40 Monate, Mortalität: HR = 1.0064, 95% KI = 0.3882, 2.609,  $p = 0.9895$ ) hatte. Die Studie hat eine kleine Stichprobengröße und die Compliance war schlecht, weshalb keine Messungen zur Veränderung des Vitamin D Spiegels durchgeführt wurden. Insgesamt geben die Autoren sehr oberflächliche Beschreibungen in der Studie, insbesondere bei der Präsentation der Ergebnisse.

#### Studien ohne Spiegelmessung

Die Wirksamkeit von Vitamin D bezüglich Gesamt- oder progressionsfreien Überlebens wurde in drei zweiarmigen Studien mit Prostatakrebspatienten [396], [397], [402] und in einer kleinen Studie mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht. In der Aktualisierung wurde noch die Studie von Akiba et al. (2018) mit Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) ergänzt [411].

Bei Attia et al. (2008), bei denen die Wirksamkeit von Vitamin D2 zusätzlich zur Docetaxelbehandlung betrachtet wurde, zeigten sich sowohl beim Gesamt-, als auch progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen ( $N = 70$ ; jeweils Median in Monaten: OS:  $10\mu\text{g}$  Vitamin D2-Analog/Tag: 17.8 (95% KI 14.9-23.6), Placebo: 16.4 (95% KI 11.9-23.8),  $p = 0.383$ ; PFS: Vitamin D2 Analog: 6.17 (95% KI 4.20-10.17), Placebo: 6.20 (95% KI 4.83-9.07),  $p = 0.764$ ) [396]. In dieser Studie war bei vier Patienten eine Vitamin D-Dosisveränderung aufgrund von Nebenwirkungen nötig (Grad 4 Hyperkalzämie:  $n = 1$ , Grad 2 Hyperkalzämie:  $n = 3$ ). Die anderen beiden Studien untersuchten den Vitamin D3 Analog DN-101. Bei Beer et al. (2007) lebten die Patienten im Interventionsarm (Docetaxel +  $45\mu\text{g}$  DN-101/Woche, 6 Zyklen jeweils 3 Wochen lang) durchschnittlich länger als im Kontrollarm, deren Patienten statt Vitamin D Placebos erhielten ( $N = 125$ , HR = 0.67 (95% KI 0.45, 0.97),  $p = 0.04$ ) [397]. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich beim progressionsfreien Überleben (Median in Monaten: DN-101: 7.9, Placebo: 7.6,  $p = 0.7$ ). Aufgrund des positiven Ergebnisses hinsichtlich Gesamtüberlebens, welches in der Studie nur sekundär betrachtet wurde, führte die Autorengruppe noch eine weitere Studie mit DN-101 durch, bei der das Überleben primär untersucht wurde [402]. Diese Studie ( $N = 953$ ) betrachtete zwei Arme, wobei ein Arm zusätzlich zu Docetaxel (wöchentlich, Dauer: 3 Wochen) und Dexamethasone den Vitamin D3 Analog DN-101 (Häufigkeit: Tag 1, 8 und 15 des 28-



Tage Zyklus) erhielt und der zweite Arm zusätzlich zu Docetaxel (Häufigkeit: Tag 2 des 22-Tage Zyklus) und Dexamethasone zweimal täglich 5 mg Prednison einnahm. In dieser Studie fanden die Autoren im Widerspruch zur vorherigen Studie einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten im Kontrollarm (Median in Monaten: Vitamin D: 17.8 (95% KI 16.0-19.5), Prednison: 20.2 (95% KI 18.8-23.0),  $p = 0.002$ ). Die Hyperkalzämie war im Vitamin D-Arm höher als im Kontrollarm, es wurden jedoch keine  $p$ -Werte angegeben (Hyperkalzämie insgesamt: Vitamin D3: 5.9%, Prednison: 0.6% Grad  $\geq 3$ : Vitamin D3: 0.8%, Prednison: 0.2%). Da jedoch bei Scher et al. (2011) beide Arme unterschiedliche Therapieregime für die Chemotherapie bekamen, kam der Überlebensnachteil im Vitamin D-Arm höchstwahrscheinlich durch die konventionelle Behandlung zustande und nicht durch den Einfluss von Vitamin D [402]. Wegen dieses gravierenden Mangels an der Studie, können deren Ergebnisse nicht als Grundlage für Aussagen zur Wirksamkeit von Vitamin D herangezogen werden. In der Studie von Walsh et al. (2010) wurden schließlich 32 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hinsichtlich progressionsfreien Überlebens betrachtet [404]. Der Interventionsarm bekam drei Wochen vor der Tumoroperation 3 Wochen lang  $4\mu\text{g}$  Vitamin D3 (pro Woche jeweils 3 Tage täglich, dann vier Tage Pause) und der Kontrollarm nichts. Im Vitamin D3 Arm dauerte die Zeit bis zum Rezidiv signifikant länger als im Kontrollarm (Median in Tagen: Vitamin D3: 620. Nichts: 181,  $p = 0.048$ ).

Zusammenfassen lässt sich wegen der Heterogenität der Befundlage und wegen den teilweise starken methodischen Mängeln aus diesen Ergebnissen keine Empfehlung ableiten. So wurden in keiner der Studien Angaben zur Entwicklung des Vitamin D Spiegels als Kontrolle der Intervention berichtet. Andere Kritikpunkte waren unter anderem die sehr kleine Stichprobe bei Walsh et al. (2010) [404] und natürlich die oben erwähnten unterschiedlichen Chemotherapieregime bei Scher et al. (2011) [402]. Aus der Grundlagenforschung gibt es Hinweise auf Unterschiede (Polymorphismen) bei den Rezeptoren, deren Bedeutung aber noch unklar ist. Möglicherweise haben sie einen Einfluss auf die Vitamin D-Wirkung und damit auf die Ergebnisse von Studien.

Tumoransprechen beim Prostatakrebs, insbesondere PSA-Ansprechen, analysierte das systematische Review und zwei randomisiert kontrollierte Studien als primären Endpunkt [396], [397], [398]. In das systematische Review von Hackshaw-McGeagh et al. (2015) [398] wurden insgesamt 44 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, wobei nur drei der Studien mit zusammen 134 Patienten (Beer et al., 2004 [427]:  $N = 37$ ; Gee et al., 2013 [428]:  $N = 31$  und Wagner et al., 2013 [429]:  $N = 66$ ) als Intervention Vitamin D betrachteten. In allen drei Studien nahmen die Patienten im Zeitraum vor der Operation täglich entweder Vitamin D2 bzw. D3 oder Placebos ein (Beer et al., 2004 [427]: 4 Wochen  $0.5\mu\text{g}$  Calcitriol pro kg vs. Placebo; Gee et al., 2013 [428]: 4 Wochen  $10\mu\text{g}$  Vitamin D2 vs. keine Intervention; Wagner et al., 2013 [429]: 3-8 Wochen Vitamin D3: 400 IU vs. 10000 IU vs. 40 000 IU). Über alle drei Studien hinweg zeigten sich so gut wie keine signifikanten Unterschiede zum PSA-Ansprechen. Kritikpunkte an diesem systematischen Review sind, dass die drei eingeschlossenen Studien sehr heterogen waren, unter anderem betrachteten die Studien teilweise nur den Zeitraum vor der Operation [428], [429], während Beer et al. (2004) den PSA-Spiegel nach der Operation zwischen den Armen verglich [427]. Zudem fanden sich in keiner Studie Angaben zum Vitamin D Spiegel und alle drei eingeschlossenen Studien hatten nur kleine Stichprobenzahlen teilweise ohne Poweranalyse. Attia et al. (2008) und Beer et al. (2007) stellten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich PSA-Ansprechen fest (Attia et al., 2008 [396]: Vitamin D2: 46.7%, Placebo: 39.4%,  $p = 0.560$ ; Beer et al., 2007 [397]: Vitamin D3-Analog: 63%, Placebo: 52%,  $p = 0.07$ ). Keine Gruppenunterschiede wurden auch bei der

Tumoransprechrate nach den WHO-Kriterien (Attia et al., 2008 [396]: Partiellem Tumoransprechen: Vitamin D2: 812.5% (3 Pat.), Placebo: 8.7% (2 Pat.),  $p = 0.672$ ; stabile Krankheit: Vitamin D2: 70.8% (17 Pat.), Placebo: 60.9% (14 Pat.),  $p = 0.471$ ; Progression: Vitamin D2: 16.7% (4 Pat.), Placebo: 30.4% (7 Pat.),  $p = 0.265$ ) und bei der Ansprechrare nach den RECIST-Kriterien gefunden (Beer et al., 2007 [397]: Anzahl mit Tumoransprechen: A: 29%, B: 24%,  $p = 0.51$ ). Zusammengefasst weisen diese Ergebnisse zum Tumoransprechen auf eine fehlende Wirksamkeit von Vitamin D beim Tumoransprechen hin. Die Validität der zusammengefassten Ergebnisse ist jedoch wegen der Heterogenität jeweils im Studienaufbau und der methodischen Mängel eingeschränkt.

#### Vaginale Atrophie bei Brustkrebspatienten unter Tamoxifen

Keshavarzi et al. (2019) schlossen 96 Brustkrebspatientinnen ein [410]. Diese wurden in 3 Gruppen randomisiert: die erste Gruppe erhielt Vaginalzäpfchen mit Vit. D (IG,  $n = 32$ , 2 g der Grundsubstanz + 1000 IE Vitamin D (0,025 mg), Dosierung: 1 Zäpfchen / Tag), die zweite Gruppe erhielt Vaginalzäpfchen mit Vit. E (VG,  $n=32$ , 2g Grundsubstanz + 1 mg Vitamin E) und die dritte Gruppe ein Placebo-Zäpfchen (PG, 2g der Grundsubstanz). Alle Probanden nutzten ein Zäpfchen täglich zur Nacht für 8 Wochen. Es wurden keine Messungen der Vitamin Spiegel vorgenommen, so dass keine Aussage getroffen werden kann, ob ein Defizit zum Studienbeginn vorlag. Über den Lauf der Studie zeigte sich für Vaginalatrophie (gemessen mit VMI mit Kontrolle für Zeit des Tamoxifens) ein sign. Verbesserung in der IG und der VG ( $p's < 0.001$ ), jedoch nicht für die PG ( $p=0.074$ ). zum Ende der Studie fanden die Autoren einen sign. Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0.001$ , keine Einzelvergleiche gegeben), dabei auch für Superficial und parabasal cells ( $p's < 0.001$ ), jedoch nicht für intermediate cells ( $p=0.343$ ). Bezüglich des pH-Werts zeigte sich schon zur Baseline ein sign. Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0.008$ , keine Einzelvergleiche gegeben, augenscheinlich höher in der IG und VG im Vergleich zur PG). Von Baseline zum Ende der Studie zeigte sich eine Reduktion in der IG und VG, sowie Anstieg in der PG ( $p < 0.001$ ) und ein sign. Unterschied zwischen den Gruppen zum Ende der 4. und 8. Woche ( $p=0.011$ ,  $p < 0.001$ , keine Einzelvergleiche gegeben). Gemessen mit dem Athrophy Fragebogen (niedrige Werte= besser), zeigte sich von Baseline bis Ende der 8. Woche eine sign. Reduktion in der IG und VG ( $p's < 0.001$ ), jedoch nicht für die PG ( $p=0.564$ ). Es zeigten sich sign. Unterschiede zwischen den Armen zum Ende der 2., 4. und 8. Woche ( $p=0.017$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , keine Einzelvergleiche gegeben). Es werden keine Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen durchgeführt, sodass statistisch unklar ist, ob sich die IG und VG signifikant unterscheiden. Zusätzlich gibt es keine Daten zu den einzelnen Skalen des Atrophie Fragebogens. Auffällig ist, dass schon sehr kleine Unterschiede signifikant werden (z.B. Anstieg pH in der PG nur 0.05 und hochsignifikant geworden). Die Autoren haben trotz sehr vieler Tests nicht für multiples Testen korrigiert, sodass hier die Gefahr für falsch-signifikante Ergebnissen nicht ausgeschlossen werden kann.

#### Toxizität

Abgesehen von den bereits vorgestellten Endpunkten wurde in vielen Studien die Toxizität der konventionellen Behandlung analysiert [396], [397], [398], [402]. In den Studien des systematischen Reviews von Hackshaw-McGeagh et al. (2015) wurden über alle Studien hinweg höchstens Grad 1 Nebenwirkungen berichtet und es gab keine Todesfälle aufgrund von Nebenwirkungen [398]. Über die Studien von Attia et al. (2008), Beer et al. (2007) und Scher et al. (2011) hinweg gab es eine große Heterogenität in den Befunde zur Wirksamkeit von Vitamin D auf die Toxizität von

Docetaxel (jeweils Anzahl: Attia et al., 2008 [396]: Grad 3 Diarrhö: Vitamin D2: 6, Placebo: 0,  $p = 0.025$ , Grad 3 Neutropenie: Vitamin D2:1, Placebo: 8,  $p = 0.012$ ; Rest nicht signifikant; Beer et al., 2007 [397]: Grad 3/4 Nebenwirkungen: Vitamin D3: 22%, Placebo: 28%; schwerwiegende Nebenwirkungen: Vitamin D3: 27%, Placebo: 41%,  $p = 0.023$ ; Scher et al., 2011 [402]: keine signifikanten Unterschiede).

In einer anderen Studie mit 23 Brustkrebspatientinnen wurde untersucht, inwiefern eine Creme mit dem Vitamin D3 Analog Calcipotriol (Daivonex) im Vergleich zu einer Kontrollcreme (Aqua Creme), die Radiodermatitis verringern kann [400]. Dafür wurde bei den Patientinnen während der gesamten Radiotherapie eine Hälfte der Brust mit der Vitamin D3-Creme und die andere Hälfte der Brust mit der Aqua-Salbe eingestrichen. Nach klinischer Einschätzung zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Cremes (Kein Unterschied: 20/23 (87%) der Patienten; Vitamin D3 schlechter: 2/23 (9%) der Patienten; Vitamin D3 besser: 1/23 (4%). Aus dieser sehr kleinen Einzelstudie kann noch keine Empfehlung von Radiodermatitis geschlussfolgert werden.

Wie schon bei den einzelnen Bereichen beschrieben, liegen zum jetzigen Zeitpunkt über alle Studien zur Toxizität der schulmedizinischen Behandlung hinweg noch keine ausreichenden Ergebnisse für oder gegen eine Wirksamkeit von Vitamin D vor.

#### Nebenwirkungen

Die meisten Studien berichten keine Nebenwirkungen oder assoziierten Vorfälle nicht mit der Intervention mit Vitamin D.

In Helde Frankling et al. (2021) werden folgende Nebenwirkungen berichtet: 1 Fall von Nierenversagen in der IG, je n=2 in IG und PG milde Hyperkalzämie, Gastrointestinale Symptome (milde Diarrhöe, Übelkeit und Bauchschmerzen) IG n=2 und PG n=1, erhöhte Kreatinlevel in IG n=1, Kurzatmigkeit in PG n=1. Es werden keine Angaben gemacht ob diese interventionsassoziiert sind [408].

In Ng et al. (2019) wurden folgende Neben-/Wechselwirkungen (CTCAE) berichtet, die laut Autoren möglicherweise im Zusammenhang mit Vitamin D3 standen: Hyperphosphatämie (n = 1 in hochdosierter Vitamin D Gruppe) und Nierensteine (n=1 in Standard Dosisgruppe) [409].

In Raoufinejad et al. (2019) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für das Auftreten von Nebenwirkungen gefunden [425]. Jedoch geben Sie an, dass von den 27.5 % in der Interventionsgruppe, die Hyperphosphatämie entwickelten, 20 % möglicherweise im Zusammenhang mit der Intervention stehen (bei 7.5 % unwahrscheinlich). Die Fälle von Hyperkalzämie in der Interventionsgruppe (2.5 %) waren wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Intervention. Alle gemeldeten Ereignisse waren „nicht schwerwiegend“ und „leichter Grad 1“. Nur bei 2.5 % der Patienten in der IG und 7.5 % der Patienten in der PG, die als „leichte Stufe 2“ eingestuft wurden, musste die Intervention vorübergehend für einige Dosen ausgesetzt werden, um Serum-Kalzium und -Phosphor erfolgreich zu senken.

Die Studie von Urashima et al. (2019) berichtet von Frakturen in 3 Patienten in der IG (1.3%) und 5 in der PG (3.4%), Harnsteine in 2 Patienten in der IG (0.9%) und 0 in der PG, und keiner Entwicklung von erhöhtem Kalziumspiegel (Hyperkalzämie) [413]. In der Studie von 2020 [423] wird ebenfalls von diesen Ereignissen berichtet: In der Subgruppe mit niedrigem bioavailable 25(OH)D traten Frakturen auf in der IG n=1 und PG n=5 ( $p=0.04$ ); in der Subgruppe mit hohem bioavailable 25(OH)D traten Frakturen auf in der IG n=2 und PG n=1 ( $p=0.94$ ). Es wurden keine Unterschiede für

andere Ereignisse berichtet (Harnsteine, andere Tumore, Nebenwirkungen, die zur Einweisung führten). Es wird jedoch keine klare Assoziation mit der Intervention berichtet.

**Tabelle 8: Studienergebnisse Vitamin D**

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
Studien mit Spiegeln von prä-Intervention unter Normbereich zu post-Intervention Normbereich (in IG)	
Brow, et al. (2020)	<p><b>Körperkomposition:</b> alle n.s.; Sensitivitätsanalysen: analoge Ergebnisse; Korrelation zw. Veränderung Plasma (OH) D Konzentration und Körpermaßen n.s.</p> <p><b>Körperzusammensetzung als Mediator hinsichtlich PFS:</b> IG 1 geringeres Risiko für Krankheitsprogression oder Tod als IG 2; Änderung in Körperzusammensetzung keine sign. Mediatoren innerhalb 8 CTx-Zyklen</p>
Frankling et al. (2021)	<p><b>Schmerz in mittlerer Veränderung der Opioid Dosis:</b> ITT Unterschied n.s.; PP sign. Vorteil für IG: 0.56 µg weniger Fentanyl/h pro Woche als PG</p> <p><b>Infektion in Tagen mit Antibiotika:</b> PP: Unterschied n.s.</p> <p><b>Fatigue:</b> PP sign. geringer in IG vs. PG mit ESAS, jedoch nicht mit EORTC QLQ-C15-PAL</p> <p><b>QoL:</b> PP Unterschied n.s.</p> <p><b>Zusatz:</b> Post-Hoc Überlebensanalyse: Unterschied n.s.</p>
Haji et al. (2019)	<p><b>Intensität Schmerz:</b> alle Unterschiede n.s</p> <p><b>Schmerzmittel-gebrauch:</b> alle Unterschiede n.s</p>
Jacot et al. (2016)	<p><b>N mit 25OHD-Spiegel- Normalisierung (≥30 ng/ml) nach 6 Monaten:</b> sign. Unterschied zugunsten IG 1; Analysen nach Jahreszeit: sign. Unterschied zugunsten IG 1 in Herbst, keine Effekte für Winter; Frühling/ Sommer</p> <p><b>Prozentzahl mit 25OHD-Spiegel- Normalisierung (≥30 ng/ml) nach 6, 12, 18, 24 Monaten:</b> keine Angaben</p> <p><b>Spiegelnormalisierung in der Crossover-Stichprobe:</b> p &lt; 0.001</p> <p><b>QoL nach 6, 12, 18, 24 Monaten:</b></p> <p>IG 1 sign. Verschlechterung für körperl. und kogn. Funktionsfähigkeit; Fatigue; Dyspnö und Diarrhö, in IG 2 Verbesserung für Diarrhö; andere n.s.</p>
Johansson et al. (2021)	<p><b>DFS:Median 3 Jahren:</b> Unterschied n.s.</p>
Ng, K. et al. (2019)	<p><b>Medianes PFS:</b> n.s.; sign. multivariable HR für PFS oder Tod 0.64; Subgruppenanalyse für IG 1: größere Effekte auf PFS für Patienten mit niedrigeren BMI, mehr Metastasen und KRAS-Wildtyp-Tumoren</p>

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
	<b>ORR:</b> n.s. <b>OS:</b> n.s. <b>Post-Hoc Analysen:</b> PFS stratifiziert für ECOG Status: sign. Unterschied
Studien mit Spiegeln von prä-Intervention Normbereich zu post-Intervention Normbereich	
Akiba et al. (2018)	<b>1.5-Jahres RFS:</b> Unterschiede n.s. <b>2.5-Jahres OS:</b> Unterschiede n.s.
Hackshaw-McGeagh et al. (2015)  SR	<b>Karzinomentwicklung (Gleason Wert, PSA):</b> Wagner (2013): Veränderung im Serum zw. Armen n.s., PSA niedriger in der kombinierten Gruppe (IG 2 und 3) im Vergleich zu IG 1: $p < 0.02$ <b>Klinische Messungen zur Entwicklung des Karzinoms:</b> in eingeschlossenen Studien nicht untersucht
Khan et al. (2017)	<b>Verschlechterung AIMSS (Symptome, Schmerzintensität, Letrozol -Abbruch):</b> Unterschiede n.s.; nur in Post-Hoc Analyse sign. <b>Stärke des Händedrucks (-6.2kg):</b> Unterschied n.s. <b>Fatigue:</b> Unterschied n.s. <b>QoL Menopause:</b> Unterschied n.s.
Niravath et al. (2019)	<b>AIA mit HAQ-II und deskriptive Griffstärke:</b> Unterschiede n.s. <b>Compliance mit AI-Therapie:</b> für $n=6$ in IG 1 und $n=8$ in IG 2; Compliance 98.1%;96.5%
Raoufinejad et al. (2019)	<b>2-Jahres RFS:</b> in IG sign. höher als in PG; $p=0.03$ <b>2-Jahres OS:</b> Unterschiede n.s. <b>Orale Mukositis Inzidenz, Dauer und Schweregrad:</b> Unterschiede n.s. <b>Auftreten und Dauer von Fieber:</b> Unterschiede n.s. <b>Dauer einer schweren Neutropenie:</b> Unterschiede n.s. <b>Dauer des Krankenhausaufenthalts:</b> Unterschiede n.s. <b>Antiinfektiva:</b> Unterschiede n.s. <b>Dauer der gesamten parenteralen Ernährung:</b> Unterschiede n.s.
Rastelli et al. (2011)	<b>Muskel-Skelett-Schmerzen:</b> nach 2 Monaten Stratum A + B sign. Vorteil für Gruppe IG (vs. PG) mit FIQ, $p = 0.0045$ ; BPI schlimmster, durchschnittl. Schmerz, Schmerzintensität und -interferenz $p = 0.041$ , $p = 0.0067$ , $p = 0.04$ , $p = 0.034$ ; n.s. für HAQ-DI; alles n.s. nach 4 und 6 Monaten; gemittelt über alle Zeitpunkte Stratum A und B einzeln: Gruppenunterschiede n.s für Stratum A, sign. Vorteil für

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
	IG in Stratum B für FIQ, $p=0.04$ ; für BPI durchschnittl. Schmerz, Schmerzintensität und - interferenz, $p=0.03$ , $p=0.03$ , $p=0.04$ <b>Knochenmineraldichte (BMD):</b> n.s.
Shapiro et al. (2016)	<b>AIMSS:</b> n.s. über 6 Monate <b>VitD3-Anastrozol/ Letrozol-Interaktion:</b> n.s. <b>Aromatasehemmer- Compliance:</b> > 97% über alle Teilnehmer <b>Wirkung auf Spiegel der Geschlechtshormone:</b> n.s.
Urashima et al. (2019)	<b>RFS:</b> Unterschiede n.s. <b>OS:</b> Unterschiede n.s. Subgruppenanalyse 25(OH)D < 20ng/mL; 20-40ng/mL; >40ng/mL: 5-Jahres RFS für mittlere Gruppe: sign. Unterschied; niedrige Gruppe: Unterschied n.s.; OS mittlere Gruppe oder niedrige Gruppe: Unterschiede n.s.; keine Analyse mit Subgruppe „hoch“ <b>Kumulative Inzidenz für Rückfall:</b> Unterschiede n.s.; Subgruppe mit mittleren 25(OH)D Leveln: kumulative Inzidenz sign. geringer in IG als in PG <b>Post-Hoc Analysen:</b> Kumulative Inzidenz für Rückfall oder Tod, adjustiert nach Alter: sign. geringer in IG als in PG; keine sign. Effekte für Tod allein, keine sign. Effekte für Adjustierungen für verschiedene Eigenschaften
Keine/ fehlende Messung Ausgangs- oder Endspiegel	
Antunac et al. (2018)	<b>OS (über 4 Jahre):</b> Unterschiede n.s. <b>PFS:</b> Unterschiede n.s.
Attia et al. (2008)	<b>PSA-Ansprechen:</b> in % n.s.; Zeit bis zum Ansprechen n.s. <b>Obj. Tumoransprechen:</b> n.s. <b>PFS:</b> n.s. <b>OS:</b> n.s.
Beer et al. (2007)	<b>PSA-Ansprechen (≥ 50% PSA-Reduktion),</b> prozentual nach 6 Monaten Gruppenunterschied n.s.; insgesamt n.s. <b>Tumoransprechen RECIST-Kriterien:</b> n.s. <b>PFS:</b> n.s. <b>Überlebenszeit ohne Skelettereignisse:</b> Gruppenunterschiede n.s.; Subgruppenanalyse (Patienten mit/ohne Zoledronsäure), keine p-Werte gegeben

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
	<b>OS</b> kontrolliert für Baseline Hämoglobin und ECOG-Status: Verbesserung für IG (vs. PG) mit sign. HR, $p = 0.04$ ; Sensitivitätsanalyse mit unkontrolliertem HR zeigt Vorteil für IG; $p = 0.07$
Hackshaw-McGeagh et al. (2015)  SR	<b>Karzinomentwicklung (Gleason Wert, PSA):</b> Beer 2004: nach OP $p=kA$ ; Gee (2013): Vgl. Unterschiede zur Baseline zw. Armen n.s. zu Tag 15, sign. geringer in IG vs. KG zu Tag 21 ( $p=0.024$ ), n.s. zu Studienende  <b>Klinische Messungen zur Entwicklung des Karzinoms:</b> in eingeschlossenen Studien nicht untersucht
Inglis et al. (2020)	<b>Phasenwinkel und fettfreie Masse:</b> nach 12 und 24 Wochen sign. breitere Phasenwinkelwerte in IG als in PG, $p = 0.014$ ; $p = 0.018$ ; Lean Mass nach 12 Wochen sign. geringer in IG als in PG: $p=0.036$ ; nach 24 Wochen n.s.  <b>Veränderungen der physischen Funktionen mit Griffstärke, 6 Minuten Gehen, Beinstreckung, SPPB:</b> Zu Studienbeginn Trend zu geringerem Gleichgewicht im Stehen in IG ( $p = 0.057$ ), weitere Zeitpunkte Unterschiede n.s.
Keshavarzi et al. (2019)	<b>Vaginalatrophie:</b> VMI mit Kontrolle für Zeit des Tamoxifens über 8 Wochen sign. Anstieg in IG Vit. D und IG Vit. E ( $p's < 0.001$ ), jedoch nicht für PG, sign. Unterschied zwischen den Armen ( $p < 0.001$ , keine Einzelvergleiche gegeben); pH-Wert: zur Baseline sign. Gruppenunterschied ( $p=0.008$ , keine Einzelvergleiche, augenscheinlich IG Vit. D und IG Vit. E $>$ PG); über 8 Wochen Reduktion in IG Vit. D und IG Vit. E, Anstieg in PG ( $p < 0.001$ ), sign. Gruppenunterschied zu Woche 4 und 8 ( $p=0.011$ , $p < 0.001$ , keine Einzelvergleiche); Atrophie Fragebogen: sign. Reduktion in IG Vit. D und IG Vit. E ( $p's < 0.001$ ), nicht für CPG; sign. Gruppenunterschied zu Woche 2, 4 und 8 ( $p=0.017$ , $p < 0.001$ , $p < 0.001$ , keine Einzelvergleiche)
Nasser et al. (2017)	<b>RTX assoziierte Dermatitis (RTOG) über 7 Wochen:</b> keine stat. Vergleiche
Scher et al. (2011)	<b>OS:</b> Median (Monaten) sign. Vorteil für Prednison (vs. Vit. D), $p = 0.002$ ; Multivariate Analyse kontrolliert für relevante Parameter, HR=1.33; $p = 0.019$  <b>Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse:</b> n.s.
Walsh et al. (2010)	<b>Zeit bis zum Wiederauftreten des Karzinoms:</b> sign. Vorteil für IG (vs. KG), $p = 0.048$
Spezifische Abk.: IG: Interventionsgruppe (Vitamin D Gabe), PG: Placebogruppe, KG: Kontrollgruppe (keine zusätzliche Intervention), IG 1 und IG 2: Gruppe hochdosiertes Vit. D und Gruppe Standardddosis Vit. D	



### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin D wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 7.13 Vitamin E

7.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 3 RCTs (4 Publikationen) zur Wirksamkeit von Vitamin E auf das Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben bei onkologischen Patienten vor. Vitamin E soll nicht bei onkologischen Patienten zur Beeinflussung des Gesamt- bzw. progressionsfreiem Überleben empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[430]</a> , <a href="#">[431]</a> , <a href="#">[432]</a> , <a href="#">[433]</a> , <a href="#">[434]</a>	
	Konsens	

7.32	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 9 RCTs (10 Publikationen) zur Vorbeugung und Therapie von Vitamin E auf die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie bei onkologischen Patienten vor. Vitamin E soll nicht bei diesen Patienten zur Vorbeugung und Therapie von Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[331]</a> , <a href="#">[435]</a> , <a href="#">[436]</a> , <a href="#">[437]</a> , <a href="#">[438]</a> , <a href="#">[439]</a> , <a href="#">[440]</a> , <a href="#">[441]</a> , <a href="#">[442]</a>	
	Starker Konsens	

7.33	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Vitamin E auf Hitzewallungen bei Brustkrebspatientinnen vor. Vitamin E soll nicht zur Verbesserung von Hitzewallungen bei diesen Patienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[443]</a>	
	Konsens	

7.34	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Vitamin E auf eine cisplatininduzierte Ototoxizität bei onkologischen Patienten vor. Vitamin E soll nicht zur Vorbeugung cisplatininduzierter Ototoxizität bei diesen Patienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[444]</a>	
	Konsens	

7.35	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus 2 RCTs zur Wirksamkeit von Vitamin E auf chemotherapieinduzierte Mukositis bei onkologischen Patienten vor. Vitamin E sollte nicht zur Prävention und Therapie von Mukositis bei diesen Patienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[445]</a> , <a href="#">[446]</a>	
	Starker Konsens	

7.36	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 3 RCTs zur Wirksamkeit von Vitamin E auf therapieinduzierte Mukositis bei Kopf-Halstumorpatienten unter Strahlentherapie vor. Vitamin E soll nicht zur Prävention und Therapie von Mukositis bei Kopf-Halstumorpatienten empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[433]</a> , <a href="#">[445]</a> , <a href="#">[446]</a>	
	Starker Konsens	

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 3 RCTs zur Wirksamkeit von Vitamin E auf die Chemotherapie Toxizität bei onkologischen Patienten vor. Vitamin E soll nicht zur Verbesserung der „Chemotherapie-induzierten Toxizität“ bei diesen Patienten empfohlen werden.	

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[435]</a> , <a href="#">[430]</a> , <a href="#">[433]</a>	
	Starker Konsens	

Vitamin E gibt es in unterschiedlichen Formen, die unter dem Fachbegriff Tocopherole zusammengefasst werden. Sie sind fettlöslich und stecken besonders in Pflanzenölen, Weizenkeimen, Eiern und Nüssen. Die wichtigste Wirkung von Vitamin E im Körper ist eine antioxidative Eigenschaft und der Schutz der Körperzellen vor freien Radikalen.

Insgesamt wurden in die Leitlinie 21 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen [\[435\]](#), [\[436\]](#), [\[437\]](#), [\[446\]](#), [\[430\]](#), [\[431\]](#), [\[432\]](#), [\[443\]](#), [\[447\]](#), [\[448\]](#), [\[433\]](#), [\[445\]](#), [\[434\]](#), [\[331\]](#), [\[440\]](#), [\[439\]](#), [\[441\]](#), [\[442\]](#), [\[449\]](#), [\[444\]](#). Von diesen 21 Studien nutzten 14 eine Kontrollgruppe mit Placebo, 6 eine Kontrollgruppe ohne Placebo und in einer Studie wurde keine Kontrollgruppe eingeschlossen [\[331\]](#).

#### Vitamin E und Gesamt- bzw. progressionsfreies Überleben (zu Empfehlung 7.31)

Gesamt- bzw. progressionsfreies Überleben wurde in drei Studien untersucht. In der ersten Studie mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die sich aus drei Publikationen zusammensetzte, wurde ursprünglich eine Kombination aus Betacarotin und Vitamin E zusätzlich zur Radiotherapie untersucht [\[430\]](#), [\[431\]](#), [\[432\]](#). Die Betacarotin-Intervention wurde jedoch wegen Hinweisen auf eine schädliche Wirkung abgebrochen und nur noch Vitamin E (dl- $\alpha$ -Tocopherol) (400 IU/Tag; Dauer: Tag 1 Radiotherapie bis drei Jahre nach der Radiotherapie) im Vergleich zu Placebo verabreicht. Die folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich nur auf die 384 Patienten, die Vitamin E allein bzw. Placebo erhalten haben. Innerhalb der ersten 3,5 Jahre nach der Randomisierung wurde im Vitamin E- im Vergleich zum Placebo-Arm eine höhere Inzidenz von Zweitumoren festgestellt, was in dieser Studie primär untersucht wurde (Vitamin E: 38/194, Placebo: 14/190; HR = 2.88 (95% KI 1.56, 5.31)). Zusätzlich dazu gab es in diesem Zeitraum im Vitamin E -Arm insgesamt mehr Ereignisse wie Rezidive oder Zweitumore (Vitamin E: 73/194, Placebo: 42/190; HR = 1.86 (95% KI 1.27, 2.72)) und über die gesamte Studiendauer hinweg wurden im Vitamin E -Arm mehr Todesfälle berichtet (Vitamin E: 65/194, Placebo: 47/190; HR = 1.43 (95% KI 0.98, 2.07)). Erst 3,5 Jahren nach der Randomisierung war die Inzidenzrate von Zweitumoren und andere Ereignisse im Vitamin E Arm geringer (nur Zweitumore: Vitamin E: 6/105, Placebo: 17/129; HR = 0.41 (95% KI 0.16, 1.03), Ereignisse allgemein: Vitamin E: 10/89, Placebo: 18/119; HR = 0.71 (95% KI 0.33, 1.53)). In einer zweiten Studie ebenfalls mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (N = 54) fanden die Autoren keinen signifikanten Gesamtüberlebensunterschied zwischen dem Interventionsarm (400mg Vitamin E [Ephynal, Produtos Roche Quimicos e Farmaceuticos, Sao Paulo, SP, Brazil]; 2xtäglich; Dauer: gesamte Radiotherapie) und dem Placebo-Arm (Median in Monaten: Vitamin E: 8.5 (Range: 2-24); Placebo: 12.5 (Range: 2-23); p = 0.126) [\[433\]](#). In der Studie von Mazdak und Zia (2012) mit 46 Blasenkarzinompatienten nach der Tumoroperation wurden im Vitamin E-Arm (Dosis: 400 IU/Tag) signifikant weniger Rezidive als im Kontrollarm gefunden (Vitamin E [E-Zavit Kapseln, Iran]: 19%, Nichts: 36%; RR = 0.53 (95% KI 0.19 - 0.92); OR = 0.42 (95% KI 0.19 - 0.92), p = 0.04; davon im ersten Jahr: A: 66.7%, B: 75%) [\[434\]](#). Die Dauer bis zum Rezidiv war jedoch vergleichbar zwischen den

Armen (Mittelwert in Monaten: Vitamin E: 9 (SD = 8.1), Nichts: 8.33 (SD = 6.1),  $p = 0.9$ ), auch wenn man den Raucherstatus kontrollierte.

Zusammenfassend kann aufgrund der Studienlage nicht von einer positiven Wirkung ausgegangen werden. Die Studien von Bairati et al. (2005a, 2005b, 2006) zeigt zunächst sogar einen zeitlichen begrenzten Nachteil der Einnahme von Vitamin E, bevor eine positive Wirkung auftritt [430], [431], [432]. Insgesamt traten zudem mehr Todesfälle im Interventionsarm auf. Weitere Studien zeigen keinen oder einen positiven Effekt, welcher aber nicht das zeitliche Auftreten verzögert [433], [434].

#### Vitamin E und periphere Polyneuropathie (zu Empfehlung 7.32)

Die meisten eingeschlossenen Studien untersuchten primär die Wirksamkeit von Vitamin E, die Toxizität der schulmedizinischen Behandlung vorzubeugen oder zu verringern. In insgesamt neun Studien wurde Chemotherapie induzierte Polyneuropathie (CPIN) betrachtet [435], [436], [437], [331], [440], [439], [441], [442], [438]. Signifikante Unterschiede zwischen Vitamin E- und Kontrollarm wurde in fünf Studien davon gefunden. In beiden Studien von Argyriou et al. (2006a, 2006b), die verschiedene Krebspatienten in die Stichprobe einschlossen, bekam der Interventionsarm während und dann bis drei Monate nach der Chemotherapie (je Studie unterschiedlich basiertes Regime: Argyriou et al., 2006a [436]: Paclitaxel; Argyriou et al., 2006b [437]: Cisplatin) zweimal täglich 300mg Vitamin E (dl- $\alpha$ -Tocopherol; Eviol soft gelatin capsules, G.A. Pharmaceuticals, Athen, Griechenland) und der Kontrollarm stattdessen nichts). Unabhängig vom untersuchten Chemotherapie-Regime tauchten in der Intention-to-Treat-Population jeweils im Vitamin E Arm signifikant weniger Fälle von Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN, ermittelt über einen CIPN-Score basierend auf elektrophysiolog. Werten und selbstberichteten Symptomen) auf als im Kontrollarm (Argyriou et al., 2006a [436]: N = 37; 5/18 (27.8%); Nichts: 13/19 (68.4%),  $p = 0.032$ ; Argyriou et al., 2006b [437]: N = 35; Vitamin E: 5/16 (31.25%); Nichts: 13/19 (68.4%),  $p = 0.03$ ). Auch bei Pace et al. (2003, 2010), die Cisplatin betrachteten, wurde im Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol, Rigentex, Bracco, Milan, Italien) Arm jeweils weniger CIPN (Score auf Basis neuropathischer Anzeichen/Symptome und elektrophysiolog. Veränderungen (TSN)) als im Kontrollarm berichtet (jeweils Mittelwert: Pace et al., 2003 [439]: N = 27; 300mg/Tag Vitamin E: 2.1 (SD = 2.1); Nichts: 4.7 (SD = 2.9),  $p < 0.01$ ; Pace et al., 2010 [440]: N = 41; 400mg Vitamin E/Tag: 1.4 (SD = 1.5); Placebo: 4.1 (SD = 4.5),  $p < 0.01$ ); Anzahl TNS Grad > 3: Vitamin E: 1/17 (5.9%); Placebo: 10/24 (41.7%),  $p < 0.01$ , RR = 0.14 (95% KI 0.02; 1.00),  $p < 0.05$ ). In der letzten signifikanten Studie von Mondal et al. (2014) hatten Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie (Paclitaxel) Vitamin E (nicht näher bestimmt) einnahmen zwar einen vergleichbaren CIPN-Symptomverlauf mit Patienten, die Vitamin B12 bekamen, aber einen signifikant besseren Verlauf im Vergleich zu Patienten, die Acetyl-L-Carnitin (ALC) oder Glutamin erhielten (400 mg Vitamin E/Tag vs. 500  $\mu$ g Vitamin B12/3xTag: Sensorik:  $p = 0.446$ ; Motorik:  $p = 0.227$ ; Schmerzen: nicht signifikant,  $p$  nicht berichtet; Vitamin E vs. 250 mg ALC/Tag (je 7 Tage pro Chemotherapie-Zyklus) bzw. Vitamin E vs. 10 mg Glutamin/3xTag, je Tag 2-5 pro Zyklus: Sensorik/Motorik/Schmerzen: jeweils  $p < 0.01$ ) [331].

Im Gegensatz dazu unterschieden sich in den übrigen Studien Interventions- und Kontrollarm kaum oder gar nicht. Die vorliegende Studienlage gibt Hinweis auf einen positiven Effekt von Vitamin E auf periphere Polyneuropathie. In 4 Studien wurden signifikante Unterschiede zugunsten des Vitamin E-Arms gefunden im Vergleich zum Kontrollarm gefunden [436], [437], [440], [439]. Allerdings liefern diese Studien unzureichende Informationen über die Stichprobe und letztere Studie hat einen sehr

hohen Drop-Out zu verzeichnen (beide Studien von Pace et al. >40%). Weitere 4 Studien [435], [438], [441], [442] finden hingegen keinen Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm und eine Studie [331], findet bessere Werte für Neuropathie im Interventionsarm im Vergleich zur Einnahme von Acetyl-L-Carnitin und Glutamin, aber keinen Unterschied zur Einnahme von Vitamin B12. In dieser Studie wurde kein Kontrollarm ohne Einnahme eines Präparates eingeschlossen, so dass keine Aussage zur einzelnen Wirkung gemacht werden kann. Die hohe Heterogenität, auch in den Rahmenbedingungen und den daraus resultierenden Ergebnissen sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

#### Vitamin E und Hitzewallungen in der Mammakarzinombehandlung (zu Empfehlung 7.33)

In der Studie von Barton et al. (1998) wurden zwei Gruppen von Brustkrebspatientinnen untersucht, von denen die eine Hälfte zuerst vier Wochen lang täglich Vitamin E (Succinate) erhielt und anschließend vier Wochen lang ein Placebo und die andere Hälfte genau anders herum erst ein Placebo und dann Vitamin E erhielt [443]. Sowohl innerhalb der ersten vier Wochen, als auch innerhalb der zweiten vier Wochen zeigten sich keine bedeutsamen Gruppenunterschiede zwischen den beiden Studienarmen (1. Phase: Häufigkeit pro Tag: A: 25%, B: 22%,  $p = 0.90$ ; Schwere: A: 28%, B: 20%,  $p = 0.68$  vs. 2. Phase Cross-Over: Häufigkeit pro Tag: A: 0.04%, B: 17%,  $p = 0.32$ ; Schwere: A: 0.03%, B: 25%,  $p = 0.24$ ). Betrachtet man die Unterschiede zwischen Placebo und Vitamin E innerhalb jeweils einer Patientin, zeigte sich im Durchschnitt ein bedeutsamer Unterschied zwischen Vitamin E und Placebo. Laut den Ergebnissen dieser Studie war die Abnahme der Hitzewallungen um eine Hitzewallung pro Tag stärker im Vitamin E-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Dieser Unterschied war jedoch laut der Autoren klinisch marginal. Bei der Frage nach der Präferenz bevorzugte nur ein Drittel der Patientinnen Vitamin E (Vitamin E: 32%, Placebo: 29%, keine Präferenz: 38%). Positiv an dieser Studie war die große Stichprobe mit doppelter Verblindung. Negativ war jedoch die relativ hohe Ausfallrate. Zudem können weitere Risiken für Verzerrungen durch die schlechte Berichtsqualität nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund einer Studie kann keine abschließende Aussage zur Wirkung von Vitamin E auf Hitzewallungen getroffen werden.

#### Vitamin E und Ototoxizität (zu Empfehlung 7.34)

In der Studie von Villani et al. (2016) wurden zwei Gruppen von Krebspatienten untersucht, die alle Chemotherapie erhielten [444]. Ein Arm nahm zusätzlich zur Chemotherapie täglich 400mg Vitamin E (Rigentex-Bracco, Milan, Italien) ein und der Kontrollarm stattdessen Placebos. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Vitamin E, die Nebenwirkung der Chemotherapie auf das Innenohr, insbesondere die Sinneszellen des Hör- und Gleichgewichtsorganes, oder den zugehörigen Hirnnerven abzumildern. Sowohl im 2000 Hz, als auch im 8000 Hz-Bereich wurde die Hörfähigkeit der Patienten im Kontrollarm bedeutsam schlechter (2000 Hz: Rechtes Ohr: A:  $p = ns$ ; B:  $p = 0.05$ ; Linkes Ohr: A:  $p = ns$ , B:  $p = 0.04$ ; 8000 Hz: Rechtes Ohr: A:  $p = ns$ ; B:  $p = 0.04$ ; Linkes Ohr: A:  $p = ns$ , B:  $p = 0.03$ ; kA von Werten, nur ungenaue Grafik, keine Gruppenunterschiede getestet), während sich im Vitamin E-Arm keine Unterschiede zeigten. Ansonsten fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede. An diese Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Vor allem die hohe Ausfallrate im Laufe der Studie von über 70% der Patienten in jedem Arm macht eine starke Verzerrung der Ergebnisse sehr wahrscheinlich. Aufgrund weniger demographischer Variablen und der geringen

Stichprobengröße kann nicht zweifellos von einer Vergleichbarkeit der Gruppen durch die Randomisierung ausgegangen werden.

Aufgrund der qualitativen Mängel der Studie und dem fehlenden Gruppenvergleich kann aufbauend auf dieser Studie keine Aussage zur Wirksamkeit von Vitamin E auf die Hörfähigkeit getroffen werden.

#### Vitamin E und RTX induzierte Fibrose

Da in der folgenden Studie keine reine Vitamin E Gabe stattfand, kann keine Empfehlung formuliert werden und die Studie wird nur im Hintergrundtext erwähnt.

Die Studie von Delanian et al. (2003) untersuchte die Wirksamkeit von unter anderem Vitamin E (nicht näher bestimmt), eine strahleninduzierte Fibrose bei Brustkrebspatientinnen zu lindern [447]. Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurden vier verschiedenen Studienarme untersucht, von denen ein Arm zusätzlich zur Radiotherapie eine Kombination aus Vitamin E und Pentoxifyllin, ein Arm Pentoxifyllin und ein Placebo, ein Arm nur Vitamin E und ein Placebo und der Kontrollarm stattdessen zwei Placebos erhielt. Da, sowohl bezüglich der Oberflächenreduktion, als auch der Volumenreduktion der Fibrose der Vitamin E/Placebo-Arm vergleichbare Werte wie der Kontrollarm (Reduktion in % [SD] nach 6 Monaten Oberfläche: Vitamin E: 40,0 [32,0] vs. Placebo: 42,6 [17,4]; Volumen: Vitamin E: 52,8 [29,4] vs. Placebo: 50,8 [23,9]) und ungünstigere Werte wie die Kombination aus Vitamin E und Pentoxifyllin zeigte (Reduktion in % [SD] nach 6 Monaten Oberfläche: 60,2 [10,7]; Volumen: 73,0 [7,2]), kann nicht von einem alleinigen Effekt von Vitamin E auf die Radiotherapie assoziierte Fibrose ausgegangen werden. Positiv an dieser Studie waren die doppelte Verblindung und der geringe Dropout. Negativ war die kleine Stichprobe (vor allem gewählten statistischen Methoden). Zusätzlich dazu können weitere Verzerrungen wegen der schlechten Berichtsqualität nicht ausgeschlossen werden (z.B. keine Angaben zu paarweisen Gruppenvergleichen).

Anmerkung: Es gibt Hinweise darauf, dass eine erhöhte Gabe von Vitamin E während der Krebsbehandlung die Wirkung der Chemo- oder Radiotherapie entgegenwirken könnte.

#### Vitamin E und Mukositis (zu Empfehlung 7.35 & 7.36)

Insgesamt 3 Studien erfassten den Einfluss von Vitamin E auf die Entwicklung von Mukositis, davon fanden 2 Studien einen signifikanten Effekt zugunsten der Intervention mit Vitamin E. Die Studie von Ferreira et al. (2004) untersuchte bei 54 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren die aufgetretene Anzahl und Dauer von Mukositis [433]. Die Probanden erhielten entweder 2x täglich 400mg Vitamin E [Ephynal, Produtos Roche Quimicos e Farmaceuticos, Sao Paulo, SP, Brazil] ab dem Beginn der Chemotherapie (A) oder ein Placebo (B). Es zeigten sich signifikante Unterschiede bzgl. Anzahl an Mukositis-Ereignissen (A: 36 (21.6%), B: 54 (33.5%); Relative Risk [RR] = 0.643, 95% KI = 0.42–0.98, p = 0.038) und Anzahl an Patienten mit Schmerzen/Esseinschränkungen (A: 3 (10.7%); B:14 (53.8%); p = 0.0001). Hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Dauer der Mukositis (Median in Wochen: A: 1 (Range: 0-5), B: 2 (Range: 0-5), p = 0.102) und bezüglich des Gewichtsverlusts (in kg: (Mittelwert Baseline - Mittelwert während RTx): A: 4.9, B: 5.5, p = 0.249). Positiv anzumerken ist die doppelte Verblindung und die durchgeführte Intention-To-Treat-Analyse. Die Studie liefert allerdings auch keine Angaben zum Drop-Out und eine insgesamt schlechte Berichtsqualität. In der Studie von Azizi et al.



(2015) schloss insgesamt 76 Probanden randomisiert in 3 Gruppen ein (A: CTx + Vitamin E-Paste, 1g, 2xtäglich; Dauer Tag -2 CTx bis 20 Tage nach Ende des CTx Zyklus, 4 CTx Zyklen vs. B: CTx + Vitamin E-Tablette, oral, 200mg, Rest: s.o. vs. C: CTx + Placebopaste [Präparat nicht näher bestimmt]) [446]. Hierbei zeigten sich nach dem 3. und 4. Zyklus signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl der Patienten mit Grad 3-4 Mukositis (Nach 3. Zyklus: A: 21.7%, B: 33.3%, C: 31.8%,  $p = 0.01$ ; Nach 4. Zyklus: A: 26.3%, B: 43.7%, C: 42.8%,  $p = 0.01$ ) zugunsten des Vitamin E-Paste-Arms. Zusätzlich wurden ab diesem Zeitpunkt auch Unterschiede bezüglich der Stärke der selbsteingeschätzten Schmerzen gefunden (jeweils Mittelwert: nach 3. Zyklus: A: 2.43, B: 3.8, C: 4.4,  $p = 0.05$ ; nach 4. Zyklus: A: 2.9, B: 4.33, C: 4.86,  $p = 0.001$ ), ebenfalls zugunsten des Vitamin E-Paste-Arms. Es fand ein hoher Drop-Out statt und die Berichtsqualität ist als schlecht anzusehen. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch diese und weitere Mängel ist nicht auszuschließen. In der Studie von Ghoreishi et al. (2007), in der Leukämiepatienten vor und nach einer Knochenmarktransplantation untersucht wurden, fanden sich keine Gruppenunterschiede ( $n = 60$ ; A: CTx + OP + Vitamin E [nicht näher bestimmt], 400mg 2xtäglich; Dauer: Tag -7 OP bis Tag 28 OP vs. B: CTx + OP + Placebo) bezüglich des Mukositis-Grad [445]. Die statistische Vorgehensweise ist in dieser Studie nicht ganz sauber.

Die Studienlage gibt Hinweis auf einen positiven Einfluss von Vitamin E auf die Häufigkeit von Mukositis und damit verbundenen Schmerzen bzw. Essstörungen. Insbesondere gibt die Studie von Azizi et al. (2015) Hinweis auf eine besser Wirkungsweise von Vitamin E bei topischer Anwendung im Vergleich zur oralen [446]. Aufgrund der teilweise gravierenden methodischen Mängel können die Ergebnisse nicht vollends ohne Einschränkungen interpretiert werden.

#### Vitamin E und Neutropenie

Da die Durchführung der Behandlung in der folgenden Studie nicht mehr den aktuellen Standards der Medizin entspricht, wird auf Grundlage der Studie keine Empfehlung zum Endpunkt Neutropenie formuliert.

In der Studie von Ghoreishi et al. (2007) wurden verschiedenen Leukämiepatienten vor der Knochenmarktransplantation in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt [445]. Eine Gruppe begann sieben Tage vor der Operation bis 28 Tage danach zusätzlich zur Chemotherapie noch Vitamin E (nicht näher bestimmt) einzunehmen, während die andere stattdessen nur ein Placebo erhielt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer von Neutropenie ( $p = 1$ ). Kritikpunkte an dieser Studie sind, dass nicht berechnet wurde, ob die Stichprobengröße ausreichend ist, um statistisch aufzudecken, dass Gruppenunterschiede zum Beginn der Studie nicht ausgeschlossen sind und allgemein die schlechte Berichtsqualität. So gab es z.B. keine Angaben zur Ausfallrate in den beiden Gruppen und es gibt z.B. jeweils keine Angaben zur Inzidenz der untersuchten Variable, sondern es wird nur die Dauer untersucht und berichtet.

Obwohl aufgrund einer Studie keine eindeutige Aussage über Wirkung getroffen werden kann, gibt die vorliegende Studie keinen Hinweis auf eine positive Wirkung von Vitamin E auf die Dauer von Neutropenie.

### Vitamin E und Speichelfluss beim Schilddrüsenkarzinom

Aufgrund der fehlenden Aussagekraft der folgenden Studien wurden aufbauend keine Empfehlungen formuliert, sondern die Ergebnisse der Vollständigkeitshalber nur im Hintergrundtext berichtet.

Die zwei eingeschlossenen Studien fanden beide einen signifikanten Effekt von Vitamin E auf den Speichelfluss bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten [448], [449]. Erstere Studie schloss 36 Probanden ein, diese wurden in zwei Gruppen randomisiert (A: Radiojodtherapie (RJT) + Vitamin E [nicht näher bestimmt] oral, 800 IU/Tag; Dauer: ab Woche -1 RJT 5 Wochen lang vs. RJT + Placebo) und fand einen signifikanten Unterschied bezüglich Radiojoduptake (FUR) bei der linken Glandula parotis (Mittelwert T0-T1 (SD): FUR: A: 0.39 (95% KI 0.97; -2.88, 0.97); B: 0.09 (95% KI 0.47; -0.84, 1.06),  $p = 0.04$ ) und Exkretionsfraktion (EF) bei der rechten Glandula parotis (Mittelwert T0-T1 (SD): EF: A: 0.43 (95% KI 9.48; -15.16, 23.57); B: 11.15 (95% KI 22.49; -13.7, 60.9),  $p = 0.04$ ). Zudem fanden die Autoren einen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der Speicheldrüsen mit mehr als 15% Abnahme hinsichtlich der Exkretionsfraktion (A: 3/38 (7.9%), B: 9/34 (26.5%),  $p = 0.035$ ). Upadhyaya et al. (2017) fanden bei ihren 82 Probanden (A: RJT + 100 mg Vitamin E [nicht näher bestimmt], oral; Dauer: Woche -1 RJT bis Woche + 4 RJT vs. B: RJT + 200 mg Vitamin E; Rest: s.o. vs. C: RJT + 300 mg Vitamin E; Rest: s.o. vs. D: RJT) signifikante Unterschiede bezüglich Uptakefraktion der linken Glandula submandibularis submandibularis ( $p < 0.05$ ), des Uptakeindex der rechten Parotis ( $p < 0.05$ ) und beider Glandula submandibularis ( $p < 0.01$ ) und der Exkretions-Ratio der linken Parotis ( $p < 0.05$ ) zw. A vs. B vs. C vs. D. In beiden Studien werden die Drop-Outs nicht ausreichend berichtet, es wurde keine Kontrolle für multiples Testen durchgeführt und letztere Studie zeichnet sich insbesondere durch fehlende Intergruppenvergleiche und schlechte Berichtsqualität aus [449].

Beide Studien geben Hinweis auf eine positive Wirkung von Vitamin E auf die Speichelproduktion/-fluss bei Patienten. Die Studie von Fallahi et al. (2013) bietet hierbei ein doppelt verblindetes Design und grundsätzlich vertrauenswürdige Ergebnisse [448]. Die Studie von Upadhyaya et al. (2017) weist hingegen methodische Mängel auf aufgrund der insgesamt geringen Anzahl von Studien, kann nicht eindeutig von einer positiven Wirkung gesprochen werden [449].

### Vitamin E und Allgemeine Chemotherapietoxizität (erhoben als Endpunkt) (zu Empfehlung 7.37)

In der Studie von Afonseca et al. (2013) wurde bei Darm- und Magenkrebspatienten die Wirksamkeit von Vitamin E (nicht näher bestimmt) hinsichtlich der Prävention von peripherer Neuropathie (eine häufige mit Chemotherapie assoziierte Nebenwirkung) während der Chemotherapie und bezüglich der Linderung der allgemeinen Chemotherapie assoziierter Nebenwirkungen untersucht [435]. Hinsichtlich allgemeiner Nebenwirkungen fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Gruppe, die Vitamin E erhielt, und der Placebo-Gruppe. Die Autoren geben aber einen Trend in Richtung vermehrter Diarrhöe im Vitamin E-Arm an ( $p = 0.06$ ). Man kann jedoch kritisieren, dass nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht wurde (34) und dass durch die schlechte Berichtsqualität wichtige Informationen fehlen (z.B. konnten man teilweise die Ergebnisse nur aus einer Grafik ablesen). Auch bei Ferreira et al. (2004) [ $n = 54$ , Kopf-Hals-Tumor] fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Anzahl von Komplikationen zwischen der Gruppe, welche während der RTX 2x täglich 400mg Vitamin E erhielt und der Gruppe, welche ein Placebo enthielt ( $p = 0.216$ ; Keine: A: 10 (35.7%), B: 9 (34.6%); leichte Übelkeit: 12 (42.8%), B: 10 (38.5%); Erbrechen: A: 4 (14.3%),

B: 5 (19.2%); Fieber: A: 4 (14.3%), B: 1 (3.8%); Candidiasis: A: 2 (7.1%), B: 4 (15.4%); Blutungen: A: 2 (7.1%), B: 9 (34.6%) [433]. Zu diesem Ergebnis kamen auch Bairati et al. (2005) (während RTX: OR = 0.92 (95% KI 0.62, 1.38); nach RTX: OR = 1.06 (95% KI 0.70, 1.60); 1 Monat nach RTX: OR = 1.17 (95% KI 0.78, 1.74) [431]. Die Autoren untersuchten 384 Patienten, von denen die eine Hälfte Vitamin E und die andere Hälfte ein Placebo während der Chemotherapie erhielt (bis zu 3 Jahre; für weitere Vergleiche zu dieser Studie sei auf [Kapitel 7.14](#) verwiesen).

#### Nebenwirkungen von Vitamin E

Die meisten Studien berichten, dass sie keine Nebenwirkungen von Vitamin E finden (keine signifikanten Unterschiede bzgl. Kopfschmerzen, Übelkeit, Fatigue und sonstige Symptome zwischen Vitamin E und Placebo; jeweils  $p > 0.05$  [436], [437], [443]; Unwohlsein (u.a. Hitzewallungen, Übelkeit, Asthenie, Kopfschmerzen, Schwindel): 45% aller Pat. (Anzahl mit NW je Arm: A: 2/5; B: 4/5, C: 0/6, D: 4/6), keine Gruppenunterschiede,  $p = \text{ka}$  [447], [438], [440], [439]). Bairati et al (2005a, 2005b und 2006) geben an, dass im Interventionsarm mit Vitamin E bei 6% und im Placeboarm bei 8% der Probanden Nebenwirkungen auftraten [430], [431], [432]. Es wird kein statistischer Vergleich zwischen den Häufigkeiten durchgeführt und bei der Angabe der Nebenwirkungen ist unklar, welche auf Vitamin E und welche noch auf die vorherige Gabe von Beta-Carotin zurückführbar sind. Die Studie(n) zeigen zudem eine höhere Rezidivrate und mehr Todesfälle im Arm mit Vitamin E (siehe *Vitamin E und Gesamt- bzw. progressionsfreies Überleben*). Weitere Studien geben keine Angaben zu Nebenwirkungen [435], [446], [448], [433], [445], [434], [331], [441], [442], [449], [444].

In die Auflistung der Nebenwirkungen werden auch Studien ohne kontrolliert-randomisiertes Design einbezogen. Im systematischen Review von Cheema et al. (2007) beschreiben die Autoren, dass sie bei der systematischen Suche nach Studien, welche Vitamin E einsetzten die Nebenwirkungen Diarrhöe und Abdominale Schmerzen fanden [450]. Es werden keine Informationen gegeben, aus welcher Studie diese Nebenwirkungen extrahiert wurden. Das Review von Ladas et al. (2004) [451], berichtet im Diskussionsteil von einer Studie, welche fand, dass Vitamin E den Metabolismus von Doxorubin beeinflusst [452]. Sie geben keine genauen Angaben zur Art der Beeinflussung, schreiben aber, es würde nicht die Wirkungsweise senken. Im Review von Schloss et al. (2013) [453] wird angegeben, dass laut Zitation in der Studie von Kottschade et al. (2011) [438] zwei Probanden einen Monat nach Beginn der Studie aufhören, es wird aber kein Grund angegeben. Allerdings sind diese zwei Probanden in der Studie nicht eindeutig identifizierbar, da es grundsätzlich einen sehr hohen Drop-Out in der Gruppe gab. Es ist fraglich, ob wirklich diese Studie gemeint wurde. Im Review von Sweet et al. (2013) wird von einer Fallstudie berichtet, in der eine Brustkrebspatientin nach einer OP extrem starke Nachblutungen hatte, wodurch eine Notfall-OP notwendig wurde und eine Hämatomausräumung [454]. Diese Patientin hatte eine lange Vorgeschichte von KAM-Nutzung mit Vitamin C, B12, und E 800IU täglich über 10 Jahre und Einnahme von Gingko (Gingko Biloba), Ginseng und Huang Qi und mindestens 4-monatiger Einnahme von Chininsulfat und Sertralin Hydrochlorid [455]. In der Einzelstudie von Argyriou et al. (2005) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Nebenwirkungen, welche typisch waren für die Einnahme von Cisplatin und Paclitaxel [456]. Weitere Studien und systematische Reviews geben keine Angaben zu Nebenwirkungen.

### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin E wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 7.14 Vitaminkombinationen

7.38	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Vitamin E und Beta-Carotin auf das Auftreten sekundärer Primärtumore und das krankheitsfreie Intervall bei onkologischen Patienten vor. Kombinationen aus Vitamin E und Vitamin A sollen nicht bei diesen Patienten zur Verringerung des Auftretens sekundärer Primärtumore oder der Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[431]</a>	
	Starker Konsens	

7.39	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Vitamin E und Beta-Carotin auf die Verträglichkeit der Radiotherapie und die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren vor. Kombinationen aus Vitamin E und Vitamin A sollen nicht bei diesen Patienten zur Verbesserung der Verträglichkeit der Radiotherapie oder zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>		
	Starker Konsens	

7.40	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Vitamin E und Beta-Carotin auf die Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren vor. Kombinationen aus Vitamin E und Vitamin A sollen nicht bei diesen Patienten zur Erhöhung der Überlebensdauer empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[432]</a>	
	Konsens	

7.41	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit der Kombination aus Vitamin B1 und Vitamin B6 auf das Auftreten bzw. die Schwere von Neuropathie bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die kombinierte Gabe von Vitamin B1 und Vitamin B6 zur Verzögerung des Auftretens oder zur Reduktion der Schwere von Neuropathie gegeben werden.	
	<a href="#">[457]</a>	
	Starker Konsens	

7.42	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus einer RCT zum chemotherapiebegleitenden Einsatz von Vitamin B12 und Folsäure mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit/ der Verbesserung von Neutropenie und/oder der Verbesserung der Lebensqualität bei Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) vor. Vitamin B12 und Folsäure sollten nicht chemotherapiebegleitend bei Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) mit normwertigen Vitamin B12/Folsäure-Spiegeln mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit/ der Verbesserung von Neutropenie und/oder der Verbesserung der Lebensqualität empfohlen werden.  Für Patienten unter Pemetrexed gelten die Empfehlungen zur Gabe von Folsäure und Vitamin B12.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[458]</a>	
	Starker Konsens	

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus einer RCT zur Vorbeugung von strahlentherapieinduzierter Xerostomie/ die Wirkung auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Intervall durch die zusätzliche Supplementierung mit der Kombination von Vitamin C und Vitamin E bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren vor. Vitamin C und Vitamin E sollten nicht zusätzlich in Kombination bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zur Vorbeugung von Xerostomie/ der Verlängerung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Intervalls empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[459]</a>	

7.43	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	2020
	Starker Konsens	

#### Übersicht über die Evidenz:

Insgesamt wurden sechs Studien gefunden, die sich mit der Wirkung verschiedener Vitaminkombinationen auseinandersetzten. Drei von ihnen bezogen sich auf die gleiche Untersuchung zur Einnahme von Vitamin A und E mit dem Schwerpunkt auf unterschiedlichen Endpunkten [430], [431], [432]. Eine Studie erhob die Wirkung von Vitamin B1 und B6 [457], und eine weitere von Vitamin B12 und Folsäure [458]. Chung et al. (2016) untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Vitamin C und E [459].

#### Vitamin E und Vitamin A

Auftreten sekundärer Primärtumore, das krankheitsfreie Intervall (zu Empfehlung 7.38).

Auswirkungen auf die Verträglichkeit der Radiotherapie und die Lebensqualität (zu Empfehlung 7.39) und die allgemeine Überlebensdauer (zu Empfehlung 7.40)

Die von Bairati et al. (2005b) durchgeführte Untersuchung umfasste 540 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im ersten oder zweiten Tumorstadium [431]. Die Studie wurde multizentrisch in fünf Krankenhäusern in Kanada durchgeführt, die Patienten befanden sich jedoch alle in Behandlung durch Radiotherapie. Durch randomisierte Aufteilung bekam ein Arm zu Beginn der Untersuchung Vitamin E und Betacarotin und der andere Arm entsprechende Placebos. 1996 kam es durch andere Studienergebnisse zu Bedenken bzgl. möglicher, von Betacarotin ausgelöster, Nebenwirkungen, was dazu führte, dass die Gabe dieses Stoffes eingestellt wurde und Patienten im Interventionsarm ab diesem Zeitpunkt nur noch Vitamin E erhielten. Analysen fanden im Anschluss zusammen und getrennt nach Interventionen statt. In drei verschiedenen Veröffentlichungen wurden anhand der Stichprobe, die von 1994 bis längstens 2003 verfolgt wurde, verschiedene Endpunkte betrachtet und analysiert. Es ging um das Auftreten sekundärer Primärtumore, das krankheitsfreie Intervall [431], die Auswirkungen der Vitaminkombination auf die Verträglichkeit der Radiotherapie sowie die Lebensqualität [430], und die allgemeine Überlebensdauer [432]. Die Ergebnisse zeigten, dass durch die Einnahme von Vitamin E und A in den ersten 3.5 Jahren der Studienteilnahme häufiger zweite Primärtumore auftraten (Interventions-Arm: 10/79, Placebo-Arm: 7/77, HR = 1.51 (95% KI 0.58, 3.98)), in den darauffolgenden 3.5 Jahren das Auftreten jedoch verringert wurde (Interventions-Arm: 9/57, Placebo-Arm: 12/64; HR = 0.80 (95% KI 0.34, 1.90)). Die Hinzunahme des Raucherstatus als Variable zeigte keinen bedeutsamen Einfluss. Das gleiche Ergebnismuster fand man das krankheitsfreie Intervall betreffend (bis 3.5 Jahre nach Randomisierung: Interventions-Arm: 28/79, Placebo-Arm: 23/77; HR = 1.27 (95% KI 0.73, 2.21), ab 3.5 Jahre nach Randomisierung: Interventions-Arm: 11/49, Placebo-Arm: 10/51; HR = 1.11 (95% KI 0.47, 2.61)). Die Interventionsgruppe zeigte weniger durch die Radiotherapie ausgelöste Nebenwirkungen (OR (95% KI): T1: 0.38 (0.2, 0.74), sign., T2: 0.33 (0.17, 0.65), sign., T3: 0.98 (0.52, 1.87)), dies war besonders für den Larynx zu beobachten (T1: 0.38 (0.21, 0.71) sign., T2: 0.42 (0.23, 0.77), sign., T3: 0.61 (0.32, 1.17)). Die Lebensqualität verbesserte sich durch die Vitamingabe im Allgemeinen nicht. Schlafstörungen traten im Interventions-Arm zwar seltener auf, jedoch kam es zu

häufigeren Klagen über Diarrhö (Mittelwertsunterschied, 95% KI: Schlafstörungen: 4.05 (0.37, 8.48),  $p = 0.07$ , Diarrhö: -2.74; (-4.54, -0.93);  $p = 0.003$ ). Es fiel außerdem auf, dass im Interventions-Arm häufiger Lokalrezidive auftraten (Interventions-Arm vs. Placebo-Arm: HR = 1.56 (95% KI 0.79, 3.07), was die Frage aufwarf, inwiefern die Kombination aus Vitamin E und A die Wirkung der Radiotherapie verringert hat. Für die allgemeine Überlebensdauer fand man einen signifikanten Unterschied zugunsten des Placebo-Arms (Todesfälle Interventions-Arm: 102, Placebo-Arm: 77,  $p = 0.033$ ). Es ist anzumerken, dass nur die Studie 2005b eine Berücksichtigung des Raucherstatus der Patienten vornimmt und damit nur kein Einfluss des Raucherstatus auf das Auftreten von zweiten Primärtumoren gezeigt werden konnte. In den anderen Studien ist unklar, inwiefern der Raucherstatus das Überleben, die Verträglichkeit der Radiotherapie und die Lebensqualität negativ beeinflusst oder maßgeblich moderiert.

### Vitamin B1 und Vitamin B6

#### Auftreten bzw. Schwere von Neuropathie (zu Statement 7.41)

In der Studie von Rostock et al. (2013) wurde der Zusammenhang von Vitamin B1 und B6 und dem Auftreten bzw. der Schwere von Neuropathie untersucht [457]. Die 59 teilnehmenden Patienten wurden randomisiert in vier Behandlungsarme aufgeteilt. Sie befanden sich alle in einem Rehabilitationsprogramm nach Chemotherapie, hatten aber unterschiedliche Krebsdiagnosen. Über drei Wochen hinweg bekamen die Patienten, je nach zugeteiltem Arm entweder Elektroakupunktur, hydroelektrische Bäder, die Vitaminkombination aus Vitamin B1 und B6 oder ein Placebo. Für die beiden letzteren Arme war die Studie verblindet, für die beiden ersteren offen. Man fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen – weder die von den Patienten beurteilte Schwere der peripheren Neuropathie ( $d = -0.3$ , KI: -1.4-0.8,  $p = 0.705$ ) noch den durch einen Neurologen bestimmten Neuropathie-Wert betreffend. Auch die Untersuchung durch elektroneurographische Tests, die Beurteilung der neuropathischen Beschwerden durch einen Neurologen und die Angaben zur Lebensqualität ergaben keine signifikanten Unterschiede und hatten somit über das Placebo hinaus keine Wirkung auf die periphere Neuropathie der Patienten. Hauptkritikpunkt dieser Studie ist die geringe Stichprobengröße und die schon von zu Beginn geringen Beschwerden der Patienten. Dies kann dafür gesorgt haben, dass eine Verbesserung der Symptome kaum möglich war und Unterschiede aus diesem Grund nicht entdeckt werden konnten (Bodeneffekte). Außerdem wurden die Patienten parallel medikamentös und durch Therapien, wie bspw. Psycho- oder Sporttherapie betreut, sodass hier unklar bleibt, welchen Effekt diese auf die Ergebnisse und das Wohlbefinden der Patienten hatten und insgesamt nur schwer auf die tatsächliche Wirkung der Kombination von Vitamin B1 und B6 geschlossen werden kann.

Anmerkung: Bei begrenzter Anwendung der Kombination von Vitamin B1 und Vitamin B6 ist kein Schaden für Patienten zu erwarten.

### B12 und Folsäure

#### Erhöhung der Überlebenschancen/ der allgemeinen Überlebensdauer/ Neutropenie/ Lebensqualität (zu Empfehlung 7.42)

Minchom et al. (2014) widmeten sich der Untersuchung der Wirkung von Vitamin B12 und Folsäure im Zusammenhang mit Neutropenie 3. und 4. Grades und den Überlebenschancen der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage der Chemotherapie [458]. Es wurden 77 Patienten in die Analysen eingeschlossen, die an



einem Bronchialkarzinom oder Mesotheliom im fortgeschrittenem Stadium erkrankt waren. Über blockrandomisierte Aufteilung erhielten 36 der eingeschlossenen Patienten die Vitaminkombination, wobei die anderen 41 Patienten als Kontrollgruppe dienten und kein Placebo oder Alternativpräparat bekamen. Die Untersuchung fand über die Dauer der Chemotherapie bis 3 Wochen nach deren Abschluss statt. Neben den beiden anfangs beschriebenen Endpunkten wurden außerdem die allgemeine Überlebensdauer, die Lebensqualität und die Toxizität der Vitaminkombination analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass Vitamin B12 und Folsäure keine signifikanten Auswirkungen auf die Endpunkte hatten. Neutropenie 3. und 4. Grades und die Überlebenschancen innerhalb der ersten 30 Tage unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Interventions-Arm: 36% (95% KI: 26-48%), Kontroll-Arm: 37% (95% KI: 22-53%),  $p = 0.966$ ). Auch die Lebensqualität und das allgemeine Überleben betreffend fanden sich keine Unterschiede zwischen den Armen. Kritisch an dieser Untersuchung sind ihr offenes Design und die fehlende Placebo-Kontrolle. Außerdem konnten die Patienten über den Verlauf der Erhebung weitere supportive Maßnahmen in Anspruch nehmen, deren Wirkungen allerdings außer Acht gelassen werden.

#### Vitamin C und Vitamin E

##### Xerostomie und Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall (zu Empfehlung 7.43)

Die Studie von Chung et al. (2016) widmete sich der Untersuchung von Vitamin C und E im Zusammenhang mit Xerostomie, dem Gesamtüberleben der Patienten und ihrem krankheitsfreien Intervall [459]. Für die Analysen wurden 45 Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich drei Monaten beobachtet. Über randomisierte Aufteilung bekamen 25 der Patienten neben der Radiotherapie eine Kombination aus Vitamin C und E verabreicht und die anderen 20 Patienten ein Placebo. Die Patienten waren alle an einem Kopf-Hals-Tumor erkrankt und befanden sich im ersten bis vierten Tumorstadium. Xerostomie wurde über Selbstbericht, Fremdbeurteilung und Speichel-Szintigrafie erhoben. Anhand der eigenen Angaben zeigte sich, dass die Xerostomie sich bei den Patienten der Interventionsgruppe einen Monat nach der Radiotherapie verschlechterte, sich sechs Monate später aber signifikant verbessert hatte (Interventions-Arm: Mittelwert (Standardabweichung): vor RTX (T0): 5.4 (4.3), 1 Monat post-RTX (T1): 8.1 (4.2), 6 Monate post-RTX (T2): 5.4 (4.0), T0-T1:  $p = 0.02$ , T1-T2:  $p = 0.007$ ). In der Placebo-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung der Xerostomie einen Monat nach der Therapie, jedoch unterschieden sich die Ergebnisse sechs Monate nach der Behandlung nicht signifikant von denen nach einem Monat, was deutlich macht, dass die Patienten dieses Armes ihr verschlechtertes Level beibehielten und keine Verbesserung erfuhren. Diese Ergebnisse wurden auch durch die Beobachter bestätigt, die eine zweite Quelle der Beurteilung darstellten (Interventions-Arm: T0: 2.8 (2.3), T1: 5.0 (2.8), T2: 3.7 (3.9), T0-T1:  $p = 0.004$ , T1-T2:  $p = 0.008$ , Placebo-Arm: T0: 1.7 (1.4), T1: 3.9 (2.4), T2: 3.3 (2.3), T0-T1:  $p = 0.004$ , T1-T2:  $p = 0.47$ ). Ergebnisse der Speichel-Szintigrafie ergaben keine Unterschiede in der maximalen Akkumulation (MA) oder Ejektionsfraktion zu beiden Follow-Up Messungen zwischen den beiden Gruppen (MA: T1:  $p = 0.86$ , T2:  $p = 0.15$ ; EF: T1:  $p = 0.57$ , T2:  $p = 0.68$ ). Arm A zeigte insgesamt bessere Werte vor der Stimulation ( $p = 0.01$ ), als auch nach der Stimulation ( $p = 0.009$ ) einen Monat nach der Radiotherapie, verglichen mit Arm B. Kritisch an der Ergebnispräsentation ist, dass sie sich auf die Verläufe der Xerostomie in den einzelnen Gruppen konzentrierten und keinen Vergleich zwischen den Gruppen einschließen. Damit deuten die Ergebnisse höchstens auf einen Effekt hin, jedoch ist der Einsatz von Radikalfängern (Vitamin C und E) während einer Radiotherapie in Gänze in Frage zu stellen und es kann vermutet werden, dass diese den Effekt der Bestrahlung verringert haben und damit eine verringerte Xerostomie erreicht wurde. Bezüglich des

Gesamtüberlebens der Patienten und des krankheitsfreien Intervalls fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppen waren in dieser Studie zu Beginn zwar vergleichbar, jedoch haben über den Verlauf der Untersuchung im Interventions-Arm deutlich mehr Patienten die Studie beendet, als in der Placebo-Gruppe (Interventions-Arm: 23%, Placebo-Arm: 4%). Gründe für diese Tatsache werden nicht näher erläutert. Es sei an dieser Stelle auch noch mal auf die Ergebnisse der Studie von Bairati et al. (2005b) verwiesen, bei der ein möglicher moderierender Effekt vom Raucherstatus der Patienten nicht auszuschließen ist [431].

#### Nebenwirkungen

Von Nebenwirkungen wurde in zwei Studien berichtet, die diese systematisch erfassten, um Rückschlüsse auf die Verträglichkeit der jeweils untersuchten Vitaminkombinationen ziehen zu können [431], [458]. Bairati et al. (2005b) verabreichten 79 Patienten über eine Dauer von 21-609 Tagen einmal täglich 30mg Betacarotin (Vitamin A) und 400 IU  $\alpha$  - Tocopherol (Vitamin E) [431]. Von den behandelten Patienten litten 42% an Nebenwirkungen, die zumeist in einer Gelbfärbung der Haut bestanden. Schweregrade dieser Symptome lagen bei Grad (n = 1) und Grad 2 (n = 6). Hingegen klagten in der Placebo-Gruppe, bestehend aus 77 Patienten, nur 16% über Nebenwirkungen.

Minchom et al. (2014) gaben 36 ihrer eingeschlossenen Patienten 400  $\mu$ g Folsäure täglich, verbunden mit einer intramuskulären Injektion Vitamin B12 von 1 mg alle neun Wochen [458]. Diese Prozedur dauerte über die Länge der Chemotherapie der Patienten bis 3 Wochen nach deren Abschluss. Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Durchfall oder Verstopfung traten in beiden Gruppen vergleichbar oft auf und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitaminkombinationen wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.15 Spurenelement Zink

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse, basierend auf 5 RCTs vor, dass Zink keinen Einfluss auf die Chemotherapiebedingte Mukositis hat. Zink soll nicht zur Prävention oder Therapie der Chemotherapiebedingten Mukositis empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[460]</a>	
	Starker Konsens	

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 7 RCTs vor, von denen fünf einen positiven Einfluss einer Zink-Supplementation auf die Bestrahlungsinduzierte Mukositis zeigen. Die Datenqualität ist mäßig. Eine Zink-Supplementation kann zur Prävention der radiogenen Mukositis erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	<a href="#">[461]</a> , <a href="#">[462]</a> , <a href="#">[463]</a> , <a href="#">[464]</a> , <a href="#">[465]</a> , <a href="#">[466]</a> , <a href="#">[467]</a>	
	Konsens	

7.46	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen nicht ausreichende Daten zur Prävention von anderer Toxizitäten durch eine Zinksupplementation vor. Es kann deshalb keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Zink im Zusammenhang mit Prävention weiterer Toxizitäten gegeben werden.	
	<a href="#">[468]</a> , <a href="#">[462]</a> , <a href="#">[463]</a> , <a href="#">[466]</a> , <a href="#">[467]</a> , <a href="#">[469]</a> , <a href="#">[470]</a> , <a href="#">[471]</a> , <a href="#">[472]</a> , <a href="#">[473]</a>	
	Starker Konsens	

Zink ist ein Spurenelement mit Bedeutung für das Zellwachstum und das Immunsystem. Es kommt in tierischen Produkten, wie Innereien oder in Hartkäse, Kernen, Nüssen, Haferflocken und Linsen vor. Viele Patienten nehmen Zink während der Therapie, um ihr Immunsystem zu stärken. Mehrere Studien haben Hinweise für die immunstärkende Wirkung von Zink gefunden. Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte, dass die Einnahme von Zink die Länge der Erkältung verringern kann [\[474\]](#). Eine Metaanalyse von Wang et al. (2018) zeigte positive Effekte für Pneumonie [\[475\]](#). In Bezug auf Krebs

konnten mehrere in vitro und in vivo Studien positive Effekte auf das Immunsystem durch die Aktivierung von Makrophagen zeigen. Zink moduliert oxidativen Stress und kann möglicherweise zur Prävention von Krebs beitragen [476].

Nach systematischer Recherche der bestehenden Literatur wurden insgesamt eine Metaanalyse und 17 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) zum Thema Zink extrahiert. Die Metaanalyse von Tian et al. (2018) umfasst fünf RCTs und beschäftigte sich mit den Auswirkungen von Zink auf orale Mukositis bei Patienten, die ausschließlich durch Chemotherapie behandelt wurden [460]. In sieben anderen RCTs standen ebenfalls verschiedene Parameter der Mukositis im Zusammenhang mit der Gabe von Zink im Fokus der Untersuchungen, wobei die Patienten in diesen Studien alle durch Radiotherapie behandelt wurden und von Karzinomen im Kopf- und Hals-Bereich betroffen waren [461], [462], [463], [464], [465], [466], [467]. Neben der Mukositis wurde außerdem in zwei Studien der Endpunkt Xerostomie untersucht [468], [467], wobei die Studie von Arbabi-kalati et al. (2012) aus der Metaanalyse von Tian et al. (2018) entnommen ist. Fünf weitere RCTs beschäftigten sich mit Veränderungen des Geschmacks bzw. des Geruchs in Verbindung mit Zink [469], [470], [471], [472], [467], und drei beschrieben die Überlebensdauer, das krankheitsfreie Intervall, die Zeitspanne ohne Wiederauftreten lokaler oder entfernter Metastasen und das Zeitintervall, in dem das Wiederauftreten der Erkrankung verhindert werden konnte [477], [478], [479]. Eine RCT befasste sich mit dem Zusammenhang von Zink und Fatigue sowie dem Zusammenhang von Zink und Lebensqualität [473], dem sich auch Arbabi-kalati et al. (2012) und Halyard et al. (2007) zusätzlich widmeten. In den beiden bisher noch nicht aufgeführten Studien ging es bei Iovino et al. (2018) [480] um die Immunantwort nach Pneumokokken Impfung, die durch Zink unterstützt werden sollte, und in Braga et al. (2015) [481], um die Toxizität von Zink. Mit letzterem Endpunkt setzten sich auch die fünf Studien von Halyard et al. (2007) [469], Lin et al. (2015) [463], Ripamonti et al. (1998) [472] sowie Sangthawan et al. (2013, 2015) [466], [479], auseinander. Weitere Endpunkte, die in den hier eingeschlossenen Studien berichtet wurden, waren der Einfluss von Zink auf Schmerzen [468], [466], [467], und Morbiditäten wie Ösophagitis [462], Dermatitis, Pharyngitis [466], und die Möglichkeit der Nahrungsaufnahme [467]. Auch das Gewicht der Patienten war ein Endpunkt, der in mehreren Studien Beachtung fand [461], [469], [473], [466].

#### Zink und Mukositis (zu Empfehlung 7.44 & 7.45)

##### Unter Chemotherapie

Die von Tian et al. (2018) durchgeführte Metaanalyse führte eine systematische Suche auf drei Datenbanken durch und umfasste anschließend fünf randomisiert kontrollierte Studien, die gemeinsam 352 Patienten einschlossen (pro Studie: 30-140, Median: 60) und alle doppelt verblindet waren [460]. Die Indikation der Patienten wurde nicht näher beschrieben, jedoch galt es als Voraussetzung, dass sich die Patienten in einer Chemotherapie-Behandlung befanden und in den untersuchten Armen entweder Zinksulfat oder ein identisch aussehendes und schmeckendes Placebo erhielten. Berechnet werden sollten der Effekt der Zinkeinnahme auf das Auftreten, den Beginn und die Schwere oraler Mukositis. Analysen an jeweils drei RCTs ergaben keine signifikanten Unterschiede im Auftreten oraler Mukositis (RR = 0.52, 95% KI = 0.17-1.64, p = 0.27, I<sup>2</sup> = 92%) [482], [483], [484], ebenso wenig wie in ihrer Schwere. Berechnungen anhand zweier RCTs zeigten keine Unterschiede zwischen den Armen bzgl. moderater und schwerer Mukositis (RR=0.62, 95% KI = 0.11-3.56; p=0.60; I<sup>2</sup>=65%) [482], [483] und auch die schwere Form der Mukositis allein betreffend wurden die Ergebnisse der Analysen mittels dreier RCTs nicht signifikant (RR = 0.70, 95% KI =

0.29-1.71,  $p = 0.44$ ,  $I^2 = 0\%$ ) [468], [482], [483]. Daten zum Beginn des Auftretens von Mukositis ließen keine Analysen zu, wobei Ergebnisse von Rambod et al. (2018) darauf schließen ließen, dass auch in diesem Punkt keine signifikanten Unterschiede auffielen ( $t = -0.95$ ,  $p = 0.34$ ). Insgesamt sprechen die Aussagen und Ergebnisse dieser Metaanalyse gegen eine positive Wirkung von Zink auf orale Mukositis. Allerdings wurden die Berechnungen auf Grundlage einer sehr begrenzten und zum Teil stark heterogenen Datenmenge durchgeführt, was insbesondere bei den Analysen zum Auftreten oraler Mukositis sichtbar wird. Die Qualität der einzelnen eingeschlossenen Studie wurde zwar überprüft, fand in den beschriebenen Ergebnissen letztendlich aber keine Beachtung mehr.

#### Unter Radiotherapie

Mit der Wirkung von Zink auf orale Mukositis beschäftigten sich noch sieben weitere RCTs [465], [461], [463], [464], [462], [466], [467]. Fünf von ihnen fanden signifikante Ergebnisse, die entgegen der Metaanalyse auf eine positive Wirkung von Zink schließen würden. Die hierbei untersuchten Patienten hatten alle eine Diagnose eines Kopf-Hals-Tumors und wurden mit Radiotherapie behandelt.

In der Studie von Ertekin et al. (2004) wurden 27 Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum bis zu 13 Wochen untersucht [461]. Endpunkte waren die Dauer, Schwere und der Beginn oraler Mukositis. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Mukositis im Zink-Arm später einsetzte (Zink-Arm: Median: Woche 3, Placebo-Arm: Woche 2,  $p < 0.05$ ), erst bei höherer Strahlungs-dosis entstand (Zink-Arm: Median (Range): 3600 (2400-4400), Placebo-Arm: 2000 (1800-2800),  $p < 0.01$ ), weniger schwer war (Zink-Arm: Median: 1, Placebo-Arm: 3,  $p < 0.05$ ) und weniger lange anhielt, als im Placebo-Arm (nach 6 Wochen: Zink-Arm: 6.7%, Placebo-Arm: 83.3%,  $p < 0.01$ ). Jedoch weist diese Studie nur eine geringe Stichprobengröße auf. Lin et al. (2006) konzentrierten sich in ihrer Studie vorrangig auf die schwereren Formen der Mukositis 2. und 3. Grades, wobei sie Zink mit einem Placebo aus Sojaöl verglichen [463]. Bei 97 Patienten untersuchten auch sie den Zeitpunkt des ersten Auftretens und die Schwere oraler Mukositis und fanden signifikante Unterschiede zwischen den Armen. Die Mukositis trat im Placebo-Arm früher auf, als im Zink-Arm (Grad 2:  $p = 0.017$ , Grad 3:  $p = 0.0003$ ) und war in letzterem weniger schwer, als im Placebo-Arm ( $p = 0.003$ ). Nach Beenden der Radiotherapie zeigten sich in beiden Gruppen ähnliche Verbesserungen. Anhand dieser Studie kann man insgesamt auf eine positive Wirkung von Zink während Radiotherapie schließen. Eine später folgende Subgruppenanalyse der bereits beschriebenen Studienstichprobe [463] schloss ausschließlich Patienten mit Nasopharynx- ( $N = 40$ ) oder Oralkarzinom ( $N = 43$ ) ein. Dabei konnten Lin et al. (2010) die Ergebnisse nur für die Subgruppe der Patienten mit Oralkarzinom replizieren, in der die Mukositis im Zink-Arm später begann ( $p < 0.001$ ) und kürzer dauerte (Zink-Arm: 3.12 Wochen, Placebo-Arm: 5.14 Wochen,  $p = 0.001$ ), nicht aber für die an Nasopharynx-Karzinom erkrankten Patienten (Dauer: Zink-Arm: 3.68 Wochen, Placebo-Arm: 4.10 Wochen,  $p = 0.462$ ) [464]. Diese Ergebnisse schränken die Verallgemeinerbarkeit der zuvor getroffenen Aussagen bezüglich einer Zinkeinnahme zwar ein, jedoch muss beachtet werden, dass die Subgruppen geringere Patientenzahlen beinhalteten und in Lin et al. (2010) der Eindruck entstand, dass die Autoren sehr selektiv berichteten und den Fokus mal auf den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe und an anderer Stelle wiederum auf den Vergleich der beiden Subgruppen legten [464]. Zwei weitere RCTs, die signifikante Unterschiede zugunsten von Zink fanden waren zum einen von Moslemi et al. (2014) [465] und zum anderen von Watanabe et al. (2010) [467]. Moslemi et al. (2014) rekrutierte eine Stichprobe von 37 Personen, wobei sich zeigte, dass Patienten im Zink-Arm weniger

früh von Mukositis betroffen waren (Prävalenz in 1. Woche: Zink-Arm: 40%, Placebo-Arm: 70.5%,  $p < 0.0001$ ) und dass sie, wenn sie auftrat, in ihrer Intensität geringer war, als im Placebo-Arm ( $p < 0.003$ ) [465]. Allerdings wurde in dieser Studie nicht die Vergleichbarkeit der Zinkspiegel zu Beginn zwischen den beiden Gruppen untersucht. Zuletzt stärkten Watanabe et al. (2010) mit ihrer Studie die Position, dass Zink das Auftreten oraler Mukositis positiv beeinflussen kann [467]. Sie untersuchten 31 Patienten über einen Zeitraum von 10 Monaten und gaben den Patienten randomisiert entweder eine Polabrezinc- oder Azulen-Lösung. Sie fanden, dass im Zink-Arm signifikant seltener Mukositis  $\geq 2$ . Grades auftrat, als im Azulen-Arm (Zink-Arm: 40%, Kontroll-Arm: 86.7%,  $p = 0.009$ ). Es muss jedoch betont werden, dass auch in dieser Studie einige methodische Fragen offenblieben und die Anzahl der untersuchten Patienten gering war.

Unter den gefundenen RCTs gab es zwei, deren Analysen keine signifikanten Ergebnisse lieferten und somit entsprechend der Aussagen der Metaanalyse gegen eine Wirkung von Zink sprechen. Hierbei ist zum einen die Studie von Gorgu et al. (2013) zu nennen [462]. Innerhalb einer Stichprobe von 40 Patienten, von denen 16 Patienten über eine nicht angegebene Dauer Zink erhielten, fanden sie keine Gruppenunterschiede im Auftreten von Mukositis (Grad 0, 1, 2, 3 im Zink-Arm:  $n = 12, 7, 5, 0$ , im Kontroll-Arm:  $n = 3, 6, 6, 1$ ,  $X^2 = 5.174$ ,  $p = 0.159$ ) im Vergleich zu den übrigen 24, die nur durch Radiotherapie behandelt wurden, obwohl der Zinkspiegel im Interventionsarm nach der Behandlung signifikant höher war, als im Kontroll-Arm ( $p = 0.05$ ). Kritisch zu sehen ist, dass die Studie weder verblindet noch Placebo kontrolliert war. Außerdem entsprach die Stichprobengröße nicht den Voraussetzungen für die berechneten Analysen, wodurch die Ergebnisse mit größerer Wahrscheinlichkeit fehleranfällig geworden sind. Des Weiteren unterschieden sich die beiden Gruppen schon zu Beginn in ihren Charakteristika und es fehlten Angaben zur Dauer der Intervention und dem Vorgehen der Randomisierung. Diese Befunde unterstützend zeigten aber auch Sangthawan et al. (2013) in ihrer methodisch gut durchgeführten Studie an 144 Patienten in keiner der Wochen während der Radiotherapie signifikante Unterschiede im Auftreten oraler Mukositis [466]. Über eine Dauer von zwei Monaten, in denen die Hälfte der Patienten Zinksulfat und die andere ein Placebo erhielt, war auch die schwere Form der Mukositis 3. Grades zwischen den Armen vergleichbar ( $p = 0.54$ ). Dies deutet darauf hin, dass Zink nicht dazu dient, das Auftreten oder die Schwere von Mukositis während einer Radiotherapie zu verringern.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Datenlage zu Zink und Mukositis sehr heterogen ist. Insgesamt sprechen von der Quantität der Studien mehr RCTs für eine positive Wirkung von Zink, gemessen daran, dass die Mukositis durch Zink später einsetzte, leichter ausfiel und kürzer anhielt, wenn Zink eingenommen wurde. Die einbezogene Metaanalyse und zwei weitere RCTs zeigen jedoch das Gegenteil in dem sie keinen positiven Einfluss von Zink auf Mukositis nachwiesen. Auch die beiden methodisch am besten bewerteten RCTs [463], [466]. Aufgrund dieser Tatsache lassen sich keine allgemeinen und zuverlässigen Aussagen zum Zusammenhang von Zink und oraler Mukositis treffen.

#### Zink und (progressionsfreies) Überleben

Da die Datenlage unzureichend ist und das Überleben in den Studien als sekundärer Endpunkt betrachtet wird, werden die Ergebnisse im Folgenden erläutert, bieten aber keine Grundlage für eine Empfehlung oder Statement.

Die Endpunkte Gesamtüberleben und die Zeitintervalle bis zu einem lokalen bzw. entfernten Wiederauftreten der Erkrankung untersuchten Sangthawan et al. (2015) [479], Lin et al. (2008) [477] und Lin et al. (2009) [485] in ihren randomisiert kontrollierten Studien. Sangthawan et al. (2015) beobachteten 72 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Behandlung durch Radiotherapie und teilten diese randomisiert in eine Zink- oder Placebo-Gruppe ein [479]. Sie fanden mithilfe ihrer Analysen keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Überlebensdauer in Verbindung mit der Gabe von Zink ( $p = 0.55$ ). Auch das Fortschreiten der Erkrankung ließ sich durch Zink nicht aufhalten ( $p = 0.39$ ). Da die Studie methodisch gut gemacht ist, kann man auf ihrer Grundlage zu der Aussage kommen, dass Zink zwar keinen positiven Einfluss hatte, den Patienten aber auch nicht schadete (siehe dafür auch Nebenwirkungen von Zink). Die beiden Studien von Lin et al. (2008) [477] und Lin et al. (2009) [485] basieren beide auf der Stichprobe der Untersuchung von Lin et al. (2006) [463], es wurden also keine neuen Patienten für die Analysen erhoben. Entsprechend den Ergebnissen von Sangthawan et al. (2015) [479], fanden auch Lin et al. (2008) [477] keine signifikanten Unterschiede, weder im Gesamtüberleben (Hazard ratio (95% KI) = kA,  $p = 0.19$ ), der Dauer bis zu einem lokalen Fortschreiten des Tumors (Hazard ratio (95% KI) = 1.64 (0.92-2.93),  $p = 0.092$ ) oder bis zum Auftreten entfernter Metastasen (kA,  $p = 0.35$ ), noch in der krankheitsfreien Zeitspanne (kA,  $p = 0.54$ ). Allein das lokale Wiederauftreten des Tumors konnte durch Zink tendenziell verzögert werden, wobei dies v.a. für Patienten mit Krebs im III-IV Stadium und gleichzeitig zur Radiotherapie stattfindender Chemotherapie galt. Dementsprechend lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nur sehr beschränkt verallgemeinern, da viele Analysen für ganz bestimmte Subgruppen berechnet wurden. Inwiefern diese vergleichbar waren und welche Größe sie jeweils umfassten bleibt unklar. In der Untersuchung von Lin et al. (2009) wurden aus der ursprünglich 97 Patienten umfassenden Stichprobe gesondert die 34 Patienten mit Nasopharynxkarzinom im III oder IV Stadium analysiert [485]. Diese Berechnungen ergaben signifikante Unterschiede. Nach 68 Monaten waren im Zink-Arm weniger Patienten gestorben (Zink-Arm: 29%, Placebo-Arm: 65%,  $p = 0.044$ ), erneut erkrankt (Zink-Arm: 41%, Placebo-Arm: 76%,  $p = 0.033$ ) und hatten seltener ein lokales Fortschreiten des Tumors gezeigt, als im Placebo-Arm (Zink-Arm: 18%, Placebo-Arm:  $N = 59\%$ ,  $p = 0.007$ ). Das Auftreten lokaler Metastasen unterschied sich zwischen den Armen nicht signifikant voneinander (Zink-Arm: 35%, Placebo-Arm: 53%,  $p =$  kA). Ähnlich, wie in der vorangegangenen Studie sind auch hier methodische Defizite zu benennen, wie die Größe der Stichprobe. Da es sich um eine Subgruppenanalyse handelt ist unklar, inwiefern man den von den Autoren geschlussfolgerten Effekt von Zink auch auf andere Krebsarten übertragen kann. Alle der drei hier zusammengefassten Studien untersuchten, wie gut Zink von den Patienten über die Zeit der Behandlung aufgenommen werden konnte. Es zeigte sich durchweg, dass der Zinkspiegel in den Interventions-Armen signifikant anstieg ( $p < 0.05$ ).

Insgesamt sprechen die Daten der Untersuchungen an größeren Stichproben laut diesen Studien eher gegen einen Effekt von Zink auf das Gesamtüberleben oder die Verlängerung der Zeitintervalle bis zu einem lokalen bzw. entfernten Wiederauftreten der Erkrankung. Dies könnte für spezielle Subgruppen bzw. unterschiedliche Krebsarten jedoch variieren, worauf die Ergebnisse von Lin et al. (2009) hindeuten [485].

#### Zink und Lebensqualität

Da die Datenlage unzureichend ist und die Lebensqualität in den Studien als sekundärer Endpunkt betrachtet wird, werden die Ergebnisse im Folgenden erläutert, bieten aber keine Grundlage für eine Empfehlung oder Statement.



Die Auswirkungen von Zink auf die Lebensqualität der Patienten wurde in drei RCTs untersucht [468], [469], [473], wobei keine einen signifikanten Zusammenhang fand. Ribeiro et al. (2017) schlossen in ihrer Studie 24 Patienten mit kolorektalem Adenokarzinom in den Stadien II bis IV ein und untersuchten über einen Zeitraum von ca. 16 Wochen, in denen die Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, die Auswirkungen von Zink oder einem Placebo auf die Lebensqualität [473]. Ihre Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen ( $p = \text{nA}$ ), wobei sie gleichzeitig deutlich machten, dass der Zinkspiegel im Interventions-Arm am Ende ihrer Untersuchung signifikant höher war, als im Placebo-Arm ( $p = \text{nA}$ ). Der Placebo-Arm verschlechterte sich über die Dauer der vier Chemotherapie-Zyklen signifikant (T1: Mittelwert (SD) = 126 (16), T4 = 116 (27),  $p = 0.02$ ), weshalb die Autoren vermuten, dass Zink davor schützen kann, dass sich die Lebenszufriedenheit bei Patienten mit kolorektalem Karzinom verschlechtert. Allerdings hatte diese Studie eine hohe Attritions-Rate und aus diesem Grund am Ende nur eine kleine Stichprobe, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Auch die Studien von Arbabi-kalati et al. (2012) [468] und Halyard et al. (2007) [469], die ebenfalls keine signifikanten Effekte von Zink auf die Lebenszufriedenheit finden konnten, sind, wie bereits oben beschreiben, methodisch zu kritisieren und lassen abschließende Beurteilungen deshalb nur sehr bedingt zu.

#### Zink und Schmerzen

Da die Datenlage unzureichend ist und der Endpunkt Schmerz in den Studien als sekundärer Endpunkt betrachtet wird, werden die Ergebnisse im Folgenden erläutert, bieten aber keine Grundlage für eine Empfehlung oder Statement.

Bezüglich der Untersuchungen zum Einfluss von Zink auf Schmerzen der Patienten fanden zwei von drei RCTs signifikante Unterschiede. Arbabi-kalati et al. (2012) berichteten signifikante Unterschiede zwischen den Armen von der 6. bis zur 20. Erhebungswoche (Woche 6: Zink-Arm: Mittelwert (95% KI) = 5.56 (5.097-6.02), Placebo-Arm: 7.48 (7.04-7.91),  $p = 0.003$ , Woche 20: Zink-Arm: 4.00 (3.12-4.87), Placebo-Arm: 7.00 (6.40-7.59),  $p = 0.0049$ ) [468]. Die ungeklärte Attrition und die Abfrage des Endpunktes durch nur ein Item (VAS) lassen allerdings Unsicherheiten den Ergebnissen gegenüber bestehen. Watanabe et al. (2010) berichteten signifikante Unterschiede bzgl. Schmerzes  $\geq 2$ . Grades (Zink-Arm: 33.3%, Placebo-Arm: 86.7%,  $p = 0.003$ ) [467]. Im Unterschied dazu ließen die Berechnungen von Sangthawan et al. (2013) [466] eher darauf schließen, dass Zink keinen Nutzen auf die empfundenen Schmerzen im Mund- und Kehlbereich der Patienten hatte ( $p = 0.77$ ) und sich auch keine Auswirkungen auf den Schmerzmittelgebrauch ergaben ( $p = 0.71$ ). Auch hier ist die Studienlage somit wieder heterogen und nicht eindeutig zu bewerten.

#### Zink und Gewicht

Da die Datenlage unzureichend ist und der Endpunkt Gewicht in den Studien als sekundärer Endpunkt betrachtet wird, werden die Ergebnisse im Folgenden erläutert, bieten aber keine Grundlage für eine Empfehlung oder Statement.

Das Gewicht wurde in vier der RCTs beobachtet. Halyard et al. (2007) zeigten, dass Patienten im Zink-Arm ihr Gewicht über die Dauer der Behandlung eher halten konnten, als im Placebo-Arm (Zink-Arm: 99%, Placebo-Arm 92%,  $p = 0.04$ ) [469]. In der Studie von Sangthawan et al. (2013) wurde zwar eine Tendenz dahingehend deutlich, dass Patienten beider Arme Gewicht verloren, diese Ergebnisse wurden aber über die Messzeitpunkte hinweg nicht signifikant ( $p = \text{nA}$ ) [466]. Ribeiro et al. (2017) erhoben



in ihrer Untersuchung den BMI, wobei sie von der Baseline bis zum vierten Zyklus der Chemotherapie keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten (T0: Zink-Arm: Mittelwert (SD) = 24.8 (5.9), Placebo-Arm: 24.9 (5.1), T4: Zink-Arm: 23.9 (5.1), Placebo-Arm: 24.2 (6.5),  $p = n.s.$ ), obwohl sich die Zinkspiegel der beiden Gruppen vor dem 4. Zyklus bedeutsam voneinander unterschied (zugunsten des Interventionsarms,  $p = kA$ ) [473]. Zuletzt berichteten auch Ertekin et al. (2004) das Gewicht der Patienten, was sich in ihrem Fall ebenso wenig zwischen den Armen unterschied ( $p = kA$ ) [461]. Die Mehrzahl der Studien würde also dafürsprechen, dass Zink keinen positiven Einfluss auf das Gewicht der Patienten nehmen kann.

Zink und weitere Morbiditäten (Dysgeusie, Xerostomie, Ösophagitis, Dermatitis, Fatigue, Pharyngitis, Nahrungsaufnahme) (zu Statement 7.46)

#### Dysgeusie unter Radiotherapie

Ein weiterer häufig untersuchter Endpunkt im Zusammenhang mit Zink war das Auftreten von Dysgeusie, welches in fünf RCTs analysiert wurde [469], [470], [471], [472], [467]. Dabei untersuchten die Studien alle bis auf eine (Lyckholm et al., 2012 [470]) Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die sich parallel einer Radiotherapie unterzogen und in randomisiert aufgeteilten Armen entweder Zink oder ein Placebo erhielten. Halyard et al. (2007) untersuchten den Beginn und das generelle Auftreten von Dysgeusie anhand von 159 Patienten, wobei die Berechnungen weder im Zeitintervall bis zum ersten Auftreten noch in der Dauer bis zur Genesung oder im allgemeinen Auftreten Unterschiede zwischen den Armen ergaben (Beginn: Zink-Arm: Medianintervall = 2.3 Wochen, Placebo-Arm: Medianintervall = 1.6 Wochen,  $p = 0.09$ , Genesungsdauer: Zink-Arm: 5%, Placebo-Arm: 16%, allgemeines Auftreten: Zink-Arm: 73%, Placebo-Arm: 84%,  $p = 0.16$ ) [469]. Unklar bleibt in dieser Studie, warum nur 49% der Patienten die komplette Studie durchführten und aus welchen Gründen bzw. zu welchen Zeitpunkten sie die Untersuchung abbrachen. Auch Lyckholm et al. (2012) berichteten keine signifikanten Ergebnisse bzgl. des Zusammenhangs von Zink und Veränderungen des Geschmacks-/Geruchssinns [470]. Sie analysierten 41 Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen und Chemotherapie-Behandlung, die über 3 Monate hinweg entweder Zink oder ein Placebo verabreicht bekamen. Die teilnehmenden Patienten sollten die wahrgenommenen Veränderungen auf einer Skala selbst beurteilen. Auf Grundlage der nicht signifikanten Ergebnisse zwischen den Gruppen (Veränderungen/ Verlust der Sinnesreize nicht signifikant,  $p = kA$ ) raten die Autoren von der Behandlung mit Zink ab. Methodisch hat diese Studie aber auch einige Einschränkungen. So verlassen 26% der teilnehmenden Patienten im Verlauf der Wochen die Untersuchung, wobei nicht deutlich wird, welcher Gruppe sie zugehörten. In der Berichterstattung wird hinzukommend völlig auf Angaben statistischer Parameter verzichtet.

In drei anderen RCTs fand man hingegen signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Zink. Najafizade et al. (2013) untersuchten an 35 Patienten die Wahrnehmung und Wiedererkennung der unterschiedlichen Geschmäcker salzig, süß, sauer und bitter [471]. Der Placebo-Arm hatte sich dabei bis zum Ende der Radiotherapie in allen vier Geschmacksrichtungen verschlechtert ( $p$ 's  $\leq 0.03$ ), wohingegen der Zink-Arm nur in Bezug auf sauer eine Verschlechterung zeigte ( $p = 0.038$ ). Auch einen Monat nach der Therapie war der Schwellenwert zur Erkennung der Geschmäcker im Placebo-Arm für alle vier Geschmacksrichtungen signifikant angestiegen ( $p = 0.001$ ). Der Zink-Arm hatte sich nur bezüglich salzig verschlechtert ( $p = 0.046$ ). Diese Ergebnisse beschreiben allerdings nur die Verläufe innerhalb der Gruppen und keinen Intergruppenvergleich. Aussagekräftige Ergebnisse zu Unterschieden der

Geschmacksveränderungen zwischen den Gruppen sind somit nicht vorhanden und man kann die vorliegenden Daten höchstens als einen Hinweis auf eine positive Wirkung von Zink betrachten. Ripamonti et al. (1998) nutzen in ihrer Studie die gleiche Erhebungsmethode und untersuchten Geschmackswahrnehmung und -erkennung an 18 Patienten [472]. Während der Radiotherapie verschlechterte sich der Placebo-Arm stärker, als der Zink-Arm und letzterer erholte sich innerhalb eines Monats nach der Behandlung schneller von den Veränderungen als der Placebo-Arm. In Hinblick auf die einzelnen Geschmacksrichtungen konnte man zugunsten des Zink-Arms einige signifikante Unterschiede bzgl. der Wahrnehmung (während RTX: bitter:  $p = 0.015$ ) und Erkennung (während RTX: salzig:  $p = 0.001$ , nach RTX: salzig:  $p = 0.0241$ , süß:  $p = 0.019$ , sauer:  $p = 0.028$ ) feststellen. Die Studie führte eine aufwendige und für die Größe der Stichprobe angepasste statistische Analyse durch, in die sogar Ausgangswerte eingeschlossen wurden. Allerdings lässt sowohl der Vorgang der Gruppenzuordnung als auch der Studienaufbau, im Sinne der Sicherstellung der Vergleichbarkeit der Gruppen und verwertbaren Ausgangsdaten zu Beginn der Studie zu wünschen übrig. Watanabe et al. (2010) unterstützen wiederum die Ergebnisse, da sie ebenfalls signifikante Unterschiede im Auftreten von Dysgeusie fanden (Zink-Arm: 19%, Azulen-Arm: 87%,  $p = 0.0002$ ) [467]. Trotz Einigkeit dieser drei RCTs muss betont werden, dass alle drei ihre Aussagen auf Grundlage einer relativ kleinen Stichprobe machen, was die Verallgemeinerbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

Alles in Allem weisen die hier zu Dysgeusie beschriebenen Studien unterschiedliche methodische Mängel auf. Die Tendenz weist auf eine positive Wirkung von Zink auf Geschmacksveränderungen bei Krebspatienten hin. Dennoch kann man aufbauend auf diesen Daten keine generellen Aussagen machen.

#### Xerostomie unter Radio- oder Chemotherapie

Zum Auftreten von Xerostomie und der Gabe von Zink gibt es zwei RCTs. Die Studie von Arbabi-kalati et al. (2012) [468] wurde bereits in die Metaanalyse von Tian et al. (2018) [460] aufgenommen, untersuchte aber neben der Mukositis auch den Einfluss von Zink auf Mundtrockenheit durch Chemotherapie. Die Stichprobe umfasste 50 Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen, die bis zu 20 Wochen neben ihrer gleichzeitig stattfindenden Chemotherapie beobachtet wurden. Sie stellten ab der vierten Woche signifikante Unterschiede in der Intensität der Xerostomie zwischen den Armen fest (Woche 4: Zink-Arm: Mittelwert (95% KI) = 2.44 (2.19-2.68), Placebo-Arm: 3.32 (3.09-3.54),  $p < 0.005$ ). Die Behandlung dieser Beschwerden dauerte in beiden Armen jedoch gleich lang ( $p = 0.23$ ). Methodisch hat diese Untersuchung einige Einschränkungen, da keine Aussagen über die Krebserkrankung der Patienten sowie deren Zinkspiegel zu Beginn der Intervention gemacht wurden und somit schon unabhängig von der Intervention Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden haben können. Die Studie vermittelt den Eindruck, dass die Patienten alle über 20 Wochen untersucht wurden, allerdings kann man anhand der Informationen nicht sagen, ob tatsächlich alle Patienten ausgewertet wurden, da keine Intention-to-Treat Analyse geplant war und es keine Angaben zu Drop-Outs bzw. Attrition gab. Die bereits näher erläuterte Studie von Watanabe et al. (2010) kam zu dem Schluss, dass Xerostomie  $\geq 2$ . Grades im Zink-Arm unter vorwiegend Radiotherapie signifikant häufiger auftrat, als im Placebo-Arm (Arm A: 13.3%, Arm B: 73.3%,  $p = 0.001$ ) [467].

Diese beiden Untersuchungen sprechen insgesamt zwar für die positive Wirkung von Zink auf Xerostomie unter Radio- oder Chemotherapie, sind beide aber methodisch nicht unproblematisch und sollten somit nur mit Vorsicht betrachtet werden.

Andere Morbiditäten wurden nur in einzelnen RCTs untersucht.

#### Ösophagitis unter vorwiegend Radiotherapie

Gorgu et al. (2013) erhoben als Endpunkt zusätzlich das Auftreten von Ösophagitis, fand aber trotz Anstieg des Zinkspiegels in der Interventionsgruppe keinen signifikanten Zusammenhang (Grad 0, 1, 2, 3 im Zink-Arm: 6, 10, 6, 2, im Kontroll-Arm: 2, 6, 7, 1,  $p = 0.159$ ) [462]. Allerdings bleibt die Studie aufgrund fehlender Angaben wenig nachvollziehbar.

#### Dermatitis unter Radiotherapie

Lin et al. (2006) erfassten neben Mukositis die Auswirkungen von Zink auf Dermatitis 2. und 3. Grades [463]. Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Zink, da Grad 2 und 3 Dermatitis im Placebo-Arm früher auftauchte, als im Zink-Arm (Grad 2:  $p = 0.014$ , Grad 3:  $p = 0.0092$ ) und von stärkerer Schwere war ( $p = 0.003$ ). Zwei Wochen nach der Radiotherapiebehandlung zeigten beide Arme eine ähnliche Verbesserung. Auch hier berichteten die Autoren, dass der Zinkspiegel des Interventions-Arms sich signifikant vom Placebo-Arm unterschied ( $p = 0.02$ ). Es zeigte sich insgesamt ein kurzfristiger positiver Effekt.

#### Fatigue

Fatigue war ein Endpunkt, dem sich Ribeiro et al. (2017) neben Lebensqualität und BMI widmeten [473]. Auch wenn Zink von den Patienten scheinbar gut aufgenommen werden konnte, ergaben sich zwischen den Armen durch ihre Intervention keine Unterschiede. Dieses Ergebnis beruht letztendlich aber auf der Beobachtung von 24 von anfangs 48 eingeschlossenen Patienten.

#### Pharyngitis unter Radiotherapie

Sangthawan et al. (2013) erhoben neben der oralen Mukositis das Auftreten von Pharyngitis  $\geq 2$ . Grades, wobei sich ebenso wie bei Mukositis keine signifikanten Unterschiede in ihrer Studie erkennen ließen [466]. Pharyngitis 3. Grades trat in beiden Gruppen vergleichbar oft auf ( $p = 0.84$ ) und auch die Bestrahlungsdosis bis zum Einsetzen der Nebenwirkung war zwischen Zink- und Placebo-Arm entsprechend ähnlich ( $p = 0.59$ ).

#### Orale Nahrungsaufnahme unter vorwiegend Radiotherapie

Die Einschränkungen der oralen Nahrungsaufnahme bzw. die Anzahl täglich eingenommener Mahlzeiten wurden von Watanabe et al. (2010) näher betrachtet [467]. Bzgl. der Möglichkeit der Patienten Nahrung oral aufzunehmen, fanden die Autoren keine signifikanten Unterschiede (Zink-Arm: 40%, Placebo-Arm: 12.5%,  $p = 0.113$ ), allerdings unterschied sich die Anzahl täglich zu sich genommener Mahlzeiten signifikant zwischen den Armen (Zink-Arm:  $78.8 (\pm 31.2\%)$ , Placebo-Arm:  $30.7 (\pm 37.9\%)$ ,  $p = 0.002$ ). In der Studie wird dadurch darauf geschlossen, dass Zink vor einer Reduktion der Nahrungsaufnahme schützen könnte.

#### Zink und Immunantwort nach Impfung

Da zu diesem Endpunkt keine sichere Aussage getroffen werden kann, wurde keine Empfehlung oder ein Statement formuliert, stattdessen werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Folgenden ausgeführt.

In der Studie von Braga et al. (2015) ging es um die Antikörperkonzentration und Serokonversionsrate nach Pneumokokken-Impfung [481]. Dafür bekamen die 25 teilnehmenden Patienten mit kolorektalem Karzinom über 16 Wochen entweder Zink oder ein Placebo verabreicht. Die Analysen zeigten, dass alle Patienten eine erhöhte Antikörperkonzentration gegen alle Polysaccharide entwickelten ( $p < 0.01$ ). In Woche 16 zeigte sich, entgegen der Erwartungen, eine signifikant höhere PS6-Konzentration im Placebo-Arm verglichen mit dem Zink-Arm (Zink-Arm: Mittelwert (95% KI) = 2.96 (1.74-5.03), Placebo-Arm: Mittelwert (95% KI) = 10.75 (5.37-21.54),  $p < 0.01$ ). Bezüglich der Serokonversionsrate ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen finden. Gleichzeitig zeigten die Analysen, dass der Zinkspiegel im Interventions-Arm nach den 16 Wochen bedeutsam höher war als im Placebo-Arm ( $p = 0.001$ ). Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnisse zwar, dass Zink dazu beitragen könne, dass die Serokonversionsrate der Krebspatienten erhalten werden kann, dies lässt sich anhand der veröffentlichten Daten aber nicht bestätigen, da sich weder der Zink- noch der Placebo-Arm über die Zeit der Untersuchung hinweg veränderten. Daneben ist kritisch zu sehen, dass sehr selektiv und teilweise schwer nachvollziehbar berichtet wurde, die Stichprobe klein war und die Methode der Randomisierung unklar bleibt, da die Arme unterschiedlich groß waren.

#### Nebenwirkungen von Zink

Die systematische Erfassung der Toxizität von Zink fand in sechs RCTs statt [469], [480], [463], [472], [466], [479]. Dabei gaben Halyard et al. (2007) in ihrer Untersuchung 76 von 159 Patienten dreimal täglich 45mg Zinksulfat [469]. Die Intervention zog sich über den Zeitraum der parallel stattfindenden Radiotherapiebehandlung bis einen Monat nach deren Abschluss. Sie bemerkten ein häufigeres Auftreten von moderater und schwerer Dysphagie im Zink-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (Zink-Arm: 7%, Placebo-Arm: 4%,  $p = 0.02$ ), darüber hinaus zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in Frequenz und Schwere der Nebenwirkungen. Zu den genauen Längen der Intervention bis zum Auftreten der Nebenwirkungen wird in dieser Studie keine Auskunft gegeben. Sangthawan et al. (2013) verabreichten 72 von 144 Patienten Zinksulfat, parallel zu ihrer Radiotherapiebehandlung dreimal täglich in einer höheren Dosis von 50mg [466]. Die Behandlung dauerte ca. 3 Monate und die Autoren berichteten, dass Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen meistens mild waren. Ein Patient des Interventionsarms habe moderate Ausprägungen gezeigt. Es wurde kein Gruppenvergleich berechnet, sie fanden aber in beiden Gruppen keine Fälle von Schmerzen, Fieber, Durchfall oder Abgeschlagenheit und die Zinkgruppe zeigte keine zusätzlichen Nebenwirkungen. Auch die vier weiteren RCTs bemerkten keine signifikanten Gruppenunterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund von Zink. Lin et al. (2006) gaben ihren Patienten mit dreimal täglich 25mg eine im Vergleich geringere Menge Zink und untersuchten die 97 Patienten (davon 49 im Interventionsarms) über einen Zeitraum von zwei Monaten [463]. Laut ihren Ergebnissen wurden keine Neben- oder Wechselwirkungen beobachtet. Ripamonti et al. (1998) setzten eine höhere Dosis an und verabreichten ihren Patienten dreimal täglich 45mg, wobei sich ihre Untersuchung über drei Monate hinweg zog [472]. Auch sie berichteten, keine Nebenwirkungen beobachtet zu haben. In der Studie von Sangthawan et al. (2015) lag die Dosierung von Zink bei 50mg dreimal am Tag, was über die Dauer der Radiotherapie gegeben wurde [479]. Es wurde hier von den Autoren zwar Erbrechen als Nebenwirkungen berichtet, allerdings trat dies ohne signifikanten Gruppenunterschied auf ( $p = 0.67$ ). Mit 600mg täglich über eine Zeitspannen von 95 Tagen war die Dosis der Zinkgabe in der Studie von Iovino et al. (2018) am höchsten [480]. Die Ergebnisse zeigten, dass

55.5% der Patienten Nebenwirkungen hatten. Diese unterschieden sich aber zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander ( $p = 1$ ). Es gab Fälle von Übelkeit und Durchfall und ein Patient pro Arm litt unter Fieber  $>38^\circ\text{C}$ .

In anderen Studien wurden Nebenwirkungen berichtet, ohne diese jedoch systematisch erhoben und zwischen den Gruppen verglichen zu haben. Ertekin et al. (2004) bemerkten das Auftreten von Erbrechen und Übelkeit in 20% der Fälle der Zinkgruppe [461]. Hierbei hatten die Patienten dreimal täglich über 13 Wochen hinweg 50mg Zink erhalten. Lyckholm et al. (2012) beobachteten Nebenwirkungen wie Durchfall, Bauchschmerzen, Krämpfe und Schwitzen, worin sie auch einen der Gründe für die vorzeitige Beendigung der Studie durch Patienten sahen [470]. Die Untersuchungen von Moslemi et al. (2014) [465], Najafizade et al. (2013) [471] sowie die Studie von Mansouri et al. (2012) [483] aus der Metaanalyse von Tian et al. (2018) [460] gaben an, keine Nebenwirkungen aufgrund der Einnahme von Zink bei ihren Patienten beobachtet zu haben.

Alles in allem werden in Bezug auf Zink nur wenige Nebenwirkungen beschrieben die, wenn sie auftreten, eher mild und auch bei einer höheren Dosis Zink noch mit der Kontrollgruppe zu vergleichen sein sollen.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Zink wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.16 Enzyme (Proteasen): Bromelain, Papain, Mischpräparate

7.47	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence	Es liegen Daten aus 9 RCTs und 3 Kohortenstudien zur Wirksamkeit von proteolytischen Enzymen auf Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei verschiedenen soliden Tumoren vor. Die Daten sind inkonsistent und wurden teilweise mit Bestrahlungsprotokollen der 80er und 90er Jahre erhoben. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe proteolytischer Enzyme zur Reduktion von Nebenwirkungen moderner Strahlentherapieprotokolle gegeben werden.	
	<a href="#">[486]</a> , <a href="#">[487]</a> , <a href="#">[488]</a> , <a href="#">[489]</a> , <a href="#">[490]</a> , <a href="#">[491]</a> , <a href="#">[492]</a> , <a href="#">[493]</a> , <a href="#">[494]</a> , <a href="#">[495]</a> , <a href="#">[496]</a> , <a href="#">[497]</a>	
	Starker Konsens	

Bromelain ist der Name von zwei hydrolytischen Enzymen, die aus dem Stamm der Ananaspflanze stammen. Papain ist ein aus der grünen Schale und Kernen der Frucht Papaya stammendes hydrolytisches Enzym. Es handelt sich in beiden Fällen um Cysteinproteasen, welche in der Lage sind Proteine zu spalten. Chymotrypsin, genauer gesagt Chymotrypsin B, ist ebenfalls ein proteinspaltendes hydrolytisches Enzym und wird im Pankreas gebildet. In diesem Fall handelt es sich jedoch um eine Serinprotease, welche Proteine an einer anderen Aminosäure spaltet. Bromelain wird in der Industrie als Zartmacher, in der Medizin als Verdauungshilfe, bei akuten Schwellungszuständen und zur Auflösung von Schorf bei Brandwunden genutzt. Papain wird regelhaft in der Transfusionsmedizin verwendet.

Chymotrypsin findet Anwendung in der Augenheilkunde und wird dort zur Proteinauflösung genutzt. In experimentellen Studien wird diesen Enzymen antiödematöse, antiinflammatorische, antithrombotische und fibrinolytische Aktivität nachgesagt. Neben der proteolytischen Wirkung wird bei den Enzymen eine Funktion als Immunmodulator vermutet. So wird die Immunzytotoxizität von Monozyten gegenüber Tumorzellen erhöht, indem es zu einer deutlichen Produktionssteigerung der Zytokine kommt. Unter anderem handelt es sich dabei um den Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , die Interleukine (IL)-1 $\alpha$ , IL-6 und IL-8. Hier gibt es weiteren Forschungsbedarf, da dies nicht nur auf die proteolytischen Eigenschaften der Enzyme bezogen wird, sondern möglicherweise auch auf andere Bestandteile der Enzymextrakte. Zuletzt wird den Enzymen Einfluss auf die Thrombozytenaggregationshemmung zugeschrieben. Neben diesen Eigenschaften gibt es noch weitere nachgewiesene Wirkungen und aktuelle Forschungsbemühungen.

Insgesamt wurden in die Leitlinie 9 Studien mit einem Erscheinungsjahr nach 1995 aufgenommen, davon sind 6 randomisiert kontrollierte Studien und 3 Kohortenstudien. Drei der randomisiert kontrollierten Studien schlossen einen Placebo-Arm als Vergleichsgruppe ein, wodurch eine Verblindung erreicht wurde [\[487\]](#), [\[489\]](#), [\[492\]](#). Bei den anderen drei Studien gab es keine Verblindung der Kontrollgruppe [\[486\]](#), [\[488\]](#), [\[490\]](#). Bei den drei nicht randomisiert-kontrollierten Studien handelt es sich um Kohortenstudien [\[495\]](#), [\[496\]](#), [\[497\]](#).

Einige dieser Studien berufen sich auf Veröffentlichungen vor 1995, welche in der ursprünglichen Recherche aufgrund dem zu Beginn der Leitlinie festgelegten Zeitfenster zunächst nicht berücksichtigt wurden. Der Vollständigkeit halber wurden diese wichtigen Publikationen aber im Anschluss gesondert gesucht. Hierfür wurden die Literaturangaben/-listen aller eingeschlossenen Studien durchsucht und auch die Literaturangaben/-listen der dadurch gefunden Studien durchsucht und entsprechend der Einschlusskriterien der Leitlinie bewertet (für die Einschlusskriterien siehe Leitlinienreport). Hieraus konnte für unsere Leitlinie relevante vor 1995 veröffentlichte Literatur identifiziert werden. Es handelt sich dabei um drei randomisiert kontrollierte Studien [494], [493], [491].

Wobemugos®, einem Präparat mit proteolytischen Enzymen, das in erster Linie bei Patienten mit malignen Erkrankungen zur Anwendung gekommen ist und auch in den hier ausgewerteten Studien vorwiegend untersucht worden ist, wurde im Jahr 2005 vom BfArM die Zulassung entzogen. Eine Verwendung erfolgt heute in deutlich reduziertem Ausmaß und ausschließlich als Nahrungsergänzungsmittel.

#### Hydrolytische Enzyme und Mukositis:

Das Auftreten sowie die Ausprägung von Mukositis bei Krebspatienten, die eine Strahlentherapie erhalten, wurden in drei Studien untersucht. Die dreifach verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dorr et al. (2007) hat Patienten mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [487]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 36 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOB MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis 5 Tage nach der letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 33 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. Hier wurde geschaut wie hoch die maximale Ausprägung der (wenn aufgetretenen) Mukositis war und welche Höhe sie im Durchschnitt über den Erhebungszeitraum hatte. Bei dem Endpunkt maximale Mukositis gab es in der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Testgruppen ( $p = 0.317$ ). Die durchschnittliche Ausprägung der Mukositis ergab hingegen einen signifikanten Unterschied, der allerdings zugunsten des Placeboarms war ( $p = 0.041$ ), was auf ein früheres Eintreten der Mukositis im Interventionsarm zurückzuführen ist.

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Gujral et al. (2001) hat Patienten mit Tumoren in Kopf-, Hals- und Rachenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [488]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 53 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x3 Tabletten WOB MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit  $4 \pm 2$  Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von  $54 \pm 9$  Tagen. Im Kontrollarm, bestehend aus 93-100 Patienten (es variierte zwischen den Endpunkten) erhielten die Patienten keine weitere Therapie. In der Auswertung dieser Studie ergab sich sowohl in der maximalen Ausprägung ( $p < 0.0001$ ) als auch in der durchschnittlichen Ausprägung der Mukositis ( $p = 0.0001$ ) ein signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe. Die durchschnittliche Ausprägung wurde in dieser Studie als „area under the curve“ dargestellt. Als weiterer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Auftreten der Mukositis zwischen den beiden Gruppen verglichen. Der Unterschied war mit  $6.9 \pm 0.8$  Wochen zugunsten der Interventionsgruppe gegenüber  $5.7 \pm 1.2$  Wochen in der Kontrollgruppe signifikant ( $p = 0.0014$ ).

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Vinzenz et al. (1992) hat Patienten mit einem Karzinom im Mundbodenbereich bei präoperativer



Strahlentherapie eingeschlossen [491]. Der Interventionsarm mit 19 Patienten erhielt während der Strahlentherapie 3x5 Tabletten WOBE MUGOS® E täglich, der Kontrollarm mit 20 Patienten hingegen nur die Strahlentherapie. Ermittelt wurden die Einflüsse der Enzymbehandlung auf die Ausprägung der durch die Strahlentherapie entstehenden Mukositis und das erste Auftreten der Mukositis. Diese wurde in die Stadien I, II und III eingeteilt. Im Interventionsarm Stadium I 21.4%, Stadium II 68.4% und Stadium III 10.5% gegenüber I 0%, II 55%, III 45% im Kontrollraum. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms ( $p = 0.014$ , Chi-Quadrat-Test). Ebenfalls waren in der Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten im Stadium III ( $p = 0.019$ , Exakte-Fisher-Test). Das Auftreten der Mukositis war jedoch im Interventionsarm mit  $9.1 (\pm 4.9)$  Tagen gegenüber  $13 (\pm 4.1)$  Tagen eher (Median 9.0 gegenüber 12.5). Eine weitere statistische Auswertung gab es hier nicht.

Es ist schwierig bezüglich des Endpunktes eine allgemeingültige Aussage zu treffen, da die Studien auf unterschiedliche Ergebnisse zu diesem Endpunkt kommen. Die Studie von Dorr et al. (2007), welche keinen Gruppenunterschied findet, gibt wenig detaillierte Informationen über statistischen Ergebnisse und hat einen hohen Drop-Out, ist dafür aber eine verblindete Studie [487]. Die Studie von Gujral et al. (2001), welche einen Vorteil der Interventionsgruppe zeigt, ist hingegen nicht verblindet und enthält keinen Placeboarm, überzeugt aber mit hoher Sorgfalt in der Durchführung wie Compliance-Kontrolle [488]. Die Autoren Vinzenz et al. (1992) sprechen sich für eine Enzymtherapie aus, da die Mukositis in der Interventionsgruppe zwar eher auftrat, in ihrer Ausprägung aber deutlich geringer war [491]. Die Autoren geben ausführlich an, welche statistischen Tests sie angewendet haben. Leider geben sie keine ausführlichen Auskünfte über die Baseline Werte und zum Drop-out und Attrition. Mit 39 Teilnehmern ist es zudem eine sehr kleine Studie.

#### Hydrolytische Enzyme und krankheitsspezifisches Überleben, Remission und Zeitraum bis zu einem Rezidiv oder Metastasen:

Die Lebensdauer mit der Krebsdiagnose wurde in drei Studien mit den zugehörigen Kontrollgruppen verglichen. Die retrospektive Kohortenstudie von Sakalova et al. (2001) hat Patienten mit multiplem Myelom untersucht, welche eine Chemotherapie erhalten haben [497]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 166 Patienten, hat zusätzlich während der Chemotherapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde am ersten Tag der Therapie und nach einem Jahr wurde die Dosis gewöhnlich auf 3x1 Tablette täglich reduziert. Im Kontrollarm, bestehend aus 99 Patienten, erhielten diese keine weitere Therapie. Als Besonderheit dieser Studie wurden hier Patienten, die diese Enzymtabletten weniger als 6 Monate eingenommen haben, in den Kontrollarm aufgenommen. In dieser Studie wurde die Erkrankung des Multiplen Myeloms in die gängigen Stadien I, II und III unterteilt. In Stadium III hatten die Patienten des Interventionsarms ein mittleres Überleben von 83 Monaten (95% KI: 50-117) gegenüber dem Kontrollarm mit 47 Monaten (95% KI: 32-62 Monate), was zu einem signifikanten Unterschied geführt hat ( $p = 0.0014$ ). Dies entspricht einem Lebenszeitgewinn von etwa drei Jahren. Das krankheitsspezifische Überleben wurde von Beginn der Diagnose gerechnet. Auch nach der Intention-to-treat Analyse ist dieser Unterschied signifikant ( $p = 0.0342$ ). Laut den Autoren konnte aufgrund der geringen Fallzahlen für die Stadien I und II keine mittlere Überlebenszeit berechnet werden. Über alle Stadien hinweg ergab sich aber eine signifikante, stadienadjustierte Lebenszeitverlängerung im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm ( $p = 0.0003$ ). Die Überlebensdauer war ebenfalls stark abhängig vom initialen Ansprechen auf die Chemotherapie. Hier ergab sich ein Unterschied von 130 zu 51 Monaten ( $p = 0.0000$ ). Es gab dazu keine weitere statistische Auswertung, jedoch

ist den Tabellen zu entnehmen, dass es unter Enzymeinnahme zu einem besseren Ansprechen auf die Therapie gekommen ist. In Stadium III ergab sich in der Interventionsgruppe ein medianer Überlebenszeitvorteil von 33 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe, was auch zu einem signifikanten Unterschied geführt hat ( $p = 0.0059$ ). Über alle Stadien adjustiert war dieses Ergebnis auch statistisch signifikant ( $p = 0.0039$ ). Dazu wurde noch eine multivariate Analyse durchgeführt, um für mögliche Einflüsse durch andere Parameter, wie z.B. Stadium, Alter, Geschlecht, usw., auf das Überleben zu kontrollieren. Das Ergebnis war auch hier signifikant, sodass durch Enzymeinnahme das Risiko zu versterben um ca. 60% gesenkt werden konnte ( $p = 0.0011$ ). Nicht nur die Lebenszeit, sondern auch die Rate an Remissionen und stabilen Befunden war in der Interventionsgruppe über alle Stadien hinweg signifikant höher, so lag diese bei 97,6% gegenüber dem Kontrollarm mit 69,7% ( $p = 0.001$ ). Auch der Anteil an Patienten in Stadium III, die nicht auf die Chemotherapie angesprochen haben, war im Interventionsarm mit 3,7% gegenüber 38,9% signifikant niedriger als im Kontrollarm ( $p \leq 0.001$ ). Die Dauer der ersten Remission bzw. des stabilen Zustands bei Patienten im Stadium II und III war in der Interventionsgruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe, jedoch wurden hier lediglich konkrete Angaben über das Stadium III angegeben. Dies lag bei 37,7 Monaten gegenüber 11,6 Monaten ( $p$ -Wert nicht gegeben).

Die retrospektive Kohortenstudie von Popiela et al. (2001) hat Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht, welche eine antineoplastische Therapie erhalten haben (Chemotherapie, Strahlentherapie) [496]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 587 Patienten, hat zusätzlich während der antineoplastischen Therapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 597 Patienten erhielten die Patienten keine weitere Therapie. In dieser Studie wurden nur Patienten mit dem Krebsstadium Duke D hinsichtlich ihrer Überlebenszeit statistisch ausgewertet. Laut den Autoren war dies der Fall, weil für die anderen Stadien die Fallzahlen über den Beobachtungszeitraum zu gering waren. Patienten im Interventionsarm hatten eine mediane Überlebenszeit von 34.1 Monaten gegenüber 14.5 Monaten im Kontrollarm ( $p_{\log\text{-rank}} = 0.0025$ ), was zu einem signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms geführt hat. Die Autoren sprechen von „ähnlichen Trends“ bei den Duke B und C Stadien.

Die retrospektive Kohortenstudie von Beuth et al. (2001) hat Patientinnen mit nichtmetastasiertem Brustkrebs untersucht, welche Strahlen-, Chemo-, Hormon- oder andere antineoplastische Therapien erhalten haben [495]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 239 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 410 Patientinnen, erhielten diese keine weitere Therapie. Hier wurde die mittlere Überlebenszeit der beiden Gruppen miteinander verglichen. In der postoperativen Periode sind im Interventionsarm 1.26% verstorben und die mittlere Überlebenszeit lag bei 1840 Tagen, gegenüber 2.68% und 1820 Tagen in der Kontrollgruppe. Dies führte zu keinem signifikanten Unterschied ( $p_{\log\text{-rank}} = 0.0787$ ). Wiederauftreten des Krebses kam bei 2,5% und Metastasen bei 5,04% der Patientinnen im Interventionsarm vor. Im Kontrollarm waren es 6.34% und 7.58%. In beiden Fällen gab es keine weitere statistische Auswertung. Beim Zeitraum bis zum Wiederauftreten des Krebses gab es mit 1818 Tagen im Interventionsarm gegenüber 1702 Tagen im Kontrollarm einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.0055$ ). Ähnlich verhielt es sich beim Zeitraum bis zum Wiederauftreten von Metastasen mit 1738 Tagen gegenüber 1665 Tagen ( $p = 0.0475$ ).

Alle drei Studien kommen hier zu dem eindeutigen Ergebnis, dass hydrolytische Enzyme die Überlebenszeit, den Remissionszeitraum oder das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen positiv beeinflussen können. Kritisch betrachtet werden muss jedoch, dass es sich in allen drei Studien um retrospektive Kohortenstudien ohne Verblindung handelt. Sakalova et al. (2001) haben Unterschiede in der Baseline zwischen den beiden Patientenarmen und es gibt keine weiteren Angaben zu Drop-out oder Attrition [497]. Bei Popiela et al. (2001) gibt es ebenfalls Unterschiede in der Baseline zwischen den Patientenarmen und es gibt wenige Informationen über die Erhebungsmethoden der Endpunkte [496]. Beuth et al. (2001) haben auch keine weiteren Angaben zum Drop-out oder zur Attrition und der Median Follow-up unterscheidet sich deutlich zwischen den Armen [495].

#### Hydrolytische Enzyme und durch Weisheitszahnextraktion induzierte Schmerzen, Schwellungen und damit assoziierte Lebensqualität, Schwellung durch Lymphödem und Lebensqualität unter Chemotherapie:

Die Auswirkungen der hydrolytischen Enzyme auf Schwellungen wurden in zwei Studien, die Auswirkungen auf die Lebensqualität in zwei und die Auswirkungen auf Schmerz in einer Studie untersucht.

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Tan und Li (2018) hat Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (Leukämien, Lymphome, Myelome) untersucht, welche eine Weisheitszahnextraktion erhalten haben [490]. Es handelte sich um Patienten, bei denen der Zugang erschwert war und die Entfernung operativ durchgeführt wurde. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 36 Patienten, hat zusätzlich während der Extraktion täglich 3x30.000 Einheiten Bromelain eingenommen. Begonnen wurde damit einen Tag vor der Extraktion bis einschließlich drei Tage nach dem Eingriff. Im Kontrollarm, bestehend aus 36 Patienten, erhielten diese kalte und warme Kompressen.

Die Schmerzen wurden mittels visueller Analogskala an den postoperativen Tagen 1, 3 und 7 erhoben. An allen 3 Erhebungen gab es dabei signifikante Unterschiede zugunsten des Interventionsarms. Am ersten Tag  $5.35 \pm 1.42$  gegenüber  $6.06 \pm 1.23$  ( $p = 0.013$ ), am dritten Tag  $4.06 \pm 1.13$  gegenüber  $4.73 \pm 1.25$  ( $p = 0.019$ ) und am siebten Tag  $2.23 \pm 1.02$  gegenüber  $2.76 \pm 1.17$  ( $p = 0.044$ ). Ebenfalls wurde in dieser Studie die Einschränkung der Mundöffnung beider Gruppen miteinander verglichen. Dies wird zusätzlich unter dem Punkt Schwellungen mit aufgeführt, da diese ein wesentlicher Faktor sind, die eine solche Einschränkung bedingen. Zur Auswertung wurden Messpunkte am Kiefer festgelegt, präoperativ erhoben und mit den postoperativen Tagen 1, 3 und 7 verglichen. Auch in diesem Punkt gab es an allen der Erhebungen signifikante Unterschiede zugunsten des Interventionsarms. Am ersten Tag  $2.15 \pm 0.34$  gegenüber  $2.76 \pm 0.53$  ( $p < 0.0001$ ), am dritten Tag  $1.16 \pm 0.33$  gegenüber  $1.83 \pm 0.45$  ( $p < 0.0001$ ) und am siebten Tag  $0.43 \pm 0.12$  gegenüber  $1.16 \pm 0.27$  ( $p < 0.0001$ ).

Die Lebensqualität wurde eine Woche nach der Zahnextraktion erhoben. Diese wurde mit einem Erhebungsbogen ausgewertet. Genauer gesagt handelt es sich um den PoSSE (Postoperative Symptom and Severity) Score, welcher die Bereiche Essen, Sprache, Stimmung, Schwellungen, Übelkeit und Alltag abdeckt. Die Auswertung ergab in allen erfassten Bereichen einen signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Im Bereich Essen  $5.76 \pm 2.78$  gegenüber  $7.96 \pm 2.18$ , ( $p = 0.0004$ ); Bereich Sprache  $1.17 \pm 0.63$  gegenüber  $2.57 \pm 0.93$  ( $p < 0.0001$ ); Bereich Stimmung  $0.83 \pm 0.36$  gegenüber  $1.44 \pm 0.76$ , ( $p < 0.0001$ ); Bereich Schwellungen  $3.28 \pm 1.57$  gegenüber

4.76 ± 2.06, (p < 0.0001); Bereich Schmerzen 4.16 ± 2.01 gegenüber 6.23 ± 1.01, (p < 0.0001); Bereich Übelkeit 0.21 ± 0.12 gegenüber 0.91 ± 0.21, (p < 0.0001); Bereich Alltag 1.38 ± 0.34 gegenüber 3.38 ± 0.54, (p < 0.0001). Zur Auswertung der Schwellungen wurden vor der Weisheitszahnextraktion CT oder MRT Bilder vom Kiefer erhoben und diese mit Bildern verglichen, die an den postoperativen Tagen eins, drei und sieben erstellt wurden. An allen drei Erhebungen gab es dabei signifikante Unterschiede zugunsten des Interventionsarms. Am ersten Tag 2.23 ± 0.13 gegenüber 1.98 ± 0.27 (p < 0.0001), am dritten Tag 1.23 ± 0.13 gegenüber 1.98 ± 0.27 (p < 0.0001) und am siebten Tag 0.23 ± 0.11 gegenüber 1.01 ± 0.37 (p < 0.0001).

Die doppelt verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Kasseroller und Wenning (2003) hat Patientinnen mit Brustkrebs und operativ entfernten axillären Lymphknoten untersucht [492]. Die Patientinnen litten alle postoperativ unter sekundär entstandenen Lymphödemen. Hier wird also noch einmal auf den Punkt Schwellungen eingegangen. Alle Patientinnen haben eine CDT Therapie, bestehend aus manueller Lymphdrainage, Bandagieren des Arms, speziellen Übungen und Hautpflege, erhalten. Die Interventionsgruppe mit 44 eingeschlossenen Patientinnen hat zusätzlich 3x5 Tabletten WOBÉ MUGOS® E über 6.5 Wochen eingenommen. Im Kontrollarm, bestehend aus ebenfalls 44 Patientinnen, erhielten diese ein Placebo. Hier wurde das Volumen des Arms im Vergleich zu Baseline in beiden Armen miteinander verglichen. Mittels Mann-Whitney-Statistik ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen. Interventionsarm Baseline Volumeter 2483.0 und nach 45 Tagen 2275.1 gegenüber Baseline Volumeter 2420.1 und nach 45 Tagen 2225.7 (p = nA). Ebenfalls wurde die Hautfaltendicke als Parameter der Fibrose miteinander verglichen. Insgesamt ist es hier auch zu keinem signifikanten Vorteil im Interventionsarm gekommen. Verglichen wurde Oberarm Baseline 7.4mm und nach 45 Tagen 4mm gegenüber Baseline Oberarm 6.7mm und nach 45 Tagen 3.4mm. Ähnliche Entwicklungen wurden vom unteren Arm, der Hand und dem dritten Finger berichtet. Im unteren Arm und an der Hand gab es leichte Vorteile im Interventionsarm. Eine statistische Auswertung, bzw. p-Werte wurden nicht angegeben. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Auswertungen ergab sich im Vergleich der Hautspannung ein signifikanter Vorteil im Interventionsarm. Die Werte unterschieden sich wie folgt: Im Interventionsarm Baseline 2.0 und nach 45 Tagen 0.4 gegenüber Baseline 1.8 und nach 45 Tagen 0.5. Auch hier gibt es keine statistische Auswertung. Die Autoren sprechen insgesamt von keinem Vorteil der Enzymgruppe, bezogen auf die erhobenen Endpunkte. Zusätzlich wurden noch Entzündungsparameter erhoben. Hier ergab sich ein Vorteil im Interventionsarm.

Die unverblindete, prospektive randomisiert kontrollierte Studie von Wrbka und Kondras (1978) hat Patienten mit einem nicht vorbehandelten bronchopulmonalen Karzinom eingeschlossen [493]. Die Tumorarten konnten sich dabei unterscheiden. Im Interventionsarm, bestehend aus 25 Patienten, erhielten die Patienten neben einer Chemotherapie noch WOBÉ MUGOS® Mikroklysmen je 5g für ein bis vier Wochen. Ambulant wurde diese Therapie mit Dragées weitergeführt. Der Kontrollarm, bestehend aus 26 Patienten, hingegen erhielt neben der Chemotherapie keine weitere Intervention. Ziel der Studie war es unter anderem herauszufinden, ob durch die zusätzliche Enzymgabe der Therapieerfolg gesteigert werden konnte. Als Erfolg galten eine gesteigerte Lebensqualität und auch ein gleichbleibendes oder gebessertes Röntgenbild. Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich ein Vorteil zugunsten der Interventionsgruppe, sowohl bei der Analyse mit Patienten welche länger oder kürzer als 6 Monate lebten. Leider wurde keine statistische Untermauerung bezüglich dieses Ergebnisses geliefert. Des Weiteren fehlten viele Angaben, z.B. zur Baseline, Drop-out, Attrition.

Es ist schwierig anhand einer Studie mit geringer Teilnehmerzahl eine gültige Aussage zu dem Endpunkt Schmerz zu treffen, auch wenn dieses hier positiv ausfällt. Zudem da die Studie von den Autoren Tan und Li (2018) als verblindet angegeben wird, was jedoch aufgrund der unterschiedlichen Interventionen in den beiden Armen nicht möglich ist [490]. Es gibt zudem keine Angaben zu Drop-out oder Attrition, auch wenn angegeben wurden, dass Probanden die Studie abgebrochen haben, wenn die zu sehr unter Nebenwirkungen litten. Es ist zudem der sehr spezielle Fall der Weisheitszahnextraktion zu beachten und im Gegensatz zu jeder anderen in diese Leitlinie eingeschlossene Studie, wurde bei Tan und Li (2018) nur das Enzym Bromelain verabreicht [490].

Zum Endpunkt Schwellungen berichtete zudem die Studie von Kasseroller und Wenning (2003) [492]. Diese hat ausführliche Angaben über die Patientencharakteristika, ist doppelt verblindet und wendet eine Intention-to-Treat Analyse an. Leider sind jedoch die statistischen Methoden nicht nachvollziehbar dargestellt, so fehlen in den Ergebnissen z.B. die p-Werte. Ebenfalls gibt es keine Angaben zum Drop-out und Attrition. Bezüglich dem Endpunkt Schwellungen kann keine eindeutige Aussage getroffen werden, da die beiden Studien in völlig unterschiedlichen Kontexten erheben (Weisheitszahnextraktion und während Bestrahlung). Selbiges gilt für den Endpunkt Lebensqualität.

#### Hydrolytische Enzyme und gastrointestinale Beschwerden:

Insgesamt wurde dieser Endpunkt in drei Studien erhoben. Die doppelt verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Martin et al. (2002) hat Patienten mit Tumoren im Beckenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [489]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 28 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis zur letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 28 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. Hier wurde der Toxizitätsparameter Durchfall an den Tagen 3, 8, 21, 28 und 35 der Therapie erhoben und mit dem drei Tage vor der Therapie gemessenen Basiswert abgeglichen. Als Grundlage wurde der CTC/RTOG Erhebungsbogen bzw. dessen Kriterien genutzt. In dieser Zeit ist es in der Enzymgruppe bei 43% der Patienten zu keinem oder leichtem Durchfall gekommen. In der Vergleichsgruppe der Placebopatienten waren es 64%. Zu moderatem oder starkem Durchfall kam es bei 57% der Enzympatienten, gegenüber 36% bei den Placebopatienten. Somit ist es häufiger zu Durchfall in der Interventionsgruppe gekommen, jedoch sind diese Unterschiede so gering, dass es keinen signifikanten Unterschied gab ( $p = 0.11$ ). Die Durchschnittswerte haben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ergeben, ein p-Wert wird von den Autoren allerdings nicht gegeben.

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dale et al. (2001) hat Patientinnen mit Zervixkarzinom untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [486]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 60 Patientinnen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 4x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit  $8 \pm 1$  Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von  $69 \pm 15$  Tagen. Im Kontrollarm, bestehend aus 60 Personen erhielten die Patientinnen keine weitere Therapie. Eine Erhebung der gastrointestinalen Beschwerden fand hier einmal wöchentlich ab der ersten Woche nach der Bestrahlung statt. Hier wurde ebenfalls das RTOG/EORTC Schema angewendet. Es wurde die maximale Ausprägung der gastrointestinalen Nebenwirkungen beider Gruppen miteinander verglichen. Die

Gruppenunterschiede waren hier ebenfalls mit  $1.12 \pm 0.64$  gegenüber  $1.30 \pm 0.81$  statistisch nicht signifikant ( $p = 0.12$ ).

Die retrospektive Kohortenstudie von Beuth et al. (2001) hat Patientinnen mit nichtmetastasiertem Brustkrebs untersucht, welche Strahlen-, Chemo-, Hormon- oder andere antineoplastische Therapien erhalten haben [495]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 239 Patientinnen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 410 Patientinnen, erhielten diese keine weitere Therapie. Im Interventionsarm mit 140 Patienten, welche gastrointestinale Beschwerden angegeben haben, gab es eine durch den Propensity Score adjustierte Veränderung des Mittelwerts um 0.27 (Beginn 0.38; Ende 0.17), gegenüber dem Kontrollarm mit 203 Patienten von 0.11 (Beginn 0.39; Ende 0.24). Dies hat zu einem signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms geführt ( $p = 0.005$ ). Eine hohe Mittelwertsveränderung bedeutet hier, dass die Symptome aller Teilnehmer innerhalb einer Gruppe deutlich gesunken sind. Als Behandlungserfolg wurde gewertet, wenn das Symptom „gastrointestinale Beschwerden“ anfänglich vorhanden war und im Verlauf der Therapie sistiert hatte. Dies war im Interventionsarm bei 59 der 140 Patienten der Fall und im Kontrollarm bei 74 von 203 Patienten. Dies ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms ( $p = 0.042$ ).

Hier gibt es mit 3 Studien eine relativ breite Informationslage. Allerdings kommen auch hier nicht alle Studien zu gleichen Ergebnissen. Die Studie von Martin et al. (2002) erhält keine signifikanten Unterschiede, jedoch gibt es einen geringen Vorteil in der Placebogruppe [489]. Auch wurden hier alle Parameter in einem Gespräch erhoben und nicht durch einen Erhebungsbogen, womit eine Erfassung objektiver gewesen wäre. In der Studie von Dale et al. (2001) gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede [486]. Diese Studie wurde offen gestaltet und die Erhebungen fanden auch nur durch eine Einzelperson statt. Beuth et al. (2001) haben einen signifikanten Vorteil in der Enzymgruppe ermittelt [495]. Bei dieser offenen Kohortenstudie ist zu bemängeln, dass es keine weiteren Angaben zu Drop-out und Attrition gibt. Positiv hervorzuheben ist hier die Auswertung mit dem Propensity-Score, womit mögliche Unterschiede bei der Baseline angepasst wurden.

#### Hydrolytische Enzyme und Beschwerden an Haut und Schleimhäuten:

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dale et al. (2001) hat Patientinnen mit Zervixkarzinom untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [486]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 60 Patientinnen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 4x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit  $8 \pm 1$  Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von  $69 \pm 15$  Tagen. Im Kontrollarm, bestehend aus 60 Personen erhielten die Patientinnen keine weitere Therapie. Ermittelt wurden hier die Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Vaginalschleimhaut, sowie auf die Haut im Allgemeinen. Es wurden dabei die maximalen Werte beider Gruppen gegenübergestellt. Die Auswertung erfolgte dabei anhand des RTOG/EORTC Schemas und die Werte wurden einmal wöchentlich ab der ersten Woche nach Bestrahlungsbeginn erhoben. Bezogen auf die Therapienebenwirkungen bzw. Schädigung der Vaginalschleimhaut ergaben sich zwischen der Interventionsgruppe mit  $0.55 \pm 0.62$ , und der Kontrollgruppe mit  $0.85 \pm 0.82$  keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.10$ ). Jedoch ergab sich zwischen den Auswirkungen auf die Haut im Allgemeinen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Enzymgruppe, mit  $0.97 \pm 0.82$  gegenüber  $1.68 \pm 0.87$  ( $p < 0.001$ ).



Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Gujral et al. (2001) hat Patienten mit Tumoren in Kopf-, Hals- und Rachenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [488]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 53 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 4 ± 2 Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von 54 ± 9 Tagen. Im Kontrollarm, bestehend aus 93-100 Patienten (es variierte zwischen den Endpunkten) erhielten die Patienten keine weitere Therapie. Hier wurden zum einen die maximale Ausprägung der Hautreaktionen, sowie deren Durchschnittswerte über die Zeit, in Form der „area under the curve“ ermittelt. Erhoben wurden diese Werte ebenfalls wöchentlich mittels des RTOG/EORTC Schemas. Die maximale Ausprägung mit 1.23 ± 0.75 im Interventionsarm gegenüber 2.39 ± 1.10 im Kontrollarm war signifikant geringer ( $p < 0.0001$ ). Genauso ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der Höhe der Hautreaktionen im Durchschnitt mit 3.9 ± 2.9 gegenüber 9.5 ± 3.9 zugunsten des Interventionsarms ( $p = 0.0001$ ). Zuletzt wurden in dieser Studie die Zeit bis zum Auftreten der Hautreaktionen Grad II erhoben. Im Interventionsarm waren dies 6.6 ± 1.6 Wochen gegenüber 5.7 ± 1.4 im Kontrollarm. Dies führte ebenfalls zu einem signifikant späteren Auftreten im Interventionsarm ( $p = 0.0048$ ).

Die doppelt verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Martin et al. (2002) hat Patienten mit Tumoren im Beckenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [489]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 28 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis zur letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 28 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. Hier wurde der Toxizitätsparameter Epitheliolyse erhoben und zwischen den Gruppen verglichen. Im Interventionsarm hatten 75% der Patienten keine oder leichte Epitheliolyse und 25% moderate oder stärkere Epitheliolyse. Im Kontrollarm lag dieser Wert bei 89% bzw. 11%. Es ergaben sich weder signifikante Gruppenunterschiede bezogen auf die Stärke ( $p = 0.16$ ), noch auf die Durchschnittswerte ( $p = \text{nA}$ ) zwischen den Gruppen.

Die retrospektive Kohortenstudie von Beuth et al. (2001) hat Patientinnen mit nichtmetastasiertem Brustkrebs untersucht, welche Strahlen-, Chemo-, Hormon- oder andere antineoplastische Therapien erhalten haben [495]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 239 Patientinnen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 410 Patientinnen, erhielten diese keine weitere Therapie. Hier wurden die Mittelwertdifferenzen (während der Intervention gemessener Wert im Vergleich zum Therapiebeginn) und der Therapieerfolg bezogen auf die Hautreaktionen erhoben. Es ergab sich dabei eine Mittelwertdifferenz von 0.65 im Interventionsarm gegenüber 0.15 im Kontrollarm, was zu einem signifikanten Unterschied geführt hat ( $p = 0.006$ ). Ein Behandlungserfolg stellte sich ein, wenn ein zu Beginn vorhandenes Symptom über den Behandlungszeitraum hinweg nicht mehr vorhanden war. Dies war in Bezug auf die Hautreaktionen bei 38% der Patientinnen des Interventionsarms der Fall und bei 60% des Kontrollarms. Dies führte zu einem signifikanten Unterschied ( $p = 0.006$ ). Dieser Unterschied fiel zugunsten der Kontrollgruppe aus, wurde aber in der Studie von den Autoren nicht weiter beschrieben.

Die dreifach verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dorr et al. (2007) hat Patienten mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [487]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 69



Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis 5 Tage nach der letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 69 Patienten, erhielten diese ein Placebo. In dieser Studie wurden unter dem Punkt „weitere Nebenwirkungen“ die Endpunkte Trockenheit und feuchte Hautablösung erhoben. Dabei ergaben sich in beiden Punkten keine relevanten Gruppenunterschiede ( $p = 0.33$  und  $p = 0.57$ ).

Grundsätzlich besteht hier eine hohe Evidenz, da sich insgesamt 5 Studien mit diesem Endpunkt auseinandergesetzt haben, jedoch kamen die Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Studien von Dale et al. (2001) [486], Gujral et al. (2001) [488] und Beuth et al. (2001) [495] haben einen positiven Einfluss der Enzymtherapie auf Hautbeschwerden ergeben. Dale et al. (2001) haben zusätzlich den Einfluss auf Schleimhäute erhoben, hier aber keinen signifikanten Unterschied erhalten [486]. Diese RCT ist gut ausgewertet, jedoch handelt es sich um eine offene Studie, bei der nur eine Einzelperson die Auswertung vorgenommen hat. Bei Gujral et al. (2001) handelt es sich ebenfalls um eine nicht verblindete RCT mit allerdings adäquater statistischer Auswertung [488]. Teilweise unterscheiden sich hier die Anzahl der Patienten in den einzelnen Auswertungen und auch hier wurde nur durch eine Einzelperson ausgewertet. Bei Beuth et al. (2001) handelt es sich um eine Kohortenstudie, welche nachvollziehbar ausgewertet wurde [495]. Zu bemängeln ist, dass hier Follow-up Unterschiede bestehen und es keine weiteren Angaben zu Drop-out und Attrition gibt. Die Ergebnisse von Martin et al. (2002) stehen im Gegensatz zu den bisherigen, da bei dieser verblindeten RCT keine signifikanten Unterschiede aufgetreten sind [489]. Es kommt hier sogar zu einem leichten Trend zugunsten des Kontrollarms. Jedoch zeichnet sich diese Studie auch durch eine geringe Teilnehmerzahl und eine hohe Attrition aus, sowie eine unzureichende statistische Auswertung wie fehlende Gruppenvergleiche. Bei der verblindeten RCT von Dorr et al. (2007) haben sich keine Gruppenunterschiede ergeben [487]. Die Auswertung ist hier aufgrund vieler fehlender Werte nur schwer nachzuvollziehen. Insgesamt ist es trotz der hohen Anzahl an Studien schwer ein Gesamtergebnis zu formulieren, da zum einen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen und zum anderen die Studien mit Mängeln behaftet sind.

#### Hydrolytische Enzyme und Strahlentherapie induzierte Schluckstörungen:

Der Endpunkt Schluckstörungen wurde in den Studien von Gujral et al. (2001) [488] und Dorr et al. (2007) [487], erhoben. Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Gujral et al. (2001) hat Patienten mit Tumoren in Kopf-, Hals- und Rachenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [488]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 53 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit  $4 \pm 2$  Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von  $54 \pm 9$  Tagen. Im Kontrollarm, bestehend aus 93-100 Patienten, (es variierte zwischen den Endpunkten) erhielten diese keine weitere Therapie. Es wurde die maximale Ausprägung der Schluckstörungen, der Durchschnittswert über den Erhebungszeitraum und der Zeitraum bis zum Beginn der Schluckstörungen erhoben. Die Auswertung erfolgte nach RTOG/EORTC Schema. Bei der maximalen Ausprägung hat sich ein signifikanter Unterschied, mit  $1.33 \pm 0.63$  gegenüber  $2.24 \pm 0.60$  zugunsten des Interventionsgruppe, gezeigt ( $p < 0.0001$ ). Auch beim Durchschnittswert gab es mit  $5.2 \pm 3.4$  zu  $10.1 \pm 3.6$  einen ebenfalls signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe ( $p = 0.0001$ ). Auch der Zeitpunkt bis zum Auftreten von Schluckstörungen war zugunsten des Interventionsarms statistisch

signifikant. Die Schluckstörungen traten also erst später auf als im Kontrollarm. Zur Auswertung wurden diese in Grad I und Grad II unterteilt. Grad I mit  $5.2 \pm 1.5$  gegenüber  $3.6 \pm 0.5$  Wochen ( $p = 0.0092$ ) und Grad II mit  $7.3 \pm 0.8$  gegenüber  $6.1 \pm 1.3$  Wochen ( $p = 0.0064$ ).

Die dreifach verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dorr et al. (2007) hat Patienten mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [487]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 69 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis 5 Tage nach der letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 69 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. Einmal pro Woche wurden in dieser Studie „weitere Nebenwirkungen“ erhoben. Darunter fiel auch der Endpunkt Schluckbeschwerden, welcher ebenfalls mit dem RTOG/EORTC Schema erhoben wurde. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.53$ ). Hier kommen die Studien von Gujral et al. (2001) [488] und Dorr et al. (2007) [487] zu verschiedenen Ergebnissen. Gujral et al. (2001) haben ihre Studie im Gegensatz zu Dorr et al. (2007) nicht verblindet. Bei Dorr et al. (2007) gibt es hingegen wenig Angaben zur Baseline.

#### Hydrolytische Enzyme und Therapieverträglichkeit:

Dieser Endpunkt ist schwer abgrenzbar, da z.B. gastrointestinale Beschwerden oder auch Schluckstörungen zur Therapieverträglichkeit gehören. Es gibt jedoch eine Studie, bei der die Therapieverträglichkeit als Symptomkomplex gewertet wurde und nicht einzeln aufzuschlüsseln ist.

Die retrospektive Kohortenstudie von Popiela et al. (2001) hat Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht, welche eine antineoplastische Therapie erhalten haben (Chemotherapie, Strahlentherapie) [496]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 587 Patienten, hat zusätzlich während der antineoplastischen Therapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 597 Patienten erhielten die Patienten keine weitere Therapie. Als Besonderheit wurde die Mann-Whitney-Statistik zur Auswertung verwendet: 0,36 bedeutet eine mittlere Unterlegenheit; 0,44 eine geringe Unterlegenheit; 0,5 keine Gruppenunterschiede; 0,56 eine geringe Überlegenheit; 0,64 eine mittlere Überlegenheit; 0,71 eine hohe Überlegenheit. Ebenfalls gab es zwei Gruppenaufteilungen, sodass in einem Gruppenvergleich die Teilnehmer beider Arme noch weitere komplementäre Therapien angewendet haben (Komplementärgruppen) und im anderen Gruppenvergleich der Interventionsarm lediglich hydrolytische Enzyme eingenommen und der Kontrollarm keine weiteren Therapien angewendet hat (Monotherapiegruppen). Die zur Therapieverträglichkeit gehörenden Endpunkte dieser Studie waren folgende: Die krankheits- und behandlungsspezifischen Symptome während und nach der antineoplastischen Therapie im Vergleich zur vorher erhobenen Baseline: Hier gab es zwischen den Monotherapiegruppen eine geringe Überlegenheit des Interventionsarms mit 0.6077, 95% KI:0.5535 – 0.6619 ( $p < 0.0001$ ). Zwischen den Komplementärgruppen ergab sich mit 0.5224, 95% KI:0.4756–0.5692 kein Gruppenunterschied ( $p = 0.3486$ ).

Verträglichkeit und Sicherheit der Krebstherapie: Die Anzahl der Patienten, welche die Therapie sehr gut vertragen haben, wird in % gegeben. Hier gab es zwischen den Monotherapiegruppen eine hohe Überlegenheit des Interventionsarms mit 0.7471, 95% KI: 0.7054–0.7889 ( $p < 0.0001$ ). Zwischen den Komplementärgruppen ergab sich mit

0.5865, 95% KI: 0.5455–0.6275 eine geringe Überlegenheit der Enzymgruppe ( $p < 0.0001$ ). Mittelwertsveränderungen der vorhandenen Symptome: Hier gab es zwischen den Monotherapiegruppen eine mittlere Überlegenheit des Interventionsarms mit 0.6478, 95% KI: 0.5898–0.7058, ( $p < 0.0001$ ). Zwischen den Komplementärgruppen ergab sich mit 0.5040, 95% KI: 0.4548–0.5532 kein Gruppenunterschied ( $p = 0.8727$ ). Patienten ohne Therapiebeschwerden in Prozent: Hier gab es zwischen den Monotherapiegruppen mit 0.5440, 95% KI: 0.4950–0.5929 keine Gruppenunterschiede ( $p = 0.0798$ ). Zwischen den Komplementärgruppen ergab sich mit 0.5570, 95% KI: 0.5120–0.6020 ebenfalls kein Gruppenunterschied ( $p = 0.0138$ ). Nach Adjustierung mit dem Propensity Score war der Unterschied in der Komplementärgruppe signifikant ( $p = 0.002$ ). Relevante Reduktion der durch die Chemo- und Radiotherapie verursachten Behandlungsschäden: Hier gab es zwischen den Monotherapiegruppen eine mittlere Überlegenheit des Interventionsarms mit 0.6721, 95% KI: 0.6080–0.7363 ( $p < 0.0001$ ). Zwischen den Komplementärgruppen ergab sich mit 0.5880, 95% KI: 0.5246–0.6514 eine geringe Überlegenheit des Interventionsarms ( $p = 0.0062$ ). Nach Adjustierung mit dem Propensity Score war der Unterschied in der Komplementärgruppe nicht mehr signifikant ( $p = 0.936$ ). Performance Index und Karnofsky Index Unterschiede während der Therapie zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe: Bei dem Performance Index gab es bei beiden Gruppen vergleichen keine Gruppenunterschiede. Monotherapiegruppenvergleich 0.5645, 95% KI: 0.5166–0.6124 ( $p = 0.0071$ ). Komplementärgruppenvergleich 0.4718, 95% KI: 0.4284–0.5151 ( $p = 0.1930$ ). Ein ähnliches Ergebnis ergab sich beim Karnofsky Index. Hier gab es ebenfalls keine Gruppenunterschiede in beiden Gruppenvergleichen. Monotherapiegruppenvergleich 0.4947, 95% KI: 0.4411–0.5483 ( $p = 0.0846$ ). Komplementärgruppenvergleich 0.5202, 95% KI: 0.4725–0.5679 ( $p = 0.4003$ ). Aufgrund der Mann-Whitney-Statistik wird hier nicht nur die Signifikanz, sondern auch die Ausprägung mit angegeben. Die Autoren nutzen ebenfalls den Propensity Score zum Ausschluss von Kovariaten auf das Ergebnis. Nachteilig ist zu werten, dass es keine Verblindung in dieser Kohortenstudie gibt und sich in einigen Punkten die Baselinewerte zwischen den Gruppen unterschieden haben.

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Stauder et al. (1991) hat Abdominalkrebspatienten untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [494]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 36 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich ca. 5 bis 15 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Die Vergleichsgruppe, bestehend aus 32 Patienten, erhielt lediglich die Strahlentherapie. Der Erhebungszeitraum ging dabei 35 Tage. Ermittelt wurden die Einflüsse der Enzymbehandlung auf die Intensität der Strahlenbehandlung, Einflüsse auf den Allgemeinzustand der Patienten, Einflüsse auf die Strahlennebenwirkungen und auf die benötigte Begleitmedikation. Strahleneinzeldosen (Gy) zu Beginn, nach 2 Wochen, nach 5 Wochen im Interventionsarm:  $1.95 \pm 0.11$ ;  $1.95 \pm 0.11$ ;  $1.95 \pm 0.11$  gegenüber dem Kontrollarm  $1.81 \pm 0.45$ ;  $1.88 \pm 0.25$ ;  $1.88 \pm 0.26$  ( $p$ -Wert nicht gegeben). Hier wurde keine statistische Auswertung angegeben, jedoch sprechen die Autoren von höheren Strahlenmengen, die durch die Patienten im Interventionsarm vertragen wurden. Gesamtbestrahlung (Gy) nach 2 Wochen und nach 5 Wochen im Interventionsarm:  $19.70 \pm 3.88$ ;  $54.20 \pm 13.60$  gegenüber  $19.80 \pm 3.50$ ;  $46.70 \pm 7.68$  ( $p$ -Wert nicht gegeben). Hier konnten höhere Gesamtdosen in der Interventionsgruppe appliziert werden, jedoch gibt es auch hier keine statistische Auswertung. Die Strahlungsnebenwirkungen begannen im Interventionsarm mit  $17.3 \pm 12.3$  Tagen gegenüber  $15.6 \pm 7.7$  Tagen später, hier jedoch wieder keine Auswertung. Die Schwere der Nebenwirkungen, bei einem Score von 1 bis 3, lagen mit  $1.77 \pm 0.77$  gegenüber Arm B:  $1.88 \pm 0.62$  im Interventionsarm etwas geringer ( $p$ -Wert nicht gegeben). Die

durchschnittliche Verträglichkeit lag mit  $1.57 \pm 0.88$  gegenüber  $1.38 \pm 0.86$  in diesem Fall auf der Seite der Kontrollgruppe. Diese Beurteilung wurde durch die behandelnden Ärzte durchgeführt. Diese Beurteilung wurde gleichfalls durch die Patienten getätigt und führte mit  $1.75 \pm 1.13$  gegenüber  $1.41 \pm 0.86$  zu einem ähnlichen Ergebnis zugunsten der Kontrollgruppe. Da, bis auf die subjektiven Bewertungen durch die Patienten und Ärzte, die Enzymgruppe in den Endpunkten zu besseren Ergebnissen kommt, sprechen sich die Autoren für eine hydrolytische Enzymtherapie aus. Leider fehlen in dieser Studie einige Angaben, so gibt es z.B. keine Angaben über das Geschlecht der Patienten. Ebenfalls erwähnen die Autoren zwar die statistischen Methoden die sie angewendet haben, jedoch fehlen konkrete Zahlen in der Auswertung. Es gibt keine Angaben über Drop-out und Attrition.

Die unverblindete, prospektive randomisiert kontrollierte Studie von Wrbka und Kondras (1978) hat Patienten mit einem nicht vorbehandelten bronchopulmonalen Karzinom eingeschlossen [493]. Die Tumorarten konnten sich dabei unterscheiden. Im Interventionsarm, bestehend aus 25 Patienten, erhielten die Patienten neben einer Chemotherapie noch WOBE MUGOS® Mikroklysmen je 5g für ein bis vier Wochen. Ambulant wurde diese Therapie mit Dragées weitergeführt. Der Kontrollarm, bestehend aus 26 Patienten, hingegen erhielt neben der Chemotherapie keine weitere Intervention. Ziel der Studie war es unter Anderem herauszufinden, ob durch die zusätzliche Enzymgabe die zytostatische Therapie besser vertragen. Im Interventionsarm gab es 2 Therapieabbrüche gegenüber 9 Abbrüchen im Kontrollarm. In der Subgruppe der Patienten mit einer Überlebenszeit von über sechs Monaten erhielten im Interventionsarm 8 Patienten durchschnittlich 11 Infusionen der Chemotherapie gegenüber ebenfalls 8 Patienten mit durchschnittlich 3.37 Infusionen (Bei allen Patienten 6.88 Infusionen gegenüber 4.50 Infusionen). Im Interventionsarm wurde bei 68% der Patienten eine Besserung festgestellt. Im Kontrollarm war dies bei 57.69% der Patienten der Fall. Leider gab es in dieser Studie keine statistische Auswertung zu den Ergebnissen, die somit nur schwer verwertbar sind. Des Weiteren fehlten viele Angaben, z.B. zur Baseline, Drop-out, Attrition. Die Verträglichkeit wurde durch die Autoren als gut beschrieben. Die Autoren sprechen sich für eine Enzymtherapie aus, da die Patienten im Interventionsarm auf die Endpunkte bezogen zu besseren Ergebnissen gekommen sind.

#### Hydrolytische Enzyme und urogenitale Nebenwirkungen:

Die urogenitalen Nebenwirkungen wurden in einer Studie erhoben. Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dale et al. (2001) hat Patientinnen mit Zervixkarzinom untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [486]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 60 Personen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 4x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit  $8 \pm 1$  Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von  $69 \pm 15$  Tagen. Im Kontrollarm, bestehend aus 60 Patientinnen, erhielten diese keine weitere Therapie. Die Auswertung fand anhand des RTOG/EORTC Schemas statt und wurde einmal wöchentlich erhoben. Mit einem Unterschied von  $0.93 \pm 0.52$  zu  $1.38 \pm 0.56$  gab es einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten des Interventionsarms ( $p < 0.001$ ). Es gab hier keine Unterschiede bei der Baseline beider Gruppen, jedoch ist diese Studie nicht verblindet und die Auswertung wurde von einer Einzelperson erhoben. Anhand einer Studie ist es nicht möglich eine gültige Aussage zu treffen, da hier nicht genügend Evidenz vorliegt.

#### Hydrolytische Enzyme und zusätzlich benötigte Medikamente / Analgetika:

Die Frage nach zusätzlichem Medikamenten- bzw. Analgetikaverbrauch wurde in drei Studien erhoben. Die dreifach verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dorr et al. (2007) hat Patienten mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [487]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 69 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis 5 Tage nach der letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 69 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. In dieser Studie wurden einmal pro Woche mittels dem RTOG/EORTC Schema die Anzahl der benötigten Analgetika erhoben. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ( $p = 0.28$ ).

Die doppelt verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Martin et al. (2002) hat Patienten mit Tumoren im Beckenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [489]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 28 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis zur letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 28 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. Es wurden über den Studienzeitraum 29x Medikamente in der Interventionsgruppe abgerufen, während es nur 19x in der Kontrollgruppe war. Ein weiterer Gruppenvergleich wurde leider nicht durchgeführt. Dorr et al. (2007) haben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Armen festgestellt [487]. Martin et al. (2002) haben lediglich die Anzahl der Medikamente aufgeführt, ohne darauf weiter einzugehen [489].

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Stauder et al. (1991) hat Abdominalkrebspatienten untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [494]. Die Interventionsgruppe hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich ca. 5 bis 15 Tabletten WOBE MUGOS® eingenommen. Der Erhebungszeitraum ging dabei 35 Tage. Ermittelt wurde unter anderem der Einfluss der Enzymbehandlung auf die benötigte Begleitmedikation. Die Anzahl an zusätzlich benötigten Medikamenten lag mit 102 zu 125 im Interventionsarm etwas geringer ( $p$ -Wert nicht gegeben). Leider wurde auch in dieser Studie auf eine statistische Unterlegung eines möglichen Unterschieds verzichtet.

#### Hydrolytische Enzyme und weitere (Bestrahlungs-) Nebenwirkungen:

Hier werden weitere Nebenwirkungen, die während der Behandlung ausgewertet wurden, zusammengefasst. Gesondert betrachtet wurden bereits Mukositis, Schluckstörungen, Haut, Schleimhaut, Schwellungen, Urogenitalsystem, zusätzlich benötigte Medikamente und gastrointestinale Beschwerden.

Die retrospektive Kohortenstudie von Beuth et al. (2001) hat Patientinnen mit nichtmetastasiertem Brustkrebs untersucht, welche Strahlen-, Chemo-, Hormon- oder andere antineoplastische Therapien erhalten haben [495]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 239 Patientinnen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 410 Personen, erhielten die Patientinnen keine weitere Therapie. Hier wurden zum einen die Mittelwertdifferenzen der nachfolgend genannten Symptome erhoben. Diese ergeben sich aus der Differenz eines zuvor erhobenen Basiswerts mit den Werten, die

während der Therapie erfasst werden. Eine hohe Mittelwertveränderung bedeutet hier, dass die Symptome aller Teilnehmer innerhalb einer Gruppe deutlich gesunken sind. Ebenfalls wird ein Behandlungserfolg ausgewertet, der Eintritt, wenn ein zuvor vorhandenes Symptom nicht mehr besteht. Bei den mentalen Nebenwirkungen gab es eine signifikant höher ausgefallene Mittelwertdifferenz (adjustiert mittels Propensity Score) in der Interventionsgruppe (n = 201) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 322), 0.26 (Beginn 0.55; Ende 0.32) gegenüber 0.12 (Beginn 0.50; Ende 0.35) (p = 0.005). Ein Behandlungserfolg stellte sich bei 24% der Patientinnen in der Interventionsgruppe gegenüber 24% in der Kontrollgruppe ein, was zu keinem signifikanten Unterschied geführt hat (p = 0.707). Bei dem Faktor Dyspnoe gab es eine signifikant höher ausgefallene Mittelwertdifferenz in der Interventionsgruppe (n = 52) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 60), 0.20 (Beginn 0.68; Ende 0.57) gegenüber -0.22 (Beginn 0.55; Ende 0.69) (p = 0.012). Ein Behandlungserfolg stellte sich bei 31% der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 17% in der Kontrollgruppe ein, was zu keinem signifikanten Unterschied geführt hat (p = 0.056). Bei den Kopfschmerzen gab es eine signifikant höher ausgefallene Mittelwertdifferenz in der Interventionsgruppe (n = 50) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 85), 0.44 (Beginn 0.94; Ende 0.50) gegenüber 0.08 (Beginn 0.81; Ende 0.73) (p = 0.036). Ein Behandlungserfolg stellte sich bei 50% der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 29% in der Kontrollgruppe ein, was zu keinem signifikanten Unterschied geführt hat (p = 0.315). Bei den Tumorschmerzen gab es keine signifikant höher ausgefallene Mittelwertdifferenz in der Interventionsgruppe (n = 51) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 47), 0.48 (Beginn 1.04; Ende 0.45) gegenüber 0.68 (Beginn 1.04; Ende 0.47) (p = 0.272). Ein Behandlungserfolg stellte sich bei 65% der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 60% in der Kontrollgruppe ein, was zu ebenfalls keinem signifikanten Unterschied geführt hat (p = 0.483). Bei dem Faktor Kachexie gab es eine signifikant höher ausgefallene Mittelwertdifferenz in der Interventionsgruppe (n = 23) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 14), 0.66 (Beginn 1.04; Ende 0.48) gegenüber -0.50 (Beginn 0.93; Ende 1.29) (p = 0.002). Ein Behandlungserfolg stellte sich bei 65% der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 7% in der Kontrollgruppe ein, was zu einem ebenfalls signifikanten Unterschied geführt hat (p = 0.008). Bei den Infektionen gab es keine signifikant höher ausgefallene Mittelwertdifferenz in der Interventionsgruppe (n = 52) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 70), 0.50 (Beginn 1.19; Ende 0.60) gegenüber 0.24 (Beginn 1.00; Ende 0.84) (p = 0.125). Ein Behandlungserfolg stellte sich bei 48% der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 24% in der Kontrollgruppe ein, was zu keinem signifikanten Unterschied geführt hat (p = 0.597).

Die doppelt verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Martin et al. (2002) hat Patienten mit Tumoren im Beckenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [489]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 28 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis zur letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 28 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. Hier wurden einige Toxizitätsparameter während der Behandlung erhoben (an den Tagen 3, 8, 15, 21, 28 und 35) und mit dem Baselinewert abgeglichen. Der Faktor Übelkeit war mit 93% keine oder leichte Übelkeit und 7% moderate oder stärkere Übelkeit in beiden Gruppen exakt gleich verteilt, sodass es keinen signifikanten Unterschied gab (p = kA). Der Faktor Erbrechen war mit 100% keinem oder leichtem Erbrechen in beiden Gruppen ebenfalls exakt gleich verteilt (p = kA). Zu Fatigue kam es bei 82% der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 93% der Patienten in der Kontrollgruppe in keiner oder leichter Form. Bei moderater oder stärkerer Ausprägung lag der Unterschied bei 18% zu 7%. Dies führte zu keinen



signifikanten Gruppenunterschieden ( $p = 0.23$ ). Hier ergaben sich auch keine Unterschiede bei den Durchschnittswerten ( $p = nA$ ).

Die retrospektive Kohortenstudie von Popiela et al. (2001) hat Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht, welche eine antineoplastische Therapie erhalten haben (Chemotherapie, Strahlentherapie) [496]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 587 Patienten, hat zusätzlich während der antineoplastischen Therapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 597 Patienten erhielten die Patienten keine weitere Therapie. Als Besonderheit wurde die Mann-Whitney-Statistik zur Auswertung verwendet: 0,36 bedeutet eine mittlere Unterlegenheit; 0,44 eine geringe Unterlegenheit; 0,5 keine Gruppenunterschiede; 0,56 eine geringe Überlegenheit; 0,64 eine mittlere Überlegenheit; 0,71 eine hohe Überlegenheit. Ebenfalls gab es zwei Gruppenaufteilungen, sodass in einem Gruppenvergleich die Teilnehmer beider Arme noch weitere komplementäre Therapien angewendet haben (Komplementärgruppen) und im anderen Gruppenvergleich der Interventionsarm lediglich hydrolytische Enzyme eingenommen hat und der Kontrollarm keine weiteren Therapien angewendet hat (Monotherapiegruppen). Hier wurde die Anzahl an Nebenwirkungen erfasst. Es gab zwischen den Monotherapiegruppen mit 0.6339, 95% KI: 0.6020-0.6659 eine geringe Überlegenheit der Enzymgruppe ( $p = 0.2679$ ). Zwischen den Komplementärgruppen ergab sich mit 0.5171, 95% KI: 0.4882-0.5459 hingegen kein Gruppenunterschied ( $p = 0.2679$ ).

Die dreifach verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Dorr et al. (2007) hat Patienten mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [487]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 69 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis 5 Tage nach der letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 69 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. In dieser Studie wurden einmal pro Woche mittels dem RTOG/EORTC Schema die Schmerzen beim Schlucken als Nebenwirkung erhoben. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ( $p = 0.96$ ).

Die Studien von Martin et al. (2002) [489] und Dorr et al. (2007) [487], haben keine signifikanten Unterschiede feststellen können. Dagegen sind bei Popiela et al. (2001) die nicht näher erläuterten Nebenwirkungen geringfügig weniger im Enzymarm [496]. Mentale Nebenwirkungen, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Übelkeit kamen im Mittel im Enzymarm weniger vor. Die ausgewerteten Endpunkte der Studien sind allerdings sehr heterogen und damit schwer zu vergleichen. Hier ist es kaum möglich Empfehlungen zu geben, da die Endpunkte doch sehr unterschiedlich sind und somit die einzelnen Studien nicht ausreichend Evidenz bieten.

#### Hydrolytische Enzyme und Therapieverlauf / Therapieergebnis / Überlebenszeit:

Diese miteinander zusammenhängenden Endpunkte wurden in fünf Studien untersucht. Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Gujral et al. (2001) hat Patienten mit Tumoren in Kopf-, Hals- und Rachenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [488]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 53 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit  $4 \pm 2$  Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von  $54 \pm 9$  Tagen. Im Kontrollarm, bestehend aus 93-100 Patienten, (es variierte zwischen den Endpunkten) erhielten diese keine weitere



Therapie. Erhoben wurde hier der Therapieverlauf nach 8 Wochen zwischen den beiden Gruppen. Im Interventionsarm gab es 3x keine Auswertung, 32x vollständiges Ansprechen, 16x gutes Ansprechen, 1x moderates Ansprechen, 1x schlechtes Ansprechen bzw. Progress. Im Kontrollarm gab es 4x keine Auswertung, 23x vollständiges Ansprechen, 15x gutes Ansprechen, 5x moderates Ansprechen, 0x schlechtes Ansprechen bzw. Progress. Dies hat zu keinem signifikanten Gruppenunterschied geführt ( $p = 0.23$ ). Die gleiche Erhebung wurde noch einmal 5-6 Monate nach der Strahlentherapie erhoben. Im Interventionsarm gab es 15x keine Auswertung, 25x vollständiges Ansprechen, 7x gutes Ansprechen, 1x moderates Ansprechen, 5x schlechtes Ansprechen bzw. Progress. Im Kontrollarm gab es 18x keine Auswertung, 17x vollständiges Ansprechen, 9x gutes Ansprechen, 1x moderates Ansprechen, 2x schlechtes Ansprechen bzw. Progress. Dies hat zu keinem signifikanten Gruppenunterschied geführt ( $p = 0.76$ ).

Die doppelt verblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Martin et al. (2002) hat Patienten mit Tumoren im Beckenbereich untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [489]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 28 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x4 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 3 Tage vor der ersten Strahlentherapie bis zur letzten Strahlendosis. Im Kontrollarm, bestehend aus 28 Patienten, erhielten die Patienten ein Placebo. Hier wurde die Unterbrechung der Strahlentherapie erhoben, was bei zu starken Nebenwirkungen der Fall ist. In der Interventionsgruppe wurde die Strahlentherapie im Durchschnitt 2.44 Tage unterbrochen, in der Kontrollgruppe waren es hingegen nur 1.44 Tage. Eine weitere statistische Auswertung ist leider nicht erfolgt.

Die retrospektive Kohortenstudie von Popiela et al. (2001) hat Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht, welche eine antineoplastische Therapie erhalten haben (Chemotherapie, Strahlentherapie) [496]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 587 Patienten, hat zusätzlich während der antineoplastischen Therapie täglich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen (dies war die empfohlene Dosierung, welche auch überwiegend so eingenommen wurde). Im Kontrollarm, bestehend aus 597 Patienten, erhielten diese keine weitere Therapie. In dieser Studie wurde die mittlere Überlebenszeit zwischen den beiden Armen verglichen. Im Interventionsarm lag diese bei 34.1 Monate gegenüber dem Kontrollarm mit 14.5 Monaten. Diese Auswertung erfolgte nur bei Patienten im Krebsstadium Duke D. Der Gruppenunterschied war signifikant zugunsten der Interventionsgruppe ( $p_{\log\text{-rank}}=0.0025$ ).

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Stauder et al. (1991) hat Abdominalkrebspatienten untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [494]. Die Interventionsgruppe ( $n = 36$ ) hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich ca. 5 bis 15 Tabletten WOBE MUGOS® eingenommen. Die Vergleichsgruppe ( $n=36$ ) erhielt lediglich die Strahlentherapie. Ermittelt wurde unter anderem der Einfluss auf das Therapieergebnis. Dieser lag durchschnittlich mit  $1.94 \pm 0.79$  gegenüber  $1.22 \pm 0.54$  in diesem Fall auf der Seite der Kontrollgruppe. Diese Beurteilung wurde durch die behandelnden Ärzte durchgeführt. Diese Beurteilung wurde gleichfalls durch die Patienten getätigt und führte mit  $1.89 \pm 0.85$  gegenüber  $1.22 \pm 0.54$  zu einem ähnlichen Ergebnis zugunsten der Kontrollgruppe.

Die unverblindete, prospektive randomisiert kontrollierte Studie von Wrbka und Kondras (1978) hat Patienten mit einem nicht vorbehandelten bronchopulmonalen Karzinom eingeschlossen [493]. Die Tumorarten konnten sich dabei unterscheiden. Im Interventionsarm, bestehend aus 25 Patienten, erhielten die Patienten neben einer Chemotherapie noch WOBE MUGOS® Mikroklysmen je 5g für ein bis vier Wochen.

Ambulant wurde diese Therapie mit Dragées weitergeführt. Der Kontrollarm, bestehend aus 26 Patienten, hingegen erhielt neben der Chemotherapie keine weitere Intervention. Ziel der Studie war es unter anderem herauszufinden, ob der Therapieerfolg gesteigert werden konnte. Als Erfolg galten eine gesteigerte Lebensqualität und auch ein gleichbleibendes oder gebessertes Röntgenbild. Im Interventionsarm gab es 2 Therapieabbrüche gegenüber 9 Abbrüchen im Interventionsarm. In der Subgruppe der Patienten mit einer Überlebenszeit von über sechs Monaten hatten die Patienten im Interventionsarm eine mittlere Überlebenszeit von 20 Monaten gegenüber einer mittleren Überlebenszeit von 16,3 Monaten. Im Interventionsarm wurde bei 68% der Patienten eine Besserung im Therapieerfolg festgestellt. Im Kontrollarm war dies bei 57,69% der Patienten der Fall. Leider gab es in dieser Studie keine statistische Auswertung zu den Ergebnissen, die somit nur schwer verwertbar sind. Des Weiteren fehlten viele Angaben, z.B. zur Baseline, Drop-out, Attrition. Die Verträglichkeit wurde durch die Autoren als gut beschrieben. Die Autoren sprechen sich für eine Enzymtherapie aus.

Die Endpunkte gleichen sich nicht exakt aber zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Studien Hinweise geben, dass durch hydrolytische Enzyme das Therapieergebnis und die Überlebenszeit signifikant gebessert werden kann, jedoch der Therapieverlauf bzw. die Therapieadhärenz damit nicht beeinflusst werden kann. Ergänzend sei erwähnt, dass es sich bei Gujral et al. (2001) um eine offene Studie handelt und die Auswertung nur durch eine Person erfolgt ist [488]. Bei Popiela et al. (2001) hat es zwischen den Gruppen Baseline Unterschiede gegeben [496]. Und in der Studie von Stauder et al. (1991) fehlt eine ausführliche statistische Auswertung der Endpunkte [494], während in der Auswertung des Therapieerfolgs in der Studie von Wrbka und Kondras (1978) nur noch 16 von ursprünglich 51 Patienten eingeschlossen wurden [493].

#### Nebenwirkungen der Enzymtherapie

In der Studie von Wrbka and Kondras (1978) wird zusätzlich über die Verträglichkeit der WOBÉ MUGOS® Mikroklysmen (2x täglich, je 5g für 1 bis 4 Wochen), Dragees und der lokalen Intrapleuralen Applikation berichtet [493]. Bei 67 Patienten zeigten 87,3% eine gute Verträglichkeit der Mikroklysmen, bei 4 Patienten war die Applikationsfähigkeit aufgrund von Sphinkterschwäche eingeschränkt und etwa 12,7% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen ab. Bei 58 Patienten zeigten 71,4% eine gute Verträglichkeit der Dragees, wohingegen etwa 28,6% die Behandlung abbrachen und bei etwa 27% konnte keine Auswertung stattfinden, da diese Probanden die Einnahme eigenmächtig abbrachen oder unrichtige Angaben in den Studien machten. Für die Verträglichkeit der lokalen Intrapleuralen Applikation standen Daten von 33 Patienten zur Verfügung, hierbei zeigte sich bei 96,9% der Probanden eine gute Verträglichkeit und nur etwa 3,1% der Patienten brachen die Behandlung ab.

Bei Kasseroller und Wenning (2003) kam es bei der Einnahme vom Wobeenzym (3x5 Tabletten täglich über 6,5 Wochen) zu 6 Vorfällen von gastrointestinalen Beschwerden mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation und zu einem Vorfall von gastrointestinalen Beschwerden mit definitivem Zusammenhang (5 Teilnehmer brachten daraufhin die Studie ab, Probanden insgesamt 44) [492]. Im Placeboarm (n=44) kam es zu einem Vorfall von gastrointestinalen Beschwerden mit sicherem und einem Vorfall mit fraglichem Zusammenhang zur Studienmedikation. Vorfälle von trockener Haut und Nykturie (je 1x) stehen ebenfalls in fraglichem Zusammenhang mit der Medikation. Aufgetretene Infektionen des Harntraktes stehen in keinem

Zusammenhang. Aufgrund der Vorfälle haben 2 Probanden in der Placebogruppe die Studie abgebrochen.

Die Studie von Gujral et al. (2001) findet keine Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (auch wenn hier die aufgetretenen Nebenwirkungen eher der Bestrahlung zuzuordnen sind) [488].

In der Studie von Beuth et al. (2001) wird beschrieben, dass in der ursprünglichen Kohorte von 2339 (davon haben 1283 Patienten hydrolytische Enzyme eingenommen) die Rate an Nebenwirkungen der Enzymtherapie bei 3.2% lag und es sich dabei um leichte bis moderate Magen-Darm-Beschwerden handelte [495].

In der retrospektiven Kohortenstudie von Popiela et al. (2001) erhielten die Probanden (n = 587) 3x2 Tabletten täglich, die tatsächliche Dosis konnte allerdings leicht abweichen [496]. Es wurden 21 Fälle von definitiv behandlungsassoziierten Nebenwirkungen milden bis moderaten Magen-Darm-Beschwerden beschrieben (3.4% in der Interventionsgruppe). Bei zwei Patienten wurde daraufhin die Enzymdosis reduziert und bei einem Patienten mussten die hydrolytische Enzyme vollständig abgesetzt werden.

Auch in der Studie von Sakalova et al. (2001) traten Beschwerden des Magen-Darm-Beschwerden auf. Bei einer Dosis von 3x2 Tabletten WOBE-MUGOS® täglich mit Herabsetzen auf 3x1 täglich nach einem Jahr kam es zu 6 Vorfällen bei insgesamt eingeschlossenen 265 Probanden (166 in Interventionsgruppe), davon 2x Durchfall, 1x Übelkeit und 2x Anderes [497].

In der Studie von Dale et al. (2001) wurden den Probanden täglich 4x3 Tabletten WOBE-MUGOS® verabreicht, etwa 8 Tage vor und über die Dauer der Bestrahlung hinweg [486]. Obwohl die Autoren anmerken, dass aufgrund der Studienmedikation gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten können, zeigten sich in der Kontrollgruppe, die keine zusätzliche Medikation erhielt tendenziell mehr Beschwerden (11.7% vs. 31.6%, p = 0.12).

Zuletzt sei die Studie von Lahousen (1995) erwähnt [498]. Es handelt sich hier um eine offene randomisiert kontrollierte Studie mit 59 Patientinnen mit bereits reseziertem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO IB bis IV. Die Patientinnen haben 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie erhalten. Sie wurden in 3 Gruppen unterteilt. In einer aus 24 Patientinnen bestehende „Tablettengruppe“, in der zusätzlich 3x2 Tabletten WOBE MUGOS® verabreicht wurden. Beginn der Einnahme war am zweiten Tag der Chemotherapie und da Ende am siebten Tag. Eine zweite „Drageegruppe“, bestehend aus 12 Patientinnen, erhielt im gleichen Zeitraum 3x10 Dragees WOBE MUGOS®. Zum Vergleich gab es noch eine Placebogruppe, bestehend aus 23 Patientinnen. In der Studie gab es nahezu keine Informationen über das Patientengut bzw. zur Baseline. Da die primären Endpunkte Leberwertsveränderungen waren, werden diese hier nicht berücksichtigt. Es kann lediglich erwähnt werden, dass die Autoren während der Studie keine Nebenwirkungen den Enzymtherapien zuschreiben konnten und diese als gut verträglich werten.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Enzyme wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.17 Methadon

7.48	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen keine Daten aus RCTs zum Einsatz von Methadon mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Tumortherapie zu verbessern vor. Jedoch liegen Daten aus mehreren systematischen Reviews, prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien, Fallserien und Fallberichten zu relevanten Neben- und Wechselwirkungen von Methadon (Obstipation, Ileus, Herzrhythmusstörungen, Atemdepression, Bewusstseins Einschränkungen) vor.  Methadon soll aufgrund der mangelnden Daten zur Wirksamkeit und angesichts des erhöhten Neben- und Wechselwirkungsrisikos nicht mit dem Ziel der Steigerung der Wirksamkeit der Tumortherapie erwogen werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	<a href="#">[499]</a> , <a href="#">[500]</a> , <a href="#">[501]</a> , <a href="#">[502]</a> , <a href="#">[503]</a> , <a href="#">[504]</a> , <a href="#">[505]</a> , <a href="#">[506]</a> , <a href="#">[507]</a> , <a href="#">[508]</a> , <a href="#">[509]</a> , <a href="#">[510]</a> , <a href="#">[511]</a> , <a href="#">[512]</a> , <a href="#">[513]</a> , <a href="#">[514]</a> , <a href="#">[515]</a> , <a href="#">[516]</a> , <a href="#">[517]</a>	
	Starker Konsens	

Methadon ist ein synthetisch hergestellter Wirkstoff aus der Gruppe der Opiode, welcher vor allem im Rahmen der Substitutionstherapie als Heroin-Ersatz, aber auch zur Behandlung von starken Schmerzen zugelassen ist. In Deutschland ist Methadon sowohl als Razemat D,L-Methadon (vorwiegend zur Substitutionstherapie), als auch als reines L-Methadon im Handel. Als Schmerzmittel sind in Deutschland nur Fertigarzneimittel mit L-Methadon erhältlich. Methadon ist ein Medikament, das eine inter- und intraindividuell stark schwankende Halbwertszeit besitzt.

Bei Krebspatienten kann Methadon im Rahmen der Tumorschmerztherapie eingesetzt werden. Seit 2017 ist jedoch auch der Gebrauch von Methadon mit dem Ziel der Verbesserung der Wirksamkeit der Tumortherapie verstärkt im öffentlichen Diskurs. Nur dieser Off-Label Gebrauch von Methadon soll im Rahmen dieser Leitlinie betrachtet werden.

Aufgrund der Ergebnisse aus einigen experimentellen Studien gehen einige Wissenschaftler von einer möglichen antiproliferativen Wirkung von Methadon aus, die die Wirkungen von Chemo- oder Radiotherapie unterstützen soll,

- z.B. Leukämie: Zellexperimente [\[518\]](#), [\[519\]](#), [\[520\]](#), [\[521\]](#), [\[522\]](#),
- z.B. Glioblastom oder Neuroblastom: Zellexperimente [\[523\]](#), [\[524\]](#), [\[525\]](#),
- andere Krebszellen u.a. [\[526\]](#), [\[527\]](#), [\[528\]](#), [\[529\]](#).

Diese Studien werden jedoch größtenteils kritisch diskutiert oder weisen nur kleine Effekte auf. Demgegenüber stehen zahlreiche präklinische Studien, die gegen eine unterstützende Wirkung von klinisch vertretbaren Dosen von Methadon hinsichtlich Radio- oder Chemotherapie sprechen (u.a. [\[530\]](#), [\[531\]](#), [\[532\]](#), [\[533\]](#), [\[534\]](#), [\[535\]](#)).

Bei der Recherche wurde keine randomisiert-kontrollierte Studie gefunden, die allein oder in Kombination mit einer Chemo- oder Strahlentherapie die antitumorale Wirkung von Methadon untersucht.

Insgesamt wurde nur eine retrospektive Kohortenstudie mit 27 Patienten mit unterschiedlichen Hirntumoren in verschiedenen Stadien gefunden. Diese Studie untersuchte primär Toxizität und Toleranz von Methadon und berichtete auch das progressionsfreie Überleben [536]. Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Chemotherapie Methadon in unterschiedlicher Dauer und Dosis. In der Regel wurde bei den Patienten das D, L-Methadon innerhalb von 2-3 Wochen stufenweise aufdosiert, wobei die finale Dosis zwischen 15-35mg/Tag lag. 9 der 27 Patienten erlitten seit dem Beginn der Methadontherapie einen Rückfall. Für 12 Patienten mit primären Glioblastom wurde das progressionsfreie Überleben innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose (PFS-6) bestimmt (Dosis: 20-25mg/Tag D-L-Methadon). In dieser Subgruppe überlebten 91.6% der Patienten 6 Monate ohne Krankheitsprogression. 7 Patienten hatten eine MGMT-Promotormethylierung, von denen alle die 6 Monate ohne Progression überlebten. Von 5 Patienten ohne MGMT-Promotormethylierung überlebten 4 die 6 Monate (80%) ohne Fortschreiten der Krankheit. Von 6 Patienten, die Methadon ab dem 1.Rezidiv begannen, erlitten 47% einen Rückfall innerhalb von 6 Monaten. Das gesamte progressionsfreie Überleben der 12 Patienten mit primären Glioblastom unterschied sich nicht signifikant von historischen Kontrolldaten (mit MGMT-Promotormethylierung: HR [95% KI] = 0.6420 [0.1781, 2.315], p = 0.3435; ohne MGMT-Promotormethylierung: HR [95% KI] = 0.6315 [0.1188, 3.358], p = 0.6456).

An dieser Studie lassen sich zahlreiche Kritikpunkte feststellen, unter anderem die sehr kleine Stichprobenzahl, die fehlende Kontrollgruppe, die starke Heterogenität der Stichprobe, unklare Berechnungen und eine schlechte Berichtsqualität (z.B. keine Angaben zur Dauer seit der Diagnose, widersprüchliche Angaben in den Tabellen und im Text, unklare Vergleiche). Aufgrund dieser erheblichen methodischen Mängel und der weiterhin bestehenden Unklarheit, ob der günstige Verlauf auf das Methadon zurückzuführen ist, kann diese Studie nicht als Grundlage für Empfehlungen dienen.

#### Nebenwirkungen

In der oben bereits dargestellten Studie von Onken et al. (2017) berichteten in den ersten vier Wochen während D, L-Methadon stufenweise bis zur finalen Dosis aufdosiert wurde, 13 von 27 Patienten Grad 1-3 Nebenwirkungen, darunter Übelkeit, Fatigue, Angst, Obstipation und Pruritus, die jedoch bei den meisten Patienten danach wieder verschwanden [536]. Eine Ausnahme bildete 1 Patient mit Übelkeit (Grad 2) und 3 Patienten mit Obstipation (Grad 2-3). Es gab keine Todesfälle und Hospitalisierungen aufgrund von Nebenwirkungen, aber 1 Patient brach seine Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Im Gegensatz dazu berichteten in einer weiteren kürzlich erschienenen retrospektiven Fallserie 16 von 24 Patienten mit Hirntumoren Nebenwirkungen aufgrund der Methadontherapie und 5 davon schwerwiegende (Bewusstseinsverlust: n = 3, Darmverschluss: n = 1, psychotische Episode: n = 1) [537]. Diese 5 Patienten erhielten jeweils hohe Dosen von Methadon (MW = 38.4 mg; Range: 30-50 mg).

Weitere Studien, die Methadon unter anderem in der Schmerzbehandlung untersuchen, weisen ebenfalls auf erhebliche Nebenwirkungen (u.a. [513], [508], [507]) und Wechselwirkungen von Methadon hin (u.a. [538]). Die Schwere und Intensität dieser Nebenwirkungen werden in der Literatur kontrovers diskutiert, aber es besteht Einigkeit, dass Methadon aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nur unter verstärkter klinischer Beobachtung verabreicht werden sollte [539].

Häufige Nebenwirkungen von Methadon sind Obstipation und Übelkeit [507], Q-Zeit Verlängerung und Herzrhythmusstörungen [510], [540], [541], [500], [499], Ödeme,

Myoklonie [511], [501], Sedierung [515], [512] und Atemdepression [517], [505]. Teilweise gibt es auch Studien, die auf eine erhöhte Mortalität von Methadon im Vergleich zu Morphin hindeuten (z.B. [504], [542]). Zudem wurde Methadon in mehreren Studien als Arzneimittel mit dem höchsten fatal toxicity index (d.h. Anzahl letaler Überdosierungen bezogen auf den Verbrauch) identifiziert [516], [514], [543]. Es wurde sowohl eine gemeinsame Stellungnahme von der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [544], als auch jeweils eine Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie [545] und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin veröffentlicht [546], in denen aufgrund der mangelnden Datenlage und der möglichen Risiken von Methadon von einem Off-Label Gebrauch von Methadon zur Unterstützung der Tumorthherapie abgeraten wird.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Methadon wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.18 Zeolithe

7.49	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	neu 2023
<b>EK</b>	Patienten sollten auf die mögliche absorbierende Wirkung von Zeolithen hingewiesen werden, die einem Wirkverlust von oralen oder dem enterohepatischen Kreislauf unterliegenden Medikamenten führen können.	
	Konsens	

7.50	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	neu 2023
Level of Evidence <b>2</b>	Es liegen nicht ausreichende Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Zeolith zur Verbesserung der peripheren Neuropathie, sowie hämatologischer Toxizität und Lebertoxizität unter Oxaliplatin Chemotherapie bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Zeolith zur Verbesserung der peripheren Neuropathie, sowie hämatologischer und Lebertoxizität bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[547]</a>	
	Starker Konsens	

Zeolith ist ein Vulkangestein (griech. Zeo = Sieden, lithos= Stein), welches vor Millionen Jahren entstanden ist, als bei Vulkanausbrüchen glühende Lavaerde ins Meer fiel. Durch Gaseinschlüsse hat es sehr kleine Poren (mikroporöses Gestein).

In Pulverform, als Mundtropfen oder auch Mundspray einnehmbar, wird ihm vor allem eine entgiftende (Detox) Wirkung zugeschrieben und soll so durch Adsorption und Ionenaustausch beispielsweise Giftstoffe wie Säuren, Schwermetalle, freie Radikale und Schimmelpilzgifte an sich binden können. Weitere Einsatzfelder sind unter anderem die Anwendung auf der Haut bei Dermatitis oder zur Linderung von Verbrennungen, Stärkung der Knochen oder bei Allergien und Heuschnupfen. Im Rahmen der Krebsbehandlung soll Zeolith das Krebswachstum verlangsamen und die Metastasenbildung hemmen können, was bisher nur in präklinischen Studien untersucht wurde [\[548\]](#). Zum aktuellen Stand der Leitlinie werden Zeolithe nicht standardisiert verkauft.

Bei der Recherche konnte nur eine randomisiert-kontrollierte Studie zum Einfluss der Einnahme von Zeolith auf das Auftreten von Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie gefunden werden.

[Einfluss auf Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie \(Oxaliplatin\) \(zu Statement 7.50\)](#)

In der Studie von Vitale et al. (2020) wurden 120 Patienten (Darmkrebs 93.3% und 6.7% andere) gleichmäßig in 2 Gruppen randomisiert [\[547\]](#). Die Interventionsgruppe (IG) erhielt über den Verlauf der Oxaliplatin-Chemotherapie täglich 6g PMA-Zeolithe (2x á 3g, Multizeo Med©) und die Kontrollgruppe (KG) erhielt ein Placebo. Gemessen wurde



das Auftreten und die Stärke von peripherer Neuropathie (CIPN), sowie hämatologische Toxizität und Lebertoxizität. Nach 6 Monaten konnte kein Unterschied im Auftreten oder der Stärke von CIPN zwischen den Gruppen gefunden werden (IG n=42, KG n=34, 70.6% vs. 64.3% CIPN,  $p = 0.56$ ). Eine Analyse adjustiert für Geschlecht, Alter, Komorbidität und Zyklenanzahl zeigte einen leichten Vorteil für die Männer in der Stichprobe ( $p = 0.047$ ). Jedoch muss dieses Ergebnis aufgrund fehlender Informationen über die Verteilung von CIPN der Männer zur Baseline und dem nicht Berücksichtigen des hohen Drop-Outs kritisch betrachtet werden. Weitere Ergebnisse zeigen, dass die Interventionsgruppe mehr Zyklen absolvieren konnte als die Placebogruppe (>8 Zyklen 71.7% vs. 56.7%,  $p = 0.03$ ), aber auch hier werden keine genauen Informationen geliefert, warum die Patienten abbrachen oder inwiefern sich diese mit den 50% der Patienten überschneiden, die im Laufe der Studie eine Dosisreduzierung benötigten. Bezüglich des Einflusses auf hämatologische Toxizität konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden ( $p = 0.09$ ). Aufgrund allgemein sehr geringem Auftreten von Toxizitäten wurden keine weiteren Analysen diesbezüglich durchgeführt. Insgesamt ist die Studie gut geplant und bietet eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse, jedoch fehlen Informationen wie die doppelte Verblindung gesichert wurde und auch der Randomisierungsprozess wird nur knapp erwähnt. Auch eine schon zu Beginn der Studie signifikante Ungleichverteilung bezüglich Alter und Komorbiditäten (Patienten sind jünger und haben weniger Komorbiditäten in der IG), sowie eine hohe Ausstiegsrate von 36% aus der Studie ohne Durchführung einer Intent-to-Treat Analyse sind als kritischer Faktor zu betrachten, insbesondere da der Anteil der Diabetiker bei den Komorbiditäten als relativer Risikofaktor für die Entwicklung einer CIPN nicht berichtet wird. Des Weiteren wurde der aktuelle Stand der CIPN und der Entwicklung von Neurologen erhoben ohne den Einsatz standardisierter Fragebögen. Ein möglicher Bias bei der Interpretation der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

#### Nebenwirkungen

Die Studie berichtet keine Nebenwirkungen. Da Zeolithe im Darm Substanzen an sich binden können, müssen Wechselwirkungen mit oralen Medikamenten und mit Medikamenten mit enterohepatischem Kreislauf berücksichtigt werden. Aus pharmazeutischer Sicht ist deshalb ein Abstand von etwa 2 Stunden zwischen der Einnahme von Zeolithen und Medikamenten sinnvoll. Insbesondere bei der (oralen) Aufnahme von Krebstherapeutika sollten auf Wechselwirkungen geachtet werden, da Zeolithe den pH-Wert des Magens beeinflussen. Hersteller die Zeolithe Produkte vertreiben weisen darüber hinaus daraufhin, dass es bei der Einnahme von Zeolithen zu Verstopfung kommen könnte.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Zeolithe wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.19 Phytotherapeutika

### 7.19.1 Aloe Vera

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.51	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus 4 RCTs zur Wirksamkeit von Aloe-vera-haltigen Cremes, Lotionen oder Gelen auf strahleninduzierte Hautreaktionen vor. Die topische Anwendung von Aloe-vera-haltigen Cremes, Lotionen oder Gelen soll nicht zur Vorbeugung der Radiodermatitis empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[549], [550], [551], [552]	
	Starker Konsens	

7.52	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Aloe Vera-Säften zur Prophylaxe sowie Behandlung der Stomatitis bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen diese Aloe Vera-Produkte bei dieser Indikation gegeben werden.	
	[553], [554]	
	Starker Konsens	

7.53	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Aloe-Vera-haltigen Mundspülungen auf Strahlentherapie-induzierte Stomatitis <sup>1</sup> oder Chemotherapie-induzierten Stomatitis <sup>2</sup> bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen diese Aloe-Vera Produkte bei dieser Indikation gegeben werden.	
	[555], [556]	
	Starker Konsens	

7.54	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit einer Aloe-Vera-haltigen Rektalsalbe zur Therapie der strahleninduzierten Proktitis vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Verwendung einer Aloe-Vera-haltigen Rektalsalbe bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[556]	
	Starker Konsens	

7.55	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit einer Aloe-Vera-Tinktur zur oralen Einnahme zur positiven Beeinflussen des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit metastasierten Karzinomen ohne kurative Therapieoptionen vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Aloe-Vera-Tinkturen bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[557], [558]	
	Starker Konsens	

Die *Aloe Vera* (engl. Aloe vera) ist eine Pflanzenart aus der Gattung der Aloen (Aloe) in der Unterfamilie der Grasbaumgewächse (Xanthorrhoeaceae). Das Wort „vera“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „wahr“ [559]. Sie ist eine mehrjährige, sukkulente Pflanze, die einem Kaktus ähnelt und aufgrund ihrer antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften, die in vitro nachgewiesen werden konnten, in der traditionellen Medizin auf der ganzen Welt verwendet wird [560]. Die Pflanze besitzt die Fähigkeit, Wasser in ihren Blättern zu speichern. Das aus dem Parenchym im Innenteil der Blätter enthaltene Gel kann für medizinische Zwecke extrahiert und anschließend in Wasser gelöst werden. Durch Entfernen des Wassers wird ein Trockenextrakt erzeugt [561], [562]. Das klare, dicke Gel wird in der traditionellen Medizin zur Wundheilung, zur Behandlung von Verbrennungen, Psoriasis, Erfrierungen, Colitis ulcerosa, Diabetes und zur Linderung von Obstipation verwendet [560]. Die Spezies Aloe umfasst ca. 450 Arten, die zwei häufigsten Arten für die Gewinnung des Gels sind die Echte Aloe (*Aloe barbadensis* Miller) und die Kap-Aloe (*Aloe ferox* Miller). Der Begriff „Aloe vera“ wird häufig synonym für *Aloe barbadensis* Miller verwendet, weitere Synonyme für die Kap-Aloe sind neben Aloe ferox Miller auch Aloe horrida HAW, Pachidendron Ferox HAW u.a. [562].

Aus Aloe werden verschiedene Arten von Zubereitungen hergestellt. Die Zellschichten unmittelbar unter der Blattoberfläche enthalten Anthrachinonglykoside. Aloe-Saft, der durch Abschneiden der Blätter in der Nähe ihrer Basis und durch Auslaufenlassen der Flüssigkeit hergestellt wird, kann Anthrachinone enthalten. Diese Flüssigkeit kann zu einem Harz eingedampft werden. Wird das Blatt dagegen durch Entfernung der oberen Schichten filetiert, wird ein Anthrachinon-freies Gel gewonnen. Auch diesem Saft kann das Wasser entzogen werden, was zur Gewinnung eines trockenen Pulvers führt.

Anthrachinonhaltige Zubereitungen der Aloe zählen laut Stoffliste des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit zu den Arzneistoffen der Liste A (Stoffe, für die eine Verwendung als Lebensmittel oder Lebensmittelzutat aufgrund bekannter Risiken nicht empfohlen wird).

Laut WHO-Monographie (World Health Organisation), ESCOP-Monographie (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) und HMPC-Monographie (Committee on Herbal Medicinal Products) ist der anthrachinonhaltige Blattsaft zur kurzzeitigen oralen Anwendung bei Obstipation geeignet. Die Anthrachinone regen die Peristaltik im Darm an und erhöhen die Wassermenge im Darm, was die Verwendung als Laxanz begründet. Aufgrund eines möglichen Gewöhnungseffektes sind Anthrachinon-haltige Zubereitungen nur für die kurzfristige Anwendung bei Obstipation vorgesehen (Assessment Report on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus; EMA/HMPC/769585/2015).

Der aus der Echten Aloe gewonnene Blattsaft enthält als wesentlichen Inhaltsstoff den 1,8-Dihydroxyanthracen-Abkömmling Aloin (25 bis 40 % [563] bzw. 35 bis 38 % [564] welches ein Diastereomeregemisch aus Aloin A und Aloin B darstellt. Weiterhin enthaltene Anthranoide sind Aloe Emodin und Chrysophanol sowie das bitterschmeckende Polyketid Aloeresin (hauptsächlich Aloeresin B). Charakteristisch ist das Vorkommen von 7-Hydroxyaloin A und B, das der Abgrenzung gegenüber der Kap-Aloe dient, Aloinoside fehlen weitgehend [564], [565].

Die aus der *Aloe ferox* Miller gewonnene Kap-Aloe enthält ebenfalls den 1,8-Dihydroxyanthracen-Abkömmling Aloin, das 5-Hydroxyaloin A (Leitsubstanz) sowie die ebenso wie Aloin abführend wirkenden Aloinoside A und B. Der Gesamtgehalt an Dihydroxyanthracenabkömmlingen beträgt jedoch durchschnittlich lediglich mindestens 18% und ist damit niedriger als der der Echten Aloe [563]. Hauptkomponenten der Kap-Aloe sind Aloeresine (hauptsächlich Aloeresin A, ca. 20%), die keine abführende Wirkung aufweisen und den bitteren Geschmack der Aloe Vera ausmachen.

Laut einer aktuellen Neubewertung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) können diese Stoffe (Anthranoide) eine kanzerogene und Erbgut schädigende Wirkungen haben. Diese Schlussfolgerungen stehen im Einklang mit früheren Bewertungen der pflanzlichen Quellen dieser Stoffe durch andere europäische und internationale Einrichtungen, darunter die WHO Weltgesundheitsorganisation, die Europäische Arzneimittel-Agentur und zuletzt das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung [566]. Die Bewertung der Daten für Anthrachinon-haltige Zubereitungen aus Aloe durch die Europäische Arzneimittelagentur zeigt jedoch, dass die Befunde für die Reinsubstanzen vermutlich nicht auf die Verwendung von Aloe-Zubereitungen übertragbar sind, insbesondere bei kurzfristiger Anwendung (Assessment Report on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus; EMA/HMPC/769585/2015).

Aloe-Gel aus filetierten Blättern ist hingegen frei von Anthranoiden und zählt zu den Lebensmitteln, isoliertes Aloin darf gem. VO (EG) Nr. 1334/2008 nicht zugesetzt werden. Laut WHO-Monographie ist das Aloe vera Gel zur äußeren Anwendung geeignet. Aloe vera-Gel kommt aber auch in Arzneimitteln und Medizinprodukten mit oraler Anwendung zur Behandlung des Reizdarmsyndroms zum Einsatz. Lebensmittel, inklusive Nahrungsergänzungsmittel, enthalten keine Anthrachinone. Bei Untersuchungen von sechs handelsüblichen Aloe vera Säften bzw.

Nahrungsergänzungsmitteln durch das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) Stuttgart im Jahr 2018 konnten auch keine Anthrachinone nachgewiesen werden. Neuerdings gibt es aber, gerade im Internet, Nahrungsergänzungsmittel aus ungeschälten Aloe Vera Blättern (z.B. der Gattung *Aloe arborescens*), die diese Stoffe enthalten. Das BfR stuft diese Produkte als "nicht sicher" ein. Daher ist von dem Kauf solcher Produkte unbedingt abzusehen [567].

Zu den Hauptindikationen von Aloe vera Gel in der westlichen Medizin zählen Verbrennungen, Nebenwirkungen durch Chemotherapie und Strahlentherapie, Trockene Haut, Entzündung, Diabetes mellitus sowie Colitis ulcerosa [568].

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, um die Wirkungsmechanismen der Aloe zu erforschen.

Es wurde festgestellt, dass aus Aloe vera Extrakten isolierte Oligosaccharide von Keratinozyten stammende immunsuppressive Zytokine reduzieren und so Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ, die durch UV-Strahlung unterdrückt werden, begünstigen [569]. Der Mechanismus, der der antipsoriasischen Wirkung zugrunde liegt, umfasst die Hemmung der Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-induzierten Proliferation von Keratinozyten und die Überaktivierung des Nuklearfaktors (NF-Kappa B-Signalweg) durch ein Aloe-Polysaccharid [570]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine Polymerfraktion der Aloe vera die Magenschleimhaut vor ethanolinduzierter Gastritis schützt, indem sie die mRNA-Expressionswerte der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS) und der Matrix-Metalloproteinase (MMP-9) senkt. Diese drei Enzyme sind kritische Biomarker bei Magengeschwüren [571]. Andere Befunde deuten darauf hin, dass die strahlenschützende Wirkung von Aloe-Polysacchariden höchstwahrscheinlich auf die Hemmung der Apoptose zurückzuführen ist [572].

Acemannan, eine Kohlenhydratfraktion aus dem Aloe Vera Blatt stimuliert die Zytokinproduktion in Makrophagen-Zelllinien der Maus [573]. Es zeigte auch eine immunmodulierende Aktivität, indem es die Reifung von dendritischen Zellen induzierte [574]. Von Aloerid, einem Polysaccharid, das aus Aloe vera Saft gewonnen wird, wurde berichtet, dass es ein starker Immunstimulator ist, der durch Verstärkung der NF-Kappa B-Aktivitäten wirkt [575]. Darüber hinaus hemmte Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), das aus Aloe Vera isoliert wurde, in vitro leukämische Zellen [576].

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine Aloe vera Creme bei der Behandlung von Verbrennungen zweiten Grades Silbersulfadiazin-haltigen Cremes überlegen war [577], ein Aloe Vera Gel zeigte sich wirksam bei der Heilung von Hauttransplantaten an der Spenderstelle [578], eine Aloe vera Salbe verbesserte die Symptome akuter Strahlenproktitis bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten [579], und eine Aloe vera Creme verbesserte die postoperativen Schmerzen und Beschwerden und förderte die Heilung nach einer Pilonidalsinus-Exzision [580]. Eine aloehaltige Mundspülung reduzierte Plaque, Gingivitis und die Besiedelung mit *Streptokokkus mutans* in der Mundhöhle bei Kindern reduziert, wobei die Wirkungen vergleichbar mit Chlorhexidin sind [581]. Systematische Übersichtsarbeiten weisen auf die Wirksamkeit von Aloe vera bei Lichen ruber planus (Knötchenflechte) hin (während sie im Vergleich zu Kortikosteroiden keine unerwünschten Wirkungen hervorruft [582]) sowie auf die Wirksamkeit zur Verminderung der Schmerz-/Brennempfindung und zur Beeinflussung der klinischen Verbesserung bei Patienten mit oraler submuköser Fibrose [583]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Aloe vera Gel oral bei adipösen

Personen mit Prä-Diabetes oder frühem, unbehandeltem Diabetes mellitus eine Verringerung des Körpergewichts und der Insulinresistenz bewirkt [584], und Druckgeschwüre bei hospitalisierten orthopädischen Patienten, bei denen das Risiko besteht, solche Geschwüre zu entwickeln, verhindern kann [585]. Zudem verhinderte das Gel traumatische orale Ulzerationen bei Patienten mit festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen [586], und beschleunigte die Heilung der Spenderregion für Spalthauttransplantate [578].

Die Daten deuten auch darauf hin, dass Bestandteile der Aloe vera, wie Acemannan, Aloerid und Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) immunmodulierende und krebsbekämpfende Wirkungen haben [587], [588], [576], [575], [573]. Emodin aus Aloe vera hemmte die Zellproliferation und induzierte die Apoptose in menschlichen Leberkrebszelllinien durch p53- und p21-abhängige Signalwege [589], wodurch die Effekte der Strahlenbehandlung verstärkt wurden [590]. Die Verabreichung von Aloe vera während einer Chemotherapie kann bei diesen Patienten eine orale Mukositis verhindern [591], und sich gleichzeitig bei Patienten mit metastasierenden Tumorentitäten günstig auswirken [557]. Die Ergebnisse der äußerlichen Anwendung von Aloe vera Produkten zur Linderung strahleninduzierter Hautschäden sind jedoch widersprüchlich [592], [593], [549], [550], [551], [552].

Von der langfristigen oralen Einnahme anthrachinonhaltiger Zubereitungsformen von Aloe vera ist abzuraten. Aloe vera Injektionen bei Krebspatienten haben zu mehreren Todesfällen geführt. Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) entschied, dass Aloe Vera als stimulierendes Abführmittel nicht sicher ist [594].

Die topische und orale Verabreichung von anthrachinon-freiem Aloe vera Gel gilt als sicher. Dagegen kann die orale Einnahme von anthrachinonhaltigen Aloe vera zu Magen-Darm-Störungen und Elektrolytanomalien führen. Die unsachgemäße Anwendung von Aloe vera Supplementen wurde mit Schilddrüsenfunktionsstörungen [595], akuter Hepatitis [596], und perioperativen Blutungen [597], in Verbindung gebracht. Es wurde über einen Fall von Hypokaliämie unter Verwendung von Aloe vera während einer Chemotherapie berichtet [598]. Es wurden drei Fälle von toxischer Hepatitis nach Verwendung von Aloe Vera Präparaten gemeldet, die Leberfunktion wurde nach Absetzen der Aloe Vera normalisiert [599].

Eine langfristige Exposition gegenüber Aloe vera steht bei Tieren im Verdacht Krebs zu verursachen [600]. In Reexpositionstest mit Aloe vera wurde über ein Potenzial zur Auslösung von Leberschäden berichtet [601].

Wechselwirkungen wurden bezüglich Cytochrom-P450 (CYP3A4 und CYP2D6) sowie Sevofluran untersucht. Aloe vera Saft hemmt in vitro CYP3A4 und CYP2D6 und kann daher die intrazelluläre Konzentration von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, beeinflussen [602]. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt. In einem Fallbericht wurde gezeigt, dass die Kombination von Sevofluran mit Aloe vera während einer Operation wegen einer verstärkten Thrombozytenaggregationshemmung zu Blutungen führten [597].

### Morbidität

Ausgehend von der Evidenzlage zur Aloe wurde wissenschaftlich der Einsatz von Aloe vera bei der Behandlung strahlungsinduzierter Nebenwirkungen wie Dermatitis [603], [549], [550], [551], [552], Stomatitis (Mukositis) [555], [604], [553], [556], [554] und Proktitis untersucht [579].

### Strahleninduzierte Dermatitis (zu Empfehlung 7.51)

Die Wirkung einer aloehaltigen Creme, Lotion oder eines Gels (98-100% reine Aloe) auf die Entwicklung von Hautreaktionen (Dermatitis) bei Patienten mit Strahlentherapie wurde in vier hochqualitativen RCTs getestet. Drei RCTs hatten eine Brustkrebsdiagnose im Fokus [549], [550], [552], während sich die vierte Studie [551] auf Tumorentitäten verschiedener Körperstellen bezog, darunter Kopf, Hals, Brust und Extremitäten. In allen RCTs trugen die Patienten die Aloe-vera-haltige Creme, Lotion oder das Gel während ihres Strahlentherapiekurses auf den Bereich der bestrahlten Haut auf. Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen einer Placebogruppe und/ oder denen einer Standardbehandlung verglichen. Die RCTs zeigten inhomogene Ergebnisse. Zwei RCTs zeigten keinen Nutzen einer Aloe-vera-haltigen Creme, Lotion oder eines Gels im Vergleich zum Placebo [550], [552]. In einer Studie konnte die Wirksamkeit eines Aloe vera Gels zusätzlich zur Standardpflege (Seife) gezeigt werden. Die Hautreaktionen waren in der Aloe vera Gruppe weniger stark ausgeprägt, statistisch jedoch nicht signifikant. Es konnte ein bedeutsamer Effekt hinsichtlich der Dauer bis zum Auftreten der Hautreaktion festgestellt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standardpflege (Seife), in der die Hautreaktionen durchschnittlich nach drei Wochen auftraten, kam es in der Verumgruppe nach durchschnittlich fünf Wochen zu entsprechenden Hautreaktionen [551]. Eine weitere Studie zeigte in der Verumgruppe häufiger schwere Hautreaktionen und Schmerzen als in der Vergleichsgruppe, die eine wässrige Creme verwendete [549]. In Anlehnung an die Leitlinie-Supportivtherapie wurde daher eine Empfehlung gegen aloehaltige Cremes, Lotionen oder Gele zur Prophylaxe der Radiodermatitis formuliert.

In einem doppel-blinden RCT untersuchten Heggie et al. (2002) die Wirkung eines Aloe-vera-haltigen Gels auf strahleninduzierte Hautreaktionen bei Frauen mit Brustkrebs [549]. Von Beginn der Strahlentherapie bis zwei Wochen nach Abschluss der Therapie trugen 225 Frauen, die in zwei Gruppen randomisiert wurden, ein Aloe-vera-haltiges Gel (98% Aloe Vera) oder eine wässrige Creme auf den bestrahlten Hautbereich auf. Die empfohlene Hautpflege blieb unverändert (Verwendung milder Babyseife auf der bestrahlten Haut, Haut zweimal täglich belüften und Tragen lockerer Baumwollkleidung). Frauen, die das Aloe-vera-haltige Gel auftrugen, zeigten häufiger eine Hautablösung (Desquamation) und berichteten häufiger über mäßige bis stärkere Schmerzen. Bei Patientinnen mit D-Cup oder größeren Brüsten traten unabhängig vom Behandlungsarm signifikant mehr Erytheme auf.

In einer RCT untersuchten Hoopfer et al. (2015) die Auswirkung einer Aloe-vera-haltigen Creme auf die Schwere der strahleninduzierten Hautreaktionen [550]. Frauen mit Brustkrebs (n = 248) wurden randomisiert und einer Aloe-, Placebo- (nichtmetallisches Babypuder) oder Pulvergruppe (Maisstärke) zugeteilt. Alle Patientinnen wurden zusätzlich gebeten, die empfohlene Hautpflege beizubehalten. Die Schwere der strahleninduzierten Hautreaktionen wurde während der Strahlentherapie wöchentlich und in den Wochen 1, 2 und 4 nach der Therapie mit dem Catterall Skin Scoring Profile (CSSP) gemessen. Eine Woche nach der Strahlentherapie zeigten Patienten der Placebo- und der Verum Gruppe höhere CSSP-Scores (d.h. schwerere Hautreaktionen) als Patienten der Pulver Gruppe.

In einer weiteren RCT von Williams et al. (1996) wurde die Wirkung eines Aloe-vera-haltigen Gels auf strahlungsinduzierte Dermatitis untersucht [552]. Frauen (n = 194) mit diagnostiziertem Brustkrebs, die eine Strahlentherapie erhielten, trugen entweder ein 98%iges Aloe vera Gel oder zweimal täglich ein Placebo Gel auf die bestrahlte Haut auf. Sowohl die Patienten als auch ihr behandelnde/r Arzt/Ärztin oder die zuständige



Study Nurse bewerteten wöchentlich die Schwere der Hautreaktionen. Abschließend konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Olsen et al. (2001) testeten die Effekte eines reinen Aloe vera Gels bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterzogen (n = 73) [551]. Der Fokus dieser Studie lag insbesondere auf akuten Hautreaktionen, die während der Behandlung auftraten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Beide Gruppen erhielten zur Reinigung der bestrahlten Haut eine milde, unparfümierte Seife. Bei der Verumgruppe wurde zusätzlich ein Aloe-vera-haltiges Gel angewendet. (Kontrollgruppe (Seife) n = 38, Verumgruppe (Seife + Aloe vera) n = 32). Die Hautveränderungen unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Bei der Analyse der Strahlendosis ( $\leq 2.700\text{cGy}$  versus  $> 2.700\text{cGy}$ ) zeigte sich, dass bei einer höheren Dosis ( $> 2.700\text{cGy}$ ) tendenziell weniger Patienten in der Verumgruppe leichte bis mittelschwere Erytheme aufwiesen (50%) als in der Kontrollgruppe (81%). Die Verwendung des Aloe vera Gels schien zusätzlich die Zeit bis zur Hautreaktion zu verzögern. Die Aussagekraft dieser Studie ist bei einer geringen Stichprobengröße sowie einer ungenauen Angabe der verwendeten Bewertungsmethoden und der Dosis des Aloe vera Gels eingeschränkt zu bewerten.

In einer weiteren selbstkontrollierten Fallserie wurde die Verwendung einer kommerziellen Aloelotion auf den Schweregrad der strahleninduzierten Hautreaktionen untersucht [603]. Strahlentherapiepatienten (n = 60), die an Kopf bzw. Hals, Brust oder Becken bestrahlt wurden, trugen die Aloe Vera Lotion auf eine Hälfte der bestrahlten Haut auf. Weder die Aloe vera Lotion noch andere Medikamente sollten auf die andere Hälfte des bestrahlten Hautbereichs aufgetragen werden. Nach vier Wochen zeigte sich ein niedrigerer Schweregrad der Dermatitis in dem bestrahlten und mit der Aloe Vera Lotion behandelten Hautbereich. Es traten keine Nebenwirkungen auf. Dieser Unterschied blieb bis zwei Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie bestehen.

#### Strahlentherapie- bzw. Chemotherapie-induzierte Stomatitis (Mukositis) (zu Statement 7.52 & 7.53)

Fünf RCTs untersuchten die Wirkung von Aloe vera zur Prophylaxe einer (schweren) Stomatitis während einer Krebstherapie [555], [604], [553], [556], [554]. Vier davon schlossen Patienten ein, die sich einer Strahlentherapie zur Behandlung eines Kopf- oder Halstumors unterzogen (Marucci et al., 2017 [604]; Puataweepong et al., 2009 [553]; Sahebjamee et al., 2015 [556]; Su et al., 2004 [554]). Ein weiterer RCT untersuchte Patienten, die eine Chemotherapie erhielten [555]. Drei RCTs verglichen eine Aloe-vera-haltige Mundspüllösung mit einer Standard-Mundspüllösung [555], [556], oder einer placebohaltigen Mundspülung in Kombination mit einer Standardpflege (inklusive einer Natron-Mundspülung) [604]. Von diesen fanden zwei RCTs keinen Effekt von Aloe vera auf die Schwere der Stomatitis bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterzogen [604], [556]. Eine der Studien zeigte in der Aloe vera Gruppe eine tendenziell weniger schwere Stomatitis und weniger Schmerzen bei Patienten mit Chemotherapie [555]. Zwei weitere RCTs testeten einen oralen Aloe vera Saft im Vergleich zu einem Placebo Saft bei strahlentherapeutisch behandelten Patienten [553], [554]. In einer dieser Studien wurde gezeigt, dass weniger Patienten eine schwere Stomatitis entwickelten, wenn sie den Aloe Vera Saft tranken [553], während in der zweiten Studie über keinen Unterschied in der Schwere der Stomatitis berichtet wurde [554]. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studien eingeschränkt.

In einer RCT von Marucci et al. (2017) wurde die Wirkung einer kommerziellen, pflanzlichen Mundspülung aus Kamille, Propolis, Ringelblume und Aloe vera (Faringel®) auf den Schweregrad der Stomatitis untersucht [604]. Patienten (n = 104), die

gleichzeitig eine Strahlen- und Chemotherapie (Chemo-Intensity Modulated Radiotherapy) von Mund, Rachen oder Kehlkopf erhielten, wurden in zwei Gruppen 1:1 (Verum Mundspülung oder Placebo-Mundspülung) randomisiert. Die Placebomundspülung war in den Punkten Aussehen, Geschmack und Dichte ähnlich und wurde in identischen 200 ml Flaschen vom Hersteller geliefert. Alle Patienten spülten ihren Mund viermal täglich an Werktagen und dreimal täglich an Wochenendtagen mit ihrer zugeordneten Mundspülung. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei Patienten mit Grad 3 Stomatitis, symptomatischer (oder funktioneller) Stomatitis oder Dysphagie. Aus Gründen mangelnder Compliance stoppten insgesamt sieben Patienten (Placebo n = 2; Verum n = 5) die durchgeführte Intervention. Schlussfolgernd trug die pflanzliche Mundspülung aus Kamille, Propolis, Ringelblume und Aloe vera nicht zur Vorbeugung der Stomatitis bei.

In einer RCT haben Mansouri et al. (2016) die Wirkung einer Aloe Vera Mundspülung auf die Schwere und Schmerzen einer Stomatitis bei Patienten unter Chemotherapiebehandlung untersucht [555]. Die Patienten (n = 64) spülten über zwei Wochen ihren Mund dreimal täglich mit 5 ml einer Aloe-Vera-haltigen Mundspülung (n = 32) oder einer Standardmundspülung (n = 32). Nach drei Tagen konnte in der Verumgruppe ein niedrigerer Schweregrad der Mundschleimhautentzündung ( $p < 0.01$ ) und weniger Schmerzen im Mund ( $p < 0.01$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standardmundspülung aus Kochsalzlösung, Cholorhexidin und Nystatin festgestellt werden. Der Effekt der Aloe-vera-haltigen Mundspülung hielt bis 14 Tage nach der Intervention an. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

In einer doppelblinden RCT wurde ein Saft mit 80% Aloe vera zur Behandlung einer strahlungsinduzierten Mukositis angewandt [553]. Patienten, die sich einer Strahlentherapie zur Behandlung von Kopf- und Halstumoren unterzogen, wurden in zwei Gruppen eingeteilt (Saft + Aloe vera vs. Saft + Wasser). Die Mischung (15 ml) wurde dreimal täglich von Beginn der Strahlentherapie an bis acht Wochen nach Beendigung der Therapie verabreicht. In der Aloe vera Gruppe traten weniger schwere Mundschleimhautentzündung im Vergleich zur Placebogruppe auf. Unerwünschte Ereignisse wurden während der Studie nicht festgestellt. Die Zusammensetzung der Gruppen war zu Studienbeginn vergleichbar. Durch die nicht erreichte Fallzahl der zugrundeliegenden Berechnung sinkt die Aussagekraft dieser Studie.

In einer weiteren RCT von Sahebjamee et al. (2015) wurde die Wirksamkeit einer Aloe vera Mundspülung zur Prävention bzw. Linderung von strahlungsinduzierter, oraler Mukositis untersucht [556]. Patienten mit Kopf- oder Halstumoren (n = 26) wurden randomisiert und so der Gruppe mit einer Aloe vera Mundspülung (n = 13) oder einer Benzylamin enthaltenden Mundspülung (n = 13) zugeordnet. Gemessen wurde die Zeit vom Auftreten einer Mukositis bis hin zum max. Mukositisgrad. Für diese beiden Untersuchungen wurden keine Unterschiede zwischen der Aloe-vera-haltigen und der benzylaminhaltigen Mundspülung festgestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf den Mukositis Grad (Gradeinteilung nach WHO) während der Studie ( $p = 0.09$ ). Unerwünschte Ereignisse wurden nicht aufgeführt.

Su et al. (2004) untersuchten die Wirkung von Aloe vera Saft bei vorhandener Mukositis an Patienten (n = 58) mit Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich [554]. Die Patienten wurden randomisiert und einer Aloe Vera Saft Gruppe (n = 26) oder Placebo Saft Gruppe (Wasser anstelle von Aloe vera) (n = 26) randomisiert. Alle Patienten wurden angewiesen, den zugeordneten Saft (20 ml) in ihrem Mund herumzuschwenken und

anschließend zu schlucken. Es konnte keine Veränderung des Mukositis Grades oder eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen werden.

#### Strahleninduzierte Proktitis (zu Statement 7.54)

Ein RCT hat die Wirksamkeit von Aloe vera als Rektalsalbe zur Behandlung der strahlentherapieinduzierten Proktitis untersucht.

In diesem RCT von Sahebnaasagh et al. (2017) wurde eine 3%-ige Aloe vera Rektalsalbe zur Verringerung einer Proktitis bei Patienten mit Strahlentherapie nach Tumoren im Beckenbereich untersucht [579]. Bei den untersuchten Patienten traten mindestens zwei der folgenden Symptome auf: rektale Blutungen, Bauch-/Rektalschmerzen, Durchfall oder Stuhldrang. Jedes Symptom wurde von den Patienten hinsichtlich seines Schweregrades (Grad 0-4) zu Beginn und dann wöchentlich über 4 Wochen bewertet. Ein Symptomindex wurde durch Addition der Scores berechnet. Die Kriterien für die akute Toxizität der Strahlentherapie-Onkologie-Gruppe (RTOG) und der psychosoziale Status der Patienten wurden ebenfalls wöchentlich erfasst. Der Einfluss der Symptome auf den Lebensstil wurde mittels Fragebogen mit einer Bewertung von 0 (keine Auswirkung auf die tägliche Aktivität) bis 4 (Angst das Haus zu verlassen) bewertet. Die Patienten (n = 20) wurden randomisiert und einer Gruppe mit der Aloe vera Rektalsalbe oder einer Placebo Salbe zugeordnet. Über vier Wochen wurde einmal täglich 1 Gramm Salbe rektal appliziert. Es zeigte sich eine signifikante ( $p < 0.05$ ) Verbesserung des Symptomindex (vor Behandlung vs. nach Behandlung mit Aloe vera) bezüglich Diarrhoe (Medianwert: 0.67 vs. 0.11), des Stuhlgangs (Medianwert: 0,89 vs. 0,11), der klinischen Präsentation insgesamt (Medianwert: 4.33 vs. 1.22), des RTOG insgesamt (Medianwert: 2,89 vs. 0,89) und des Lebensstils (Medianwert: 1.1 vs. 0.33). Blutungen und Bauch-/Rektalschmerzen verbesserten sich nicht signifikant. Die Odds Ratios für den Vorteil von Aloe vera gegenüber Placebo für "klinische Präsentation gesamt" und "RTOG gesamt" lagen bei 3.97 (1.3-11.9) bzw. 5.9 (1.6-21.6). Es lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit Strahlenproktitis von einer Therapie mit Aloe Vera 3%-Rektalsalbe profitieren können. Nebenwirkungen traten nicht auf.

#### Mortalität (zu Statement 7.55)

Die Fortschritte in der Analyse der Tumor-Immunbiologie legen die Möglichkeit nahe, die Wirksamkeit und Toxizität einer Chemotherapie durch endogene oder exogene immunmodulierende Substanzen biologisch zu beeinflussen. Aloe vera ist eine der wichtigsten Pflanzen, der diese Wirkung zugeschrieben wird. Ihre antineoplastische Eigenschaft ist auf mindestens drei verschiedene Mechanismen zurückzuführen, die auf antiproliferativen, immunstimulierenden und antioxidativen Wirkungen beruhen.

Der Einfluss von Aloe vera auf das Fortschreiten einer Krebserkrankung mit gleichzeitiger Beeinflussung der Lebenserwartung wurde in zwei Studien untersucht [557], [558]. Um diesbezüglich eine eindeutige Aussage treffen zu können, müssen weitere qualitativ hochwertige Studien durchgeführt werden.

Lissoni et al. (2009) schlossen in ihre Studie 240 Patienten mit metastasierendem solidem Tumor ein, die anschließend randomisiert und in zwei Gruppen eingeteilt wurden [558]. Die eine Gruppe erhielt die Chemotherapie nach entsprechendem Tumorprotokoll (Kontrollgruppe, n = 121), die zweite Gruppe erhielt zusätzlich eine Aloe-vera-haltige Mixtur (Verumgruppe, n = 119). Je nach Tumorstyp und klinischem Status wurden Bronchialkrebspatienten mit Cisplatin und Etoposid oder Vinorelbin, Kolorektalkrebspatienten mit Oxaliplatin plus 5-Fluorouracil (5-FU),

Magenkrebspatienten mit 5-FU und Pankreaskarzinompatienten mit Gemcitabin behandelt. Aloe vera wurde in der Verumgruppe oral 10 ml dreimal täglich in Form einer Aloe-vera-haltigen Mixtur (300 g frische Aloe vera Blätter (*Aloe aborescens*) mit 500 g Honig und 40 ml 40%igem Alkohol) verabreicht. Die beiden Patientengruppen, die mit Chemotherapie allein oder Chemotherapie plus Aloe Vera behandelt wurden, waren hinsichtlich der wichtigsten prognostischen Variablen einschließlich Histotyp, Metastasierungsort, Karnofsky score (Lebensqualität) und Alter gut vergleichbar. Das klinische Ansprechen wurde nach mindestens drei Zyklen Chemotherapie ausgewertet, indem die gleiche radiologische Untersuchung wiederholt wurde, die vor Beginn der Chemotherapie durchgeführt worden war, einschließlich CT-Scan, MRT und PET. Die Patienten wurden zusätzlich wöchentlich durch routinemäßige Laboruntersuchungen überwacht. Die Bewertung der subjektiven Symptome wie Müdigkeit und Schwäche wurden durch einen individuellen Bericht beurteilt.

Unter Berücksichtigung der Tumorhistotypen waren die Prozentsätze des vollständigen Ansprechens (CR) und des Teilansprechens (PR) bei Patienten, die gleichzeitig mit Aloe vera behandelt wurden, signifikant höher (34%, 40 von 119) als bei Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten (19%, 23 von 121) ( $p < 0.01$ ). Eine CR trat bei 10% (12 von 119) der Patienten in der Verumgruppe und bei 3% (4 von 121) der Patienten in der Kontrollgruppe auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0.01$ ). Eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) trat bei 31% (37 von 121) Patienten der Kontrollgruppe und bei 34% (40 von 119) Patienten der Verumgruppe auf und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied. Die bei Patienten der Verumgruppe erzielte Krankheitskontrolle (DC = CR + PR + SD) zeigte mit 67% (80 von 119) einen signifikant höheren Prozentsatz an als bei Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten (50%, 60 von 121),  $p < 0.01$ . In Bezug auf den Tumorhistotyp war unter den SCLC-Patienten (kleinzelliges Bronchialkarzinom) die objektive Tumoransprechrates (CR+PR) in der Verumgruppe mit 61% (14 von 23) signifikant höher als mit 36% (8 von 22) in der Kontrollgruppe ( $p < 0.05$ ). Darüber hinaus war der Prozentsatz der CR bei SCLC-Patienten der Verumgruppe mit 26% (6 von 23) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 9% (2 von 22) signifikant höher ( $p < 0.05$ ). Das objektive Tumoransprechen (CR+PR), dass bei den übrigen Tumorhistotypen einschließlich Kolorektalkarzinom, Magenkrebs und Pankreasadenokarzinom beobachtet wurde, war bei den Patienten, die gleichzeitig mit Aloe vera behandelt wurden ohne statistisch signifikante Unterschiede erhöht.

Die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, die zusätzlich zu ihrer Chemotherapie mit Aloe vera behandelt wurden, war insgesamt im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p < 0.01$ ). Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit SCLC (kleinzelliges Bronchialkarzinom) und NSCLC (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom), die gleichzeitig mit Aloe vera behandelt wurden, war signifikant höher als bei den Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden ( $p < 0.05$ ). Bei allen anderen Tumorhistotypen, die mit Chemotherapie plus Aloe vera behandelt wurden, war die Überlebenszeit nicht signifikant verlängert. Aloe vera wurde von allen Patienten gut vertragen, es wurden keine metabolischen unerwünschten Wirkungen beobachtet. Darüber hinaus traten keine Aloe-vera-bedingten Toxizitäten, einschließlich Erbrechen und Durchfall auf. Diese Studie könnte erste Hinweise darauf liefern, dass Aloe vera erfolgreich mit einer Chemotherapie kombiniert werden könnte, um deren Wirksamkeit hinsichtlich der Tumorrückbildungsrate und der Überlebenszeit zu erhöhen. Weitere qualitativ hochwertige Studien sind notwendig um eine Empfehlung für oder gegen Aloe vera bei diesen Indikationen aussprechen zu können.

Lissoni et al. (1998) haben in einer klinischen Studie die Wirkung von Aloe vera in Kombination mit Melatonin (MLT) auf das Fortschreiten von Krebserkrankungen

(Bronchialkarzinom, Tumoren des Magen-Darm-Trakts, Brustkrebs oder Glioblastom) und die Überlebensrate bei Krebspatienten mit einer Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten untersucht. Melatonin ist ein Hormon, das von den Pinealozyten in der Epiphyse aus Serotonin produziert wird und den Tag-Nacht-Rhythmus des menschlichen Körpers steuert [557]. Es unterstützt zudem die Stabilität der Blutgefäße und die Aktivierung des Immunsystems. Die Studie schloss 50 Patienten ein. Diese wurden mit MLT (20 mg/Tag oral in der Dunkelperiode) oder zusätzlich zu MLT mit einer Aloe vera Tinktur (1 ml zweimal täglich, MLT wie in der Kontrollgruppe) behandelt wurden. Ein partielles Ansprechen (PR) wurde bei 2 von 24 Patienten erreicht, die mit MLT plus Aloe Vera behandelt wurden, und bei keinem der Patienten der Kontrollgruppe. Eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) wurde bei 12 von 24 Patienten (Verumgruppe) und bei 7 von 26 Patienten (Kontrollgruppe) erreicht. Dieses Ergebnis zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0.05$ ). Die prozentuale 1-Jahres-Überlebensrate war in der mit MLT plus Aloe vera behandelten Gruppe signifikant höher (9 von 24 vs. 4 von 26,  $p < 0.05$ ). Beide Behandlungen wurden gut vertragen. Diese vorläufige Studie könnte darauf hindeuten, dass die Therapie mit MLT plus Aloe vera Extrakt bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, für die keine andere wirksame Standardtherapie zur Verfügung steht, einen gewissen therapeutischen Nutzen in Bezug auf die Stabilisierung der Erkrankung und die Überlebenszeit erbringen könnte.

#### Neben- und Wechselwirkungen

Die topische Verabreichung von Aloe vera Gel gilt als sicher, die orale Einnahme von Aloe Vera kann zu Magen-Darm-Störungen und Elektrolytanomalien führen. Die unsachgemäße Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln mit Aloe vera Supplementen wurde mit Schilddrüsenfunktionsstörungen [595], akuter Hepatitis [596] und perioperativen Blutungen [597] in Verbindung gebracht. Es wurde über einen Fall von Hypokaliämie unter Verwendung von Aloe vera während einer Chemotherapie berichtet [598]. Es wurden drei Fälle von toxischer Hepatitis nach Verwendung von Aloe Vera Präparaten gemeldet, die Leberfunktion wurde nach Absetzen der Aloe vera normalisiert [599].

Eine langfristige Exposition gegenüber Aloe vera steht bei Tieren im Verdacht Krebs verursachen [600]. Es wurde über positive Reexpositionstests mit Aloe vera berichtet, die das Potenzial zur Auslösung von Leberschäden hervorheben [601].

Wechselwirkungen wurden bezüglich Cytochrom-P450 (CYP3A4 und CYP2D6) sowie Sevofluran untersucht. In vitro wurde festgestellt, dass Aloe vera Saft CYP3A4 und CYP2D6 hemmt und die intrazelluläre Konzentration von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, beeinflussen kann [602]. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt. Zu Sevofluran zeigte ein Fallbericht, dass additive thrombozytenhemmende Effekte mit Aloe vera während der Operation zu übermäßigen Blutungen führen [597].

Durch die verminderte Synthese der Prostaglandine könnte es zu einer verminderten Blutgerinnung durch Aloe vera kommen. Somit sollte Aloe vera nicht mit Antikoagulantien kombiniert werden [605]. Die hypoglykämische Wirkung der Aloe sollte bei blutzuckersenkenden Medikamente beachtet werden [606]. Darüber hinaus kann bei Allergikern der Familie der Liliengewächse (Liliaceae), z.B. Zwiebeln, Lauch und Knoblauch, die Einnahme zu Hautreaktionen, Bauchkrämpfen bzw. Durchfällen führen [605].

Vier der fünf Studien, die die Wirkung von Aloe vera auf strahlungsinduzierte Hautreaktionen untersuchten, berichteten von Nebenwirkungen. Zwei von ihnen fanden häufigere Hautausschläge bei Patienten mit Verwendung von Aloe vera Gelen oder Aloe vera Cremes [550], [552]. Drei RCTs erfassten Nebenwirkungen wie Übelkeit bei einer Aloe vera Mundspüllösung [556] oder eines Aloe vera Saftes [553], [554] bei Patienten mit Strahlentherapie bei Tumoren im Kopf-/ Halsbereich. Die Verwendung einer Aloe-vera-haltigen Rektalsalbe zeigte keine Nebenwirkung [579].

#### Toxizität

Im Jahr 2015 wurde, nach der Einnahme von 500 mg Aloe vera Blatt Extrakt (*Aloe barbadensis Miller*, vermutlich inkl. Blattsaft) bei einer 57-jährigen Frau in Deutschland eine akute Hepatitis gemeldet. Diese heilte spontan nach Absetzen des Aloe vera Blatt Extraktes [596]. Ähnliche Fälle wurden in der Türkei, den USA, Argentinien und Korea gemeldet. Diese waren auf Aloe vera Blätter (vermutlich inkl. Blattsaft) in Kapselform (getrockneter Extrakt) oder auf Tee aus Aloe vera Blättern (vermutlich inkl. Blattsaft) zurückzuführen [607], [608], [609], [610], [599]. In Mausmodellen zeigten sich Hinweise auf eine krebserregende und genotoxische Wirkung bei oraler Verabreichung von Aloe vera. In einer 3-monatigen Studie an Mäusen erzeugte ethanolischer Extrakt von Aloe vera in Ethanol, welcher oral im Trinkwasser in einer Konzentration von 100 mg/kg verabreicht wurde, eine Reproduktionstoxizität, Entzündungsreaktion und Mortalität, die über der Kontrolle lag [611]. Aus den Daten ist nicht zu entnehmen, ob in diesen Experimenten reines Aloe vera Gel oder Produkte der Pflanze verabreicht wurden, die den Blattsaft mit dem Inhaltsstoff Aloin enthielten. Nach Entfernung von Aloin wurde keine Toxizität nachgewiesen [606].

#### Zu beachten:

Die meisten Studien geben nicht die Aloe-Art in den verwendeten Präparaten (z.B. in Cremes, Gelen, Lotionen, Tinkturen oder Extrakten) an. Ebenso wird häufig nicht klar zwischen Aloe vera Blattgel und dem aloinhaltigen Aloe vera Blattsaft unterschieden. Fallzahlberechnungen zum Nachweis der statistischen Signifikanz wurden selten durchgeführt. In zwei Studien sind die erforderlichen Stichprobengrößen innerhalb der Rekrutierung nicht erreicht worden [553], [554]. Zudem sind die rekrutierten Stichprobengrößen oft zu gering.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Aloe Vera wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.



## 7.19.2 Baldrian

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.56	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zum Einsatz von Baldrianextrakt bei Ein- und Durchschlafstörungen unter tumorspezifischer Therapie bei onkologischen Patienten mit unterschiedlichen Krebsentitäten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Baldrianextrakt (oder Baldrianwurzelextrakt) bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
	[612]	
	Konsens	

Baldrianextrakt aus der Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L., engl. Valerian) wird meist zur Behandlung von nervösen Unruhezuständen und zur Schlafförderung angewendet [613]. Er ist in Deutschland als zugelassenes pflanzliches Arzneimittel meist als Tinktur, in Kapselform, als Pflanzenpulver, als Extrakt oder als Tee erhältlich. Zum arzneilichen Gebrauch werden Wurzelstock und Wurzeln der Pflanze verwendet. Sie besitzen einen ausgeprägten Geruch [614], [613]. Die Baldrianwurzel beinhaltet mehrere Wirkstoffe, wie z.B. ätherische Öle (laut Europäischem Arzneibuch mindestens 4 ml/kg), die hauptsächlich aus Sequiterpenen und Monoterpenen bestehen (mindestens 0,17% Valerensäure). Valepotriate, die in älteren Literaturstellen noch angeführt werden, sind in *Valeriana officinalis* nicht in relevanten Mengen enthalten, dagegen aber in früher üblichen Ersatzarten wie *Valeriana wallichii* und *Valeriana edulis*. Diese Arten werden wegen des Gehalts an Valepotriaten heute nicht mehr verwendet. Valepotriate sind instabil, auch deren Abbauprodukte, wie Baldrial, sind in neueren Baldrianzubereitungen nicht nachweisbar [612], [614]. In klinischen Studien konnte Baldrian eine Verbesserung von Schlaf und Angstsymptomen bewirken [614], [613].

Das Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) hat Baldrianpulver zur Behandlung von Schlafstörungen und leichter nervöser Anspannung sowie zwei Kombinationen von Baldrianwurzel und Hopfenzapfen zur Besserung von Schlafstörungen aus Gründen der etablierten Nutzung („well-established use“) akzeptiert [614].

Es liegt ein RCT zur Wirksamkeit von Baldrianwurzelextrakt bei Krebspatienten vor. Barton et al. (2011) randomisierten 227 Frauen und Männer, welche eine Krebstherapie (z.B. Chemo-, Strahlen-, oder Hormontherapie) erhielten [612]. Eine Gruppe erhielt über 8 Wochen 450 mg Baldrian aus gemahlener Wurzel (0.8% Valerensäure). Die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Verum und Placebo wurden eine Stunde vor dem Schlafen eingenommen. Da 108 Patienten die Studie frühzeitig beendeten, wurden nur Daten von 119 (52.4%) Patienten analysiert. Als primäre Endpunkte wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) des gesamten Pittsburgh-Schlafqualitätsindex (PSQI) deklariert. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die



funktionellen Ergebnisse des Schlaffragebogens, eine Fatigue-Untersuchung (BFI) und das Profil der Stimmungszustände (POMS). Die Toxizität wurde sowohl mit selbstberichteten Fragen auf der numerischen Analogskala als auch mit den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0, bewertet. Die Fragebögen wurden zu Studienbeginn sowie nach 4 und 8 Wochen ausgefüllt. Die AUC betrug für Baldrian über 8 Wochen 51.4 (SD = 16), für Placebo 49.7 (SD = 15) ( $p = 0.6957$ ). Die subjektiven Patientenberichte zeigten in der Baldriangruppe eine signifikante Verbesserung der Schlaf- und der Lebensqualität. Im Vergleich zur Placebogruppe waren diese nicht signifikant.

Es gab keine, gemessen anhand des Selbstberichts oder des CTCAE, signifikanten Unterschiede bei den Toxizitäten. Eine Ausnahme war die leichte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, welche in der Placebogruppe signifikant häufiger auftrat. Explorative Analysen zeigten eine Verbesserung einiger sekundärer Ergebnisse, wie z.B. Müdigkeit unter Einnahme des Baldrianwurzel-Präparates. Als sekundärer Zielparameter zeigte auch die Cancer-related Fatigue (CRF) eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Placebo.

#### Neben- und Wechselwirkungen

Baldrianwurzel und Extrakte aus Baldrianwurzel sind gut verträglich. So konnte auch in der Studie von Barton et al. (2011) gegenüber der Placebokontrolle keine vermehrten Nebenwirkungen registriert werden [612].

Das Interaktionspotenzial von Baldrian-Präparaten scheint gering und ohne klinische Relevanz zu sein [615].

Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit sowie das Fahren oder Bedienen von Maschinen direkt nach der Einnahme und den ersten Stunden danach. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen, Durchfall und andere Magen-Darm-Beschwerden [612], [614].

#### Toxizität

Ethanolextrakte aus Baldrianwurzel haben bei Nagetieren in akuten Tests und bei wiederholter Dosierung eine geringe Toxizität gezeigt (Zeitraum von 4-8 Wochen) [614]. Es liegen Daten über die Toxizität von Baldrian beim Menschen vor [614]. Barton et al. (2011) berichteten in der Baldrianpulvergruppe über eine gesteigerte Aktivität der Alkaline-Phosphatase nach CTCAE ( $p = 0.049$ ) [612].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Baldrian wurde von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

### 7.19.3 Cimicifuga racemose (Traubensilberkerze)

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.57	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Cimicifuga racemosa auf die Senkung der Mortalität oder der krankheitsassoziierten Morbidität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Cimicifuga racemosa auf die Senkung der Mortalität oder Reduktion der krankheitsassoziierten Morbidität bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[616]</a> , <a href="#">[617]</a> , <a href="#">[618]</a> , <a href="#">[619]</a> , <a href="#">[620]</a> , <a href="#">[621]</a> , <a href="#">[622]</a> , <a href="#">[623]</a> , <a href="#">[624]</a> , <a href="#">[625]</a> , <a href="#">[626]</a> , <a href="#">[627]</a>	
	Konsens	

7.58	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Cimicifuga racemosa zur Senkung der therapieassoziierten Morbidität, nämlich menopausaler Symptome wie Hitzewallungen, bei Brustkrebspatientinnen vor. Der Einsatz von Cimicifuga racemosa kann zur Senkung von menopausalen Symptomen wie Hitzewallungen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	<a href="#">[616]</a> , <a href="#">[617]</a> , <a href="#">[618]</a> , <a href="#">[619]</a> , <a href="#">[620]</a> , <a href="#">[621]</a> , <a href="#">[622]</a> , <a href="#">[623]</a> , <a href="#">[624]</a> , <a href="#">[625]</a> , <a href="#">[626]</a> , <a href="#">[627]</a>	
	Starker Konsens	

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., Traubensilberkerze oder Actaea racemosa ist in zahlreichen europäischen Ländern als Medikament mit der Bezeichnung „well-established-use“ gegen klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche zugelassen.

Die Arzneimittel werden durch Extraktion mit Alkohol oder Isopropanol aus dem Wurzelstock gewonnen. Die Wirksamkeit kann nicht einem spezifischen Inhaltstoff zugeordnet werden. Isoliert wurden unter anderem Triterpenglykoside (Actein, Cimifugosid), nach deren Gehalt die Extrakte z. T. standardisiert wurden. Heutzutage gilt der Gesamtextrakt mit all seinen Inhaltsstoffen als der wirksame Bestandteil. Cimicifuga racemosa (CR) wird auf dem deutschen Markt sowohl als Nahrungsergänzungsmittel als auch als Arzneimittel vertrieben. Nur die Arzneimittel unterliegen den strengen Auflagen einer standardisierten Produktion mit Qualitätsnachweis sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweisen. Die als

Arzneimittel zugelassenen Zubereitungen haben ein Drogen-Extrakt-Verhältnis von 5-10:1 oder 4,5-8,5:1 (Auszugsmittel Ethanol) oder 6-11:1 (Auszugsmittel Isopropanol).

Senkung der Mortalität oder der krankheitsassoziierten Morbidität (zu Statement 7.57 & Empfehlung 7.58)

#### Menopausale Symptome - Hitzewallungen

Die Datenlage aus RCTs, ob Hitzewallungen bei Brustkrebspatientinnen additiv mit *Cimicifuga racemosa* (CR) effektiv behandelt werden können, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich.

Es liegt eine Systematische Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) vor [619], die drei RCTs mit insgesamt n = 353 Patientinnen aufführte. Eine Studie mit n = 136 Teilnehmerinnen vor der Menopause, in der über ein Jahr 40 mg standardisiert hergestelltes CR zusätzlich zu 20mg/Tag Tamoxifen gegeben wurde, zeigte eine deutliche Besserung der Symptomatik gegenüber der Kontrollgruppe, welche nur Tamoxifen einnahm. Von den Teilnehmerinnen hatten nach 12 Monaten 0% in der Tamoxifen-Gruppe vs. 46,7% in der Kombinations-Gruppe keine bzw. 73,9% vs. 24,4% noch starke Hitzewallungen [628]. Die beiden anderen RCTs zeigten nach ein- bzw. zweimonatiger Einnahme von CR keine Überlegenheit gegenüber Placebo bzgl. der Reduktion von Hitzewallungen bei prä- und postmenopausalen Teilnehmerinnen, die z.T. Tamoxifen oder kein Tamoxifen einnahmen (zwischen den Gruppen ausgeglichen oder stratifiziert) [629], [630]. Jedoch fand sich in einem der beiden RCTs trotz der kleinen Fallzahl und der im Vergleich zu FDA- und EMA-Vorgaben zu kurzen Studiendauer eine signifikant stärkere Reduktion von Schweißausbrüchen in der CR-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe [629]. Ein kürzlich veröffentlichtes RCT mit 85 LHRH-a behandelten Brustkrebspatientinnen zeigte signifikant weniger klimakterische Beschwerden bei den additiv mit CR behandelten Patientinnen im Vergleich zur nur mit LHRH-a behandelten Kontrollgruppe [631]. Ein aktueller systematischer Review schloss neben RCTs auch 4 Beobachtungsstudien an Brustkrebspatientinnen ein, bei denen unter der CR-Therapie signifikante Reduktionen klimakterischer Beschwerden bzw. der Frequenz und Schwere von Hitzewallungen sowie Schweißausbrüchen zu verzeichnen waren [632]. Die Autoren vermuteten, dass die im Vergleich zum RCT-Design in Beobachtungsstudien besseren Wirksamkeitsergebnisse u. a. auf der den Patientinnen gegebenen Möglichkeit der Anwendung höherer CR-Dosierungen beruhen könnten.

#### Vasomotorische Symptome

Die Einnahme und Wirksamkeit von CR bei nicht durch medikamentös induzierten vasomotorischen Symptomen ist durch Studien besser belegt. In der 2020 aktualisierten S3 Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ wurde die Wirksamkeit von CR bei Hitzewallungen in der Menopause untersucht und bewertet [617]. Die Empfehlung lautet, dass CR-Präparate bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden können. Empfehlungsgrad 0, LoE 1b. Ein systematischer Review klinischer Studien, der die publizierten Daten differenziert nach Extraktzubereitung analysierte, stellte fest, dass nur klinisch geprüfte und zugelassene CR-Arzneimittel, nicht jedoch andere CR-haltige Produkte, Evidenz für ihre Wirksamkeit erbracht haben [633].

In der Netzwerkmetaanalyse, die im November 2015 für die britische NICE-Leitlinie „Menopause – Clinical Guideline, Methods, Evidence and Recommendations“ durchgeführt worden ist, wurde ein signifikanter Therapieeffekt

von CR versus Placebo in der Reduktion von Hitzewallungen (MR 0.4; 95% KI 0.17-0.9) festgestellt (S. 94 und Appendix k, S. 241) [624], [625].

Im März 2018 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu CR herausgegeben [618]. In dem Report wurden alle verfügbaren in vitro, in vivo und klinischen Daten gesammelt und in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit begutachtet. Für die Wirksamkeit von CR bei Hitzewallungen bei Gesunden kommt die EMA zu dem Schluss, dass die Nutzen-Risiko Bewertung positiv ausfällt. Da mögliche Effekte auf hormonsensitives Gewebe nicht ausgeschlossen werden können, sollten Patienten mit Brustkrebs oder anderen hormonabhängigen Tumoren CR nicht ohne medizinischen Rat einnehmen (S. 67).

#### Neben- und Wechselwirkungen

Die Datenlage zur Sicherheit der Einnahme von CR bei vasomotorischen Problemen ist eindeutig und umfangreich. Allerdings beziehen sich diese Daten größtenteils auf gesunde Frauen in der Menopause, so dass die von der EMA geforderte ärztliche Überwachung bei einer möglichen Einnahme von CR nach Brustkrebs indiziert ist.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) werden 6 RCTs (eine Studie zu Brustkrebs) und vier Beobachtungsstudien mit 2.044 Patientinnen untersucht, in denen die Östrogen-Spiegel unter Einnahme von CR beobachtet wurden [619]. In den Prä-Post-Messungen ergaben sich keine Veränderungen. Zwischen Placebo und keine Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede. Die LH/FSH Werte wurden in drei Beobachtungsstudien und acht RCTs gemessen. Veränderungen oder signifikante Unterschiede ergaben sich nicht. In drei Beobachtungsstudien wurden die Brustdichte und in zwei Beobachtungsstudien und sieben RCTs die Endometriumdicke gemessen: Die CR- Einnahme führte nicht zu Veränderungen.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Borrelli und Ernst (2008) wurden 13 klinische Studien (zwei RCTs, eine Beobachtungsstudie zu Brustkrebs) und drei Postmarketing Studien mit insgesamt n = 4232 Patientinnen auf unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen und Interaktionen untersucht [616]. Sie ist das Update einer Übersichtsarbeit von Huntley und Ernst (2003) [621], und teilweise überschneiden sich Studien mit denen der Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) [619]. Die Schlussfolgerungen decken sich. Veränderungen des Brustgewebes oder der Endometriumdicke wurden nicht festgestellt. In 14 Studien wurden Laborparameter erhoben. Innerhalb einer RCT war HDL (High-density Lipoprotein) signifikant gestiegen und LDL (Low-density Lipoprotein) signifikant gesunken. Weitere Parameter blieben unverändert, so auch die Leberwerte, die in 5 der Studien kontrolliert worden waren. Geringgradige unerwünschte Ereignisse (gastrointestinal und muskuloskeletal) wurden in elf Studien aufgeführt. In den drei Postmarketing Studien wurden unerwünschte Ereignisse von 0%, 12% bzw. <2% berichtet. Zwei Studien zeigten eine mögliche Verstärkung der antiproliferativen Wirkung von Tamoxifen. Möglicherweise zeigt CR einen leichten inhibitorischen Effekt auf CYP3A4. Hier ist die Studienlage jedoch schwach und widersprüchlich. Die gute Verträglichkeit von CR, das Ausbleiben östrogenartiger Effekte und das Fehlen von Evidenz für hepatotoxische Effekte in klinischen Studien wurden auch durch einen systematischen Review von Beer und Neff (2013) festgestellt [633]. Diese führt eine Metaanalyse, 14 RCTs, 18 Beobachtungsstudien (davon sechs kontrolliert), drei Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie auf, in denen 13492 Patientinnen mit CR behandelt wurden. Die Studien überschneiden sich teilweise mit den von Borrelli und Ernst (2008) [616] und Fritz et al. (2014) [619] aufgeführten Arbeiten. Ein Update in Form

einer 2015 aktualisierten, systematischen Übersichtsarbeit, welche neuere klinische Studien (acht RCTs, zwei Beobachtungsstudien) einschloss, in denen 896 Patientinnen mit CR behandelt wurden, bestätigt die Ergebnisse von Beer und Neff (2013) in Bezug auf die Sicherheit von CR [634].

Eine in vitro Studie von 2011 deutet darauf hin, dass CR möglicherweise mit Tamoxifen interagiert (Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4) [622]. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass in vitro Studien mit Tamoxifen problematisch sind. Die Ergebnisse können nicht für einen Rückschluss im klinischen Bereich herangezogen werden. Klinisch sind in der jahrzehntelangen Anwendung von CR keine Interaktionen bekannt, was auch in der HMPC-Monographie festgehalten wird [635], [618]. In einer klinischen Interaktionsstudie waren zudem keine signifikanten Änderungen der Aktivität von CYP3A4/5 und keine klinisch relevanten Änderungen der Aktivität von CYP2D6 durch die hochdosierte Einnahme von CR feststellbar [636]. Eindeutige klinische Daten werden in der Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) [619] mit der großen deutschen Kohorte und retrospektiv erhobenen Daten zur Wirkung von CR + Tamoxifen berichtet [620]. 18861 Patientinnen mit Brustkrebs wurden im Durchschnitt 3,6 Jahre beobachtet. 1102 der Teilnehmerinnen nahmen CR (standardisierte Herstellung) ein. 35,8% der CR-Nutzer und 24% der Nicht-CR-Nutzer nahmen zudem Tamoxifen. Die Assoziation zwischen Tamoxifen- und CR-Einnahme war signifikant (OR 1.76,  $p < 0.001$ ). 14% der Nicht-CR-Nutzer entwickelte zwei Jahre nach Erstdiagnose ein Rezidiv, in der CR-Gruppe erst nach 6,5 Jahren. Adjustiert für Alter und Tamoxifen-Nutzung nahm das Rezidivrisiko für die Nutzer von CR um 25% ab (HR 0.75 95% KI 0.63-0.90,  $p = 0.002$ ). Die Daten dieser retrospektiven Beobachtungsstudie sprechen dafür, dass CR die Wirkung von Tamoxifen nicht negativ beeinflusst. Die zusätzliche Einnahme von CR senkt möglicherweise sogar das Rezidiv-Risiko.

Eine Metaanalyse von Naser et al. (2011) untersuchte eine mögliche Hepatotoxizität von CR [623]. Fünf RCTs (zwei Überschneidungen mit Borelli und Ernst, 2008 [616] s.o.) mit  $N = 1020$  Patientinnen wurden ausgewertet, welche täglich 40-128mg CR über 3-6 Monate eingenommen hatten. Zwischen den Test- und Kontrollgruppen und den Studiendesign gab es keine signifikanten Unterschiede. Der Gesamt-Effekt betrug  $0,055 \pm 0,062$  ( $p = 0.37$ ) für Aspartat-Aminotransferase und  $0.063 \pm 0.062$  ( $p = 0.31$ ) für Alanin-Aminotransferase. Somit konnte keine Evidenz für eine Hepatotoxizität festgestellt werden. Eine weitere Analyse aus dem Jahr 2010 untersuchte 69 Fälle von angeblicher Leberschädigung durch CR (elf Fallberichte und 58 Meldungen in nationalen Datenbanken) [627]. Die Qualität der Berichte erwies sich als so schlecht, dass kaum Rückschlüsse auf eine eventuelle Hepatotoxizität zulässig waren. Zudem lagen in sämtlichen Fällen weitere Störfaktoren (z. B. Alkoholkonsum, Komedikation und Komorbidität, fehlende zeitliche Assoziation zur CR-Einnahme, alternative Diagnosen, etc.) vor. Die Auswertung der Fälle mittels eines leberspezifischen Algorithmus ergab keine Hinweise auf einen sicheren Kausalzusammenhang zwischen der CR-Einnahme und Hepatotoxizität.

Eine in vitro Studie untersuchte, ob CR der Östrogen mit dem Rezeptor-alpha ( $ER\alpha$ ) interagiert [626]. CR führte konzentrationsabhängig zu einer Downregulation von  $ER\alpha$  und den Progesteronrezeptoren und zu einer Abnahme der Lebensfähigkeit von T47D-Brustkrebszellen. Die Autoren folgerten, dass CR dazu beitragen könnte, das Fortschreiten und sogar die Entstehung von Brustkrebs zu verhindern. Der aktuelle systematische Review von Ruan et al. (2019) führt neben klinischen auch weitere experimentelle Daten auf [632]. In drei Studien an CR behandelten,  $ER\alpha$ -positiven MCF-7-Brustkrebszellen konnte keine vermehrte Proliferation festgestellt werden.

Stattdessen wurde in vier Studien eine dosisabhängige MCF-7-Zellproliferationshemmung und in einer der Studien zudem eine Verstärkung der antineoplastischen Effekte von Tamoxifen durch CR dokumentiert. Die durch CR verursachten antiproliferativen Effekte an MCF-7- (und MDA-MB 231-) Brustkrebszellen erwiesen sich in einer weiteren Untersuchung als Folge von Caspase-Aktivierung und Apoptoseinduktion. CR beeinflusste im transgenen MMTV-neu-Maustumormodell nicht das Wachstum von Brusttumoren und führte nicht zur neu-Hochregulation, es wurde jedoch eine bisher nicht reproduzierte Häufung von Lungenmetastasen im transgenen MMTV-neu-Maustumormodell festgestellt. Aufgrund des viralen Promotors und der Entwicklung von Lungenmetastasen vor dem Auftreten von Primärtumoren sowie des Studiendesigns (fast lebenslange Behandlung mit weit oberhalb der beim Menschen eingesetzten Dosierung) ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Brustkrebspatientinnen fraglich. Ganz im Gegenteil hemmte CR die Proliferation von HER2-überexprimierenden humanen MDA-MB435-Zellen. Zudem leitete das CR-Triterpenglycosid Actein die Apoptose von HER2 transfizierten MCF-7-Brustkrebszellen ein. Die Invasivität von ER-negativen, hochinvasiven MDA-MB 231-Brustkrebszellen wurde in einer weiteren Untersuchung durch CR gehemmt. Vier in-vivo-Studien am ER-positiven DMBA-Rattenmodell für Brustkrebs ergaben keine Stimulation des Tumorwachstums durch CR. In einer der Studien zeigte sich stattdessen ein Trend zu reduziertem Tumorwachstum. Sofern die CR-Anwendung schon vor der Pubertät begonnen wurde, konnte eine Verzögerung des Tumorwachstums sowie ein signifikant längeres Überleben festgestellt werden. Die additive Gabe von CR zu Tamoxifen erhöhte den Anteil tumorfreier Ratten von 20 auf 50% und reduzierte die individuelle Tumorlast um 50%. Im Brustgewebe gesunder Frauen inhibierte CR die Steroid-Sulfatase, welche für die lokale Produktion von Estron und Estradiol verantwortlich ist. Reporter-gen-Untersuchungen zeigten direkte anti-östrogene Effekte durch CR auf. Klinisch zeigte sich in einer Fall-Kontroll-Studie (n = 9903) eine Assoziation zwischen der Einnahme von CR mit einem reduzierten Brustkrebsrisiko, welche unabhängig vom Hormonrezeptorstatus war [\[637\]](#).

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu *Cimicifuga racemosa* wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

### 7.19.4 *Boswellia serrata*

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.59	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad	Es liegen Daten aus einer RCT zur Wirksamkeit von <i>Boswellia serrata</i> auf zerebrale Hirnödeme bei Patienten mit Hirntumoren unter Strahlentherapie vor. <i>Boswellia serrata</i> kann ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie mit dem Ziel der Verminderung des zerebralen Ödems bei Patienten mit Hirntumoren erwogen werden.	
Level of Evidence	[638]	
	<b>2b</b>	
	Starker Konsens	

7.60	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von topisch appliziertem <i>Boswellia serrata</i> Extrakt bei Patienten mit strahleninduzierter Dermatitis vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen <i>Boswellia serrata</i> in der Prophylaxe oder Behandlung einer Strahlentherapie-induzierten Dermatitis gegeben werden.	
	<b>2b</b>	
	Starker Konsens	

*Boswellia* ist eine Pflanzengattung der Familie der Balsambaumgewächse (Burseraceae). Die Arten der Gattung *Boswellia* wachsen als Bäume in Indien, Nordafrika und dem Nahen Osten [639]. Das gummiartige Exsudat oder Harz dieser Bäume, das durch Abschälen oder Einritzen der Rinde gewonnen wird, ist allgemein als Weihrauch bekannt. Während bei kirchlichen Bräuchen oft das Harz des Afrikanischen Weihrauchs (*Boswellia carterii*) verbrannt wird, findet medizinisch vor allem der Indische Weihrauch (*Boswellia serrata* Roxb., engl. Indian frankincense) Gebrauch. Indischer Weihrauch (auch als *Olibanum indicum* oder *Salai Guggal* bezeichnet) wird im Rahmen ayurvedischer Therapien zur Behandlung von Arthritis, Colitis ulcerosa, Husten, Wundheilung und Asthma eingesetzt. Zu möglichen Verwendungszwecken von Weihrauch in der westlichen Medizin zählen Arthritis, Asthma, Colitis, und Entzündungen. Weitere mögliche Verwendungszwecke sind der begleitende in der Krebstherapie und der Einsatz zur Reduzierung strahleninduzierter Begleiterscheinungen [640]. Der Hauptbestandteil dieser Harze ist Boswelliasäure, ein 5-Lipoxygenase-Hemmer mit entzündungshemmender und antiarthritischer Wirkung



[641], [642], [643]. Boswelliasäure zeigte zytotoxische Eigenschaften [644], [645], [646], [647], und verhinderte die intestinale Tumorgenese in einem Mausmodell [648]. Andere Tierstudien deuten darauf hin, dass Boswellia die kognitive Beeinträchtigung und Insulinresistenz verbessern könnte [649]. Es hat sich gezeigt, dass das ätherische Öl von Boswellia antimikrobielle Aktivitäten hat [650]. Kleine Studien haben positive Wirkungen von Boswellia bei Bronchialasthma, Colitis ulcerosa, leichtem Reizdarmsyndrom und osteo-muskulären Schmerzen gezeigt [651], [652], [653], [654]. Ein angereicherter Extrakt aus Boswelliasäure wurde bei Patienten mit Osteoarthritis als nützlich eingestuft [655]. Für die klinische Empfehlung dieser Indikationen sind jedoch größere, gut konzipierte klinische Studien erforderlich. Andere vorläufige Daten deuten darauf hin, dass Boswellia bei Patienten mit Hirntumoren nach einer Strahlentherapie das Hirnödem wirksam reduzieren könnte und bei Patienten mit primärem Glioblastoma multiforme das durch die Radiochemotherapie induzierte Hirnödem reduzieren könnte [656], [638]. Eine Creme auf Boswelliabasis erwies sich bei Brustkrebspatientinnen bei der Prävention von Hautschäden durch Strahlentherapie als nützlich [657].

Andere Daten deuten darauf hin, dass eine Kombination von Boswelliasäure, Betain und Myo-Inositol-Behandlung dazu beitragen könnte, die Dichte des Brustdrüsengewebes, ein Risikofaktor für Brustkrebs, zu reduzieren [658]. Obwohl Boswellia in vielen Eigenschaften ähnlich ist, sollte sie nicht mit Guggul oder Myrrhe verwechselt werden [640].

Es wird angenommen, dass Boswelliasäure zu den meisten pharmakologischen Aktivitäten des Harzes beiträgt. In vitro- und Tierstudien zeigten, dass die entzündungshemmende Wirkung über die Hemmung der 5-Lipoxygenase [642], [643], und der Cyclooxygenase-1 [659], erfolgt. Sie hemmt auch die Signalübertragung des nukleären Transkriptionsfaktors KappaB (NF-KappaB), wodurch die Produktion des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF-alpha), deutlich verringert wird [660]. Im Gegensatz zu anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) zeigte Boswelliasäure jedoch keine analgetische oder fiebersenkende Wirkung [661].

Forschungen zu zytotoxischen Effekten von Boswelliasäure weisen zudem darauf hin, dass sie die Expression von p21 über einen p53-unabhängigen Weg induziert und Apoptose in Gliom- und Leukämie-Zelllinien verursacht [645], [646], [647]. Ein Boswelliaextrakt induzierte Apoptose in einer Gebärmutterhals-krebs-Zelllinie durch Induktion von Stress im endoplasmatischen Retikulum [662]. Zu weiteren apoptotischen Mechanismen gehören die frühe Erzeugung von Stickstoffmonoxid und reaktiven Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikale), die die zeitabhängige Expression von p53/p21/PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) hochregulierten, die Hemmung der mikrosomalen Prostaglandin-E-Synthase-1 (mPGES-1) sowie die Senkung der Prostaglandin (PGE2)-Spiegel und ihrer nachgeschalteten Effektorproteine [663], [664].

Ein halbsynthetisches Boswelliasäure-Analogon, 3-Alpha-Butyryloxy-beta-Boswelliasäure, zeigte eine signifikante Wachstumshemmung in den Tumormodellen Ehrlich Ascitic Tumor (EAT), Ehrlich Ascitic Carcinoma (EAC) und Sarkoma-180 durch NF-KappaB-Deregulation und Induktion der Poly (ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Spaltung [665]. Acetyl-Boswelliasäuren hemmten Topoisomerasen, indem sie mit der DNA um Bindungsstellen konkurrierten [666]. Acetyl-11-Keto-beta-Boswelliasäure (AKBA) hemmte das Wachstum des menschlichen Prostata Tumors durch Hemmung der VEGFR2-induzierten Angiogenese [667]. In vitro kann die antithrombozytäre Wirkung

von *Boswellia*-Gummiharz-Extrakten auf die Hemmung der Gerinnungsfaktoren Xa und XIa zurückgeführt werden [668].

Im Allgemeinen ist *Boswellia* gut verträglich, toxische Wirkungen sind nicht beschrieben [640]. Weihrauch-Trockenextrakt liegt in Deutschland sowohl als Nahrungsergänzungsmittel, als auch als Arzneistoff vor [669].

#### Morbidität

Zwei RCTs wurden in die Recherche eingeschlossen [638], [657]. In einer deutschen RCT wurde die Wirkung von *Boswellia serrata* H15 Trockenextrakt auf Gehirnödeme bei Patienten mit Gehirntumor getestet [638]. In einer anderen RCT aus Italien wurde die Wirkung einer boswelliahaltigen Creme auf strahleninduzierte Hautreaktionen getestet [657].

#### Zerebrale Ödeme (zu Statement 7.59)

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 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-Phytotherapeutikums zu überdecken. Am Ende der Strahlentherapie 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 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.

#### Strahleninduzierte Dermatitis (zu Statement 7.60)

Togni et al. (2015) untersuchten die Wirksamkeit einer kommerziellen boswelliahaltigen Creme (Bosexil®, *Boswellia serrata*) bei Frauen (n = 114) mit strahleninduzierten Hautveränderungen [657]. Frauen, die sich einer adjuvanten Strahlentherapie nach einer Operation des Mammakarzinoms unterzogen, wurden randomisiert einer von zwei Gruppen zugeordnet. Die Patientinnen erhielten entweder eine Basiscreme (n = 59, Inhaltsstoffe nicht angegeben) oder eine boswelliahaltige Creme (Bosexil®, ≥25% Boswelliasäuren von *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.). Beide Gruppen sollten die Cremes zweimal täglich, direkt nach der Strahlentherapie und am Abend, bzw. an therapiefreien Tagen morgens und abends, anwenden. Da die Creme den weihrauchtypischen Geruch aufwies, ist die Verblindung fraglich. Von den Frauen, die *Boswellia* erhielten, wurden die Erytheme subjektiv als eher leicht oder moderat eingestuft, in der Placebogruppe hingegen berichteten mehr Frauen von intensiven Erythemen. In der Verumgruppe benötigten weniger Frauen eine Hydrokortisoncreme (Kontrollgruppe 63,0 % vs. Verumgruppe 25,0 %, p < 0.001). Interessenkonflikte

bestanden möglicherweise bei zwei Autoren, die Angestellte des Herstellers von Bosexil® (Indena SpA) waren.

#### Neben- und Wechselwirkungen

Produkte aus den Harzen der *Boswellia serrata* Pflanze werden im Allgemeinen gut vertragen. Allergische Kontaktdermatitis wurde nach Anwendung einer topischen Creme mit einem Extrakt aus *Boswellia serrata* berichtet. Ein 17-jähriges Mädchen mit Zöliakie entwickelte nach übermäßiger Einnahme von Olibanum (Weihrauch) einen gastrischen Bezoar (Fremdkörper im Magen-Darm-Trakt, der aus einem Konvolut verschluckter, unverdaubarer Materialien besteht). Ihre Symptome, darunter epigastrische Schmerzen und Erbrechen, lösten sich auf, nachdem der Bezoar operativ entfernt worden war. Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom, die mit Casperome® (*Boswellia serrata*) supplementiert wurden, war eine leichte Verstopfung die einzige unerwünschte Nebenwirkung, die festgestellt wurde [640].

Es liegen keine Befunde zur Unbedenklichkeit bei Schwangeren und Stillenden vor [562].

Im Hinblick auf Wechselwirkungen kann *Boswellia* die Aktivität des OATP1B3- und MRP2-Transporters modulieren, die Aktivität des P-Glycoproteins sowie die Aggregation von Blutplättchen hemmen [640]. Sowohl 11-Keto-beta-Boswelliasäure (KBA) als auch 3-Acetyl-11-Keto-beta-Boswelliasäure (AKBA) modulierten die Aktivität von OATP1B3 in vitro [671]. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt. *Boswellia*-Extrakt und Keto-Boswelliasäuren hemmten die Aktivität von P-Glykoprotein in vitro und können den durch dieses Protein vermittelten Medikamententransport beeinflussen [672]. Die klinische Bedeutung ist noch nicht geklärt. Es besteht die Möglichkeit, dass *Boswellia*-Extrakt die Thrombozytenaggregation hemmen und in Verbindung mit diesen Medikamenten das Blutungsrisiko erhöhen könnte [668]. Die klinische Bedeutung muss noch bestimmt werden.

Die European Medicines Agency - Committee on Herbal Medicinal Products (HPMC) hat keine Monographie zur *Boswellia serrata* veröffentlicht.

In der Studie von Kirste et al. (2011) wurde bei zwei Patienten eine leichte Diarrhöe unter *Boswellia serrata* Trockenextrakt festgestellt [638]. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wie Juckreiz, Brennen und epidermale Veränderungen bei topischer Applikation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der *Boswellia*- und Placebobehandlung gezeigt werden [657].

#### Toxizität:

Es sind keine toxischen Ereignisse bei der Verwendung von Weihrauch (*Boswellia serrata*) beschrieben.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu *Boswellia* wurde von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

### 7.19.5 Ginkgo

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.61	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zum Einsatz von Ginkgo biloba zur Vorbeugung von Zytostatika-bedingten, kognitiven Beeinträchtigungen bei Frauen mit Brustkrebs vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen Ginkgo biloba bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[673]	
	Starker Konsens	

*Ginkgo biloba L. folium* (Ginkgoblätter) sind die Blätter der Ginkgopflanze (Ginkgo biloba, Ginkgoaceae). Sie ist eine der ältesten lebenden Baumarten und wird weltweit wegen ihrer medizinischen Eigenschaften und ihres ästhetischen Wertes angebaut. Der Begriff „biloba“ deutet auf die Form der Blätter hin, die zweigeteilt sind (lat. biloba = zweilappig). In ihrer traditionellen Verwendung werden die Blätter der Ginkgopflanze getrocknet und für den oralen Verzehr pulverisiert. Die Samen und Blätter werden in der traditionellen chinesischen Medizin zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, Durchblutungsstörungen, sexuellen Funktionsstörungen sowie Hörverlust verwendet. Die selbstständige, wissenschaftliche Sachverständigenkommission für pflanzliche Arzneimittel des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) und des heutigen Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland (Kommission E) kennzeichnet den Trockenextrakt aus Ginkgoblättern mit einem Droge-Extrakt-Verhältnis von 35-67:1 sowie einem Gehalt von 22 bis 27 % Flavonglykosiden und 5 bis 7 % Terpenlactonen [674], [640].

Der Ginkgo biloba Extrakt EGb761 ist ein standardisiertes Präparat, das in Europa seit Ende der 70er-Jahre kommerziell erhältlich ist. EGb761 hat vasoregulatorische Eigenschaften [675], [676]. Eine verbesserte Durchblutung resultiert vor allem aus der Erhöhung der Erythrocytenflexibilität und damit Senkung der Blutviskosität [677], [678], [679].

Ginkgo biloba interagiert mit mehreren Cytochrom-P450-Enzymen. Die Vorbehandlung mit Ginkgo biloba Extrakt induziert die Expression von CYP3A-Proteinen und mRNA und erhöht die CYP3A-Aktivität [680]. Ginkgo biloba hemmt auch die katalytische Aktivität von CYP2B6 und somit die Bupropion-Hydroxylierung durch Cytochrom-P450 2B6 [681]. Bupropion gehört zur Gruppe der Amphetamine und wird als Arzneistoff zur Behandlung von Depressivität und zur Raucherentwöhnung eingesetzt. In den entsprechenden Studien wurden unterschiedliche Extrakte eingesetzt, sodass die Übertragbarkeit der Beobachtungen auf den in Arzneimitteln verwendeten Extrakt EGb 61 nicht angenommen werden kann. Zum Teil wurden auch wesentlich höhere Dosen verwendet, als im Blut bei therapeutischen Dosen erreichbar sind. Einem Review

zufolge sind bei monographiekonformem Ginkgo-Extrakt keine relevanten Interaktionen über Cytochrom P450 zu erwarten [682].

Ginkgo biloba könnte über die Hemmung der Interleukin-6-Aktivierung eine Rolle bei der Verminderung der endothelialen Entzündung, induziert durch hohen Glukosegehalt, spielen [683]. Die wiederholte Einnahme von Ginkgo biloba führte zu einer gesteigerten Zellproliferation und Neuroblastendifferenzierung [684]. In Ginkgo-Extrakten vorhandene Flavonoide hemmten die Östrogenbiosynthese durch Aromatase-Hemmung, verminderten die CYP19-mRNA und induzierten eine Transkriptionsunterdrückung [685]. In einer weiteren Untersuchung derselben Autoren wurden antitumorigene Effekte von EGB 761 in einem in vitro-Modell an MCF-7-Zellen sowie in einem in vivo-Modell an mit MCF-Zellen xenotransplantierten Mäusen untersucht. EGB 761 reduzierte die Tumorgroße und die Expression von CYP19 [686].

Die chemopräventiven Eigenschaften von Bilobalid, einem Terpen-Trilacton, könnten auf Veränderungen der kryptalen Zellproliferation und der medikamenten-metabolisierenden Enzymaktivitäten zurückzuführen sein [687]. Die aus dem Exocarp der Früchte von Ginkgo biloba isolierten Polysaccharide beeinflussten die Expression von c-myc-, bcl-2- und c-fos-Genen, die die Zellproliferation hemmen und Apoptose und Differenzierung menschlicher Magentumorzellen induzieren können [688]. Die klinische Relevanz ist zu hinterfragen, weil Arzneimittel mit Ginkgoextrakten in Deutschland aus den Blättern, nicht aus den Früchten, gewonnen werden.

Der Schwerpunkt von Ginkgo biloba liegt heute bei der Behandlung der Demenz. Ginkgo-Arzneimittel sollen ähnlich den Acetylcholinesterase-Hemmer (CHE-Hemmer) für einen gewissen Zeitraum die kognitive Leistungsfähigkeit steigern können. Cholinesterasehemmer sind von der Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft als Mittel der ersten Wahl definiert. In der aktuellen internationalen Leitlinie der *World Federation of Societas of Biological Diseases* werden Ginkgo-Arzneimittel als gleichwertig effektiv zu CHE-Hemmern und Memantin und dabei als verträglicher eingestuft [689]. In deutschsprachigen Leitlinien finden sich Empfehlungen zur Anwendung von Ginkgo-Spezialextrakten bei Demenzen (deutsche S3-Leitlinie 2016), vaskulären Demenzen (deutsche S1-Leitlinie 2016), bei leichten bis mittleren Alzheimer-Demenzen (österreichisches Konsensus-Statement 2014) [690], sowie behavioralen und psychologischen Symptomen der Demenz (BPSD) (Schweiz 2014) [691].

In vitro zeigen Ginkgoextrakte chemopräventive, krebsbekämpfende und zytotoxische Wirkungen. Obwohl sie zur Verbesserung des Gedächtnisses verwendet werden, zeigen einige klinische Studien einschließlich der großen Ginkgo Evaluation of Memory (GEM)-Studie, dass eine Supplementation mit Ginkgo die kognitive Leistung nicht verbessert sowie Alzheimer-Krankheit oder Demenz nicht verhindert [692], [693], [694], [695], [696]. Dies hatte zum Teil allerdings auch methodische Gründe: zum Beispiel war in der Studie von Vellas et al. (2012) von einem statistisch gleichbleibenden Risiko ausgegangen worden, während tatsächlich das Demenzrisiko mit der Zeit anstieg und somit die statistische Auswertung negativ beeinflusste [696]. Bei retrospektiver Anwendung eines adäquaten Tests zeigte sich ein Effekt, wenn man von letzterem ausgeht [697]. Die GEM-Studie war methodisch nicht geeignet, um Verbesserungen der kognitiven Leistung zu untersuchen [694]. Es kamen nur Tests zum Einsatz, mit denen das Vorliegen einer Demenz angezeigt werden konnte, die aber nicht sensitiv genug waren, um eine Verbesserung kognitiver Befunde bei Gesunden oder bei Patienten mit MCI zu erfassen. Auch war es wegen fehlender Verschlechterung der Placebogruppe

nicht möglich, eine Verzögerung des kognitiven Abbaus zu erkennen. Bei der Studie von Solomon et al. (2002) ist die Verblindung zu hinterfragen [695].

Positive Effekte bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen bzw. Demenz konnten in neueren Studien bestätigt werden [698], [699], [700], [701], [702], [703]. Ebenfalls klinisch belegt wurde eine Gleichwertigkeit mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil [704]. Uneinheitliche Befunde bezüglich kognitiver Verbesserungen bei Gesunden hängen von der Sensitivität der angewandten Tests ab [701], [705]. Die Reviews von Birks und Evans (2009) [706] sowie Butler et al. (2018) [707], sprechen zwar Ginkgo die Wirksamkeit bei normaler Kognition oder leichten kognitiven Beeinträchtigungen ab, diese Reviews sind aber weder aktuell, noch bei detaillierter Betrachtung, methodisch fundiert.

Obwohl zwei Studien auf einen potenziellen Nutzen von Ginkgo bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall hindeuten [708], [709], wurde in einer Studie mit älteren Erwachsenen unter Einnahme einer nicht als Arzneimittel charakterisierten Zubereitung einer US-amerikanischen Ginkgo-Zubereitung eine erhöhte Schlaganfallinzidenz in der Ginkgo biloba Gruppe im Vergleich zu einem Placebo festgestellt [693]. Große Studien und Metaanalysen ergaben für den arzneilichen Ginkgo-Extrakt EGb 761 kein Signal für ein derartiges Risiko.

Darüber hinaus konnte in der großen GEM-Studie kein Nutzen von Ginkgo biloba für die Inzidenz oder Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen festgestellt werden [710]. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Ginkgo biloba möglicherweise keinen entscheidenden Vorteil bei der Behandlung des Tinnitus liefert [711], [712]. Allerdings war das Ginkgo-Produkt in der Studie von Han et al. (2012) nach monographierten Standards unterdosiert, die Behandlungsdauer war kürzer als empfohlen, und die Sedierung mittels Clonazepam kann nicht als adäquate Vergleichsbehandlung betrachtet werden [711].

Studien zur Verwendung von Ginkgo biloba bei ADHS bei Kindern und bei der Höhenkrankheit ergaben inhomogene Ergebnisse [640]. Vorläufige epidemiologische und biologische Daten deuten darauf hin, dass Ginkgo das Risiko für Eierstockkrebs verringern könnte [713]. Oral verabreichte Kapseln von Ginkgo-Exocarp-Polysacchariden reduzierten die Tumorfläche in einer kleinen Studie an Patienten mit Magenkrebs [688]. Eine injizierbare Form eines Ginkgoextraktes und 5-Fluoruracil, die Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom verabreicht wurde, zeigte einen Nutzen der Kombinations-Therapie [714]. Sekundäre Outcome-Daten aus der oben erwähnten GEM-Studie unterstützen jedoch nicht die Verwendung von Ginkgo biloba zur Senkung des Krebsrisikos. Auch bei der Prävention chemotherapie-assoziiertes, kognitiver Funktionsstörungen bei Brustkrebspatientinnen zeigte sich Ginkgo biloba unwirksam [673], [715]. Interessanterweise zeigten hohe Dosen eines nicht-monographiekonformen Ginkgoextraktes hepatokarzinogene Wirkungen in einem Mausmodell [716], [717]. Die Rate an hepatozellulären Karzinomen dürfte für Nager spezifisch sein und lag im Rahmen dessen, was aus mit Maisöl ernährten Kontrollgruppen bereits früher berichtet wurde. In großen Studien und Metaanalysen von Studien mit EGb 761 wurden Leberkarzinome im Vergleich zu Placebo nicht vermehrt beobachtet.

Zu möglichen Indikationen für Ginkgo biloba in der westlichen Medizin zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Demenz und Gedächtnisstörungen sowie Tinnitus [640].



Die World Health Organization International Agency for Research on Cancer hat Ginkgo biloba, auf Grundlage der bereits genannten Untersuchungen an Mäusen, als krebserzeugend der Stufe 2B (möglicherweise krebserregend für den Menschen) eingestuft [718]. Weil der verwendete Extrakt nicht dem in Europa monographierten Standard entsprach, wurde diese Untersuchung nicht in die Monographie der EMA zu Ginkgo biloba aufgenommen.

In dieser Monografie finden sich ausführliche Informationen aus präklinischen Studien über die Toxizität von Ginkgo biloba [719]. Es zeigte sich hier in Versuchen an Mäusen über sechs Monate keinerlei Toxizität sowie lediglich eine leichte Toxizität in Untersuchungen an Hunden in der höchsten Dosierung (400mg/kg) über die Dauer von sechs Monaten. Adäquate Untersuchungen von Ginkgo biloba Trockenextrakt in Bezug auf die Genotoxizität und Kanzerogenität sind laut diesem Bericht nicht verfügbar. Zu den Kontraindikationen von Ginkgo biloba zählen Überempfindlichkeiten gegen diese Substanz sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Adäquate Studien und Untersuchungen zur Beeinträchtigung der Fertilität liegen nicht vor, von einer Verwendung von Ginkgo biloba wird daher bei Kinderwunsch eher abgeraten. Präparate, die Ginkgo biloba enthalten, können die Blutungsneigung steigern. Patienten mit erhöhter Blutungsneigung, antikoagulativer Therapie oder unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern sollten Ginkgo biloba nur nach Rücksprache mit einem Arzt einnehmen. Präparate, die Ginkgo biloba enthalten, sollen daher drei bis vier Tage vor operativen Eingriffen abgesetzt werden. Bei Epilepsiepatienten kann ein Anfallsgeschehen, ausgelöst durch Ginkgo biloba, nicht ausgeschlossen werden. Für EGb 761 konnte in einer kontrollierten Studie keine Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin (Vitamin-K-Antagonist) gefunden werden, auch war keine Dosisanpassung unter Behandlung mit EGb 761 notwendig [720]. Ebenso wenig war bei gleichzeitiger Gabe mit Acetylsalicylsäure (ASS) eine Verstärkung der plättchenaggregationshemmenden Wirkung von ASS festzustellen [721].

Typische Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen sein. Eine Überdosierung mit Ginkgo biloba ist nicht bekannt. Die empfohlene Einzeldosis von Ginkgo biloba L., folium für Erwachsene beträgt 120-240 mg bei einer Tagesdosis von 240 mg, eine relevante Indikation zur Einnahme von Ginkgo biloba für Kinder und Jugendliche besteht nicht.

#### Wirksamkeit:

Aus der Literaturrecherche konnten drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie eine Übersichtsarbeit über Toxizität eingeschlossen werden. Alle drei RCTs testeten die Wirkung von Ginkgo biloba Extrakt (EGb761) in Kapselform [673], [722], [723]. Aufgrund der Heterogenität der untersuchten Patienten und Endpunkte ist jedoch eine Gesamtzusammenfassung hier nicht zweckmäßig und die Ergebnisse der Studien werden im Folgenden einzeln dargestellt.

#### Zytostatika-bedingte, kognitive Beeinträchtigungen (zu Statement 7.61)

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie testeten Barton et al. (2013) die Wirkung von Ginkgo Extrakt (GBE) auf den Rückgang der kognitiven Funktionen bei Frauen (n = 166), die eine adjuvante Chemotherapie bei Brustkrebs erhielten [673]. Die Frauen wurden randomisiert, um Kapseln mit Ginkgo biloba Extrakt in einer Dosis von 120 mg pro Tag oder ein Placebo zu erhalten. Die Frauen begannen mit der Einnahme von GBE bzw. dem Placebo vor ihrem zweiten Chemotherapiezyklus und nahmen die



Kapseln bis einen Monat nach Beendigung ihrer Chemotherapiebehandlung weiter ein. Die Forscher verglichen durch objektive sowie subjektive Messungen Veränderungen des kognitiven Abbaus. Zeitpunkte der Messung waren Baseline (d.h. vor dem ersten oder zweiten Chemotherapiezyklus), während und nach der Chemotherapiebehandlung (ca. einen Monat danach sowie nach 6, 12 und 24 Monaten). Die Forscher fanden zu keinem Zeitpunkt, sowohl objektiv als auch subjektiv, einen Unterschied im kognitiven Rückgang sowie keine Unterschiede in der Toxizität (NCI CTCAE-v2; National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 2.0) zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. Die GBE-Kapseln wurden in der verabreichten Dosis gut vertragen. Die Einnahme von GBE konnte dem Auftreten von Übelkeit in der Interventionsgruppe, im Vergleich zur Placebogruppe, entgegenwirken.

#### Genotoxische Schäden durch Radiojodtherapie

Aufgrund der vorliegenden Datenlage konnte keine Empfehlung formuliert werden. Die Ergebnisse werden im Hintergrundtext erläutert.

In einer doppel-blind randomisierten, placebokontrollierten Studie untersuchten Dardano et al. (2012) die Wirkung von Ginkgo biloba Extrakt (GBE) - Kapseln in Bezug auf genotoxische Schäden durch Radiojodtherapie [722]. Die Radiojodtherapie ( $^{131}\text{I}$ ) wird in der Regel bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkrebs (DTC) durchgeführt. Obwohl  $^{131}\text{I}$  im Allgemeinen als sicher gilt, sind genotoxische Schäden sowohl in vivo als auch in vitro beschrieben. Dazu gehören Mikronuklei (MN) in peripheren Blutlymphozyten und Plasmafaktoren mit chromosomenschädigenden Eigenschaften, so genannte "klastogene" Faktoren (CFs). Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von GBE auf den zeitlichen Verlauf des Auftretens von CFs im Plasma und MN in Lymphozyten nach  $^{131}\text{I}$ -Therapie bei DTC zu untersuchen. Dreiundzwanzig Patienten (Medianalter 42 Jahre, Bereich 18-73 J.) mit DTC, die eine  $^{131}\text{I}$ -Aktivität (3,7 GBq) zur Ablation von Schilddrüsenresten erhielten, wurden randomisiert und doppelblind mit GBE (120 mg/Tag; n = 10) oder Placebo (n = 13) für einen Monat behandelt. Nach der  $^{131}\text{I}$ -Therapie wurden in verschiedenen Abständen (von der Baseline bis 90 Tage danach) Blutproben entnommen. Die Häufigkeit von MN in Blutlymphozyten und die CFs im Plasma wurden bestimmt. Die MN in Blutlymphozyten stiegen nach  $^{131}\text{I}$ -Behandlung in der Placebogruppe signifikant an, erreichten am 7. Tag ihren Höhepunkt ( $p = 0.002$ ) und gingen danach langsam zurück. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit äquivalenter Primärtherapie, die sowohl vor als auch nach der  $^{131}\text{I}$ -Behandlung mit GBE behandelt wurden, kein signifikanter Anstieg des MN-Spiegels in den Blutlymphozyten beobachtet. Darüber hinaus zeigte nur die Placebogruppe einen signifikanten, progressiven Anstieg der CFs-Aktivität. Diese erreichte ihren Höhepunkt am 14. Tag ( $p = 0.003$  vs. Ausgangswert) und wurde noch bei der letzten Plasmaprobe festgestellt. Die Unterschiede in der Veränderung der MN in Lymphozyten und CF-Aktivität zwischen der Placebo- und der Verum-Gruppe waren signifikant ( $p < 0.01$  bzw.  $p < 0.05$ , jeweils). Die Schilddrüsenfunktionstests, einschließlich der Serumwerte von Thyreoglobulin (Tg) und Anti-Tg-Antikörpern waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Es wurden keine Nebenwirkungen von GBE bei den untersuchten Patienten beobachtet. Weitere Studien mit größeren Patientenkohorten sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

#### Cisplatinbedingte Ototoxizität

Aufgrund der vorliegenden Datenlage konnte keine Empfehlung formuliert werden. Der Einsatz von Ginkgo zur Prävention von cisplatinbedingter Ototoxizität ist in der westlichen Medizin untypisch. Die Ergebnisse werden im Hintergrundtext erläutert.

Die prospektive, randomisierte und doppelt verblindete Studie von Dias et al. (2015) wurde an Patienten (n = 15; 24-69 J.) mit vorbestehender Cisplatinbehandlung durchgeführt [723]. Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe eines Tests zur Ableitung distorsiv produzierter otoakustischer Emissionen (DPOAEs) die Wirkung von Ginkgo biloba EGb761, der eine bekannte antioxidative Eigenschaft hat, als mögliches otoprotektives Mittel gegen cisplatininduzierte Schwerhörigkeit zu untersuchen. Eine Chemotherapie mittels Cisplatin wirkt ototoxisch, indem sie die äußeren Haarzellen der Cochlea zerstört. Distorsiv produzierte otoakustische Emissionen werden als Marker für die Integrität der äußeren Haarzellen bestimmt. Die Patienten wurden randomisiert und in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Kontrollgruppe (CG, n = 7) erhielt ein Placebo und als Primärtherapie Cisplatin, die Verumgruppe (SG, n = 8) erhielt Ginkgo biloba Extrakt 761 (240 mg/Tag) und als Primärtherapie Cisplatin. Beide Gruppen wurden angewiesen, das Placebo bzw. EGb761 vor der ersten Cisplatin Dosis einzunehmen. Die Cisplatintherapie folgte dem jeweiligen Tumor-Protokoll (Gesamtdosen lagen zwischen 50 und 300 mg/m<sup>2</sup>). Die distorsiv produzierten otoakustischen Emissionen wurden vor der ersten Cisplatin Gabe sowie 30, 60 und 90 Tagen nach Behandlung gemessen. Der Durchschnitt der Amplitude der Signale wurde berechnet und für den Vergleich zwischen den Gruppen herangezogen. Es wurden Vergleiche zwischen den Baseline Messungen und den nach der maximalen kumulativen CDDP-Dosis aufgezeichnet. Statistisch gesehen gab es keinen signifikanten Unterschied (p > 0.05) zwischen den Gruppen in der Amplitude des Signals über alle Frequenzen. Allerdings gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Verumgruppe für die Frequenz von 8 KHz (p = 0.03). Es wurden keine Nebenwirkungen von Ginkgo biloba Extrakt bei den untersuchten Patienten beobachtet. Zudem fanden sich keine Hinweise aus den Patientenakten, dass Ginkgo biloba Extrakt die Wirkung von Cisplatin beeinflusste. Es lässt sich somit schlussfolgern, dass Ginkgo biloba Extrakt 761 antioxidative Eigenschaften und eine otoprotektive Wirkung gegen eine cisplatinbedingte Ototoxizität haben kann. Weitere Studien mit größeren Patientenkohorten sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die positive Wirkung von Ginkgo biloba Extrakt (GBE) bei dieser Indikation zu verifizieren.

#### Neben- und Wechselwirkungen:

Zu möglichen Nebenwirkungen von Ginkgo biloba zählen Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautreaktionen sowie Blutungen. Die Häufigkeit, mit der diese Nebenwirkungen auftreten, ist nicht bekannt. Überdosierungen wurden nicht beschrieben [719].

Zu konkret beschriebenen Fällen in Bezug auf Nebenwirkungen bei der Anwendung von Ginkgo biloba zählen spontane Blutungen (einschließlich Hämatome, Hyphema und zerebrale und intrazerebrale Blutungen), längere Blutungszeit bei einigen gesunden Freiwilligen in einer pharmakodynamischen Studie, in der die Wechselwirkung von Ginkgo biloba mit Thrombozytenaggregationshemmern untersucht wurde, Krampfanfälle bei prädisponierten Patienten oder Patienten, die Medikamente einnahmen, die die Anfallsschwelle senkten, ein Fall einer kutanen Reaktion (Pruritus und Makulaerythem) nach wiederholter Einnahme eines Ginkgo- und vincetinhaltigen Naturprodukts sowie ein Fall einer akuten hämolytischen Anämie bei einem Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD), der zur Demenz-Prophylaxe eine Ginkgo biloba Injektion erhielt; die Symptome lösten sich nach intravenöser Flüssigkeitssubstitution und Absetzen der Ginkgo biloba Injektion auf [640].

In den beiden kleineren RCTs (Untersuchung der Wirkung von Ginkgo auf die cisplatinbedingte Ototoxizität (n = 15) sowie auf die radiojodbedingten Schäden an

genetischem Material (n = 23)) wurden bei den teilnehmenden Patienten keine Nebenwirkungen durch die Einnahme von Ginkgo biloba Extrakt (GBE) beobachtet [722], [723]. Auch wurde die Antitumoraktivität von Cisplatin laut Patientenakte nicht beeinflusst [723]. In der Studie zur Wirkung von Ginkgo auf zytostatikabedingte kognitive Störungen (n=166) gaben die Patienten der Placebogruppe nach der Chemotherapie stärkere Übelkeit an als in der Verumgruppe (p = 0.05) [673].

Wechselwirkungen sind in Bezug auf Cytochrom-P450-Substrate, P-Glykoprotein-Substrate, UGT-Substrate (Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase) und MATE1-Substrate untersucht worden [717]. In den Studien zeigten sich: Hemmungen als auch Induktionen der CYP450-Enzyme 1A2, 2C19, 2C9, 2D6 und 3A4 sowie Hemmungen von P-Glykoprotein und eine Modulation von UGT-Enzymen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unklar. Für monographiekonforme Extrakte, wie sie in Arzneimitteln eingesetzt werden, konnten klinisch relevante Interaktionen an CYP450-Enzymen ausgeschlossen werden [682], [724]. Auf der Grundlage der klinischen Interaktionsstudien wurde auch eine Wechselwirkung über den P-Glycoproteintransporter ausgeschlossen. Grundsätzlich wird empfohlen, dass Patienten, welche unter Therapie mit Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid stehen, während der Einnahme von Ginkgo überwacht werden sollten [717].

In einem Fallbericht wurde über eine Verringerung des Plasmaspiegels von Efavirenz berichtet [725]. Der Zusammenhang mit Ginkgo ist allerdings unklar und möglicherweise auf eine Auto-Induktion von CYP-Enzymen durch Efavirenz zurückzuführen. Dafür spricht, dass die Plasmaspiegel bereits 10-12 Monate vor dem Ereignis um 25% abgenommen hatten, also vor der Einnahme eines nicht näher identifizierten Ginkgopräparates. Zudem hatten sich trotz des Absetzens von Ginkgo die Plasmaspiegel auch zwei Monate später noch nicht erholt, und es kam zu einer Änderung der antiretroviralen Therapie. Dies spricht gegen eine Kausalität durch Ginkgo. In einem weiteren Fallbericht einer Wechselwirkung mit Ginkgo wurden die Plasmaspiegel von Efavirenz nicht bestimmt [726]. Die klinische Evidenz für reine Interaktion mit Efavirenz fehlt. Isorhamnetin, eine in Ginkgo enthaltene Verbindung, erwies sich in vitro als starker Inhibitor des humanen Multidrug- und Toxikum-Extrusionstransporters 1 (hMATE1), der für die Ausscheidung verschiedener Medikamente in Niere und Leber verantwortlich ist [727]. Die klinische Relevanz ist nicht belegt.

Ginkgo kann theoretisch durch additive gerinnungshemmende/thrombozytenaggregationshemmende Effekte Blutungen auslösen oder die Blutungszeit verlängern. Dieser Effekt konnte in gezielten Interaktionsstudien nicht bestätigt werden [720], [721].

Ginkgo kann laut einer nicht-kontrollierten Studie die Insulinsekretion verändern und den Blutzuckerspiegel beeinflussen [728]. Ginkgo-Extrakt war bei einem an Alzheimer-Krankheit erkrankten Patienten, der mit Trazodon behandelt wurde, mit einem Koma assoziiert. Der Zusammenhang ist fragwürdig.

#### Toxizität:

Eine Toxizität oder Überdosierung von Ginkgo biloba ist nicht beschrieben [719]. Barton et al. (2013) untersuchten die Toxizität von Ginkgo biloba Extrakt, gemessen anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Einstufung, und fanden dabei im Hinblick auf die Toxizität während der gesamten Studie keine

Unterschiede zwischen Ginkgo biloba und dem Placebo, bei stärkerer Übelkeit der Patienten der Placebo-Gruppe im Vergleich zu den Patienten, denen Ginkgo biloba verabreicht wurde [\[673\]](#).

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Ginkgo wurde von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 7.19.6 Ginseng

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.62	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Ginseng auf die Mortalität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Ginseng zur Senkung der Mortalität gegeben werden.	
	[729], [730]	
	Starker Konsens	

7.63	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 4 RCTs zur Wirksamkeit von Ginseng auf die Verbesserung von Fatigue bei onkologischen Patienten vor. Ginseng kann zur Verbesserung von Fatigue bei diesen Patienten erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	[673], [731], [732], [733]	
	Starker Konsens	

Von dem zu den Efeugewächsen (Araliaceae) gehörigem Ginseng, finden vor allem zwei Arten häufig Anwendung: Der asiatische oder koreanische Ginseng (*Panax ginseng*) und der amerikanische Ginseng (*Panax quinquefolius*). *Panax ginseng* stammt ursprünglich aus Ostasien, wo er seit 2000 Jahren als kostbares Heilmittel gilt. In Europa ist er seit dem 17. Jahrhundert bekannt. *Panax quinquefolius* hat seinen Ursprung in den Vereinigten Staaten und Kanada und wird von den amerikanischen Ureinwohnern seit Hunderten von Jahren genutzt. Die Forschung fokussiert sich vor allem auf *Panax ginseng* [734]. *Panax ginseng* wird auch in Deutschland angebaut (Flora-Farm) und ist in Deutschland im Gegensatz zu *Panax quinquefolius* als freiverkäufliches Arzneimittel zugelassen. Als Arznei kommt die Wurzel (Ginseng Radix) zum Einsatz. Sie ist zylinderförmig, besitzt zahlreiche Nebenäste, ist acht bis zwölf Zentimeter lang und gut zwei Zentimeter dick. Die Rinde weist eine hellgelbe bis hellbraune Farbe auf, das Innere der Wurzel ist weiß bis gelblich gefärbt.

Die Ginsengwurzel enthält 2–3% Triterpensaponine, zu denen die Ginsenoside zählen. Die Angaben für die Anzahl bekannter Ginsenosidverbindungen variieren stark [735], [736], [737], [738]. Daneben finden sich in der Wurzel ätherisches Öl, Peptidoglykane und Polyacetylene. Die Ginsenoside sind die wichtigsten pharmakologisch aktiven

Inhaltsstoffe, die für die vier Hauptwirkungen von Ginseng verantwortlich sind: Vasorelaxation, Antioxidation, Entzündungshemmung und anti-karzinogene Wirkung.

Die Klassifizierung der Ginsenoside kann - basierend auf der chemischen Struktur der Aglykone - in drei Gruppen vorgenommen werden: 1) Die Protopanaxadiol-Gruppe (PPD) oder Diole, z.B. Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3 und Rh2; 2) die Protopanaxatriol-Gruppe (PPT) oder Triole, z.B. Re, Rf, Rg1, Rg2 und Rh1; 3) die Oleanan-Gruppe, hierzu zählt nur Ro [734].

Der Ginsenosidgehalt in Ginsengwurzelpräparaten variiert im Allgemeinen zwischen 1,9 und 8,1% [734]. Diese Variation ist neben dem Wachstums-/Ernteort, der Erntezeit und dem Alter der Pflanze [736] unter anderem abhängig von der Verarbeitungsweise und Ginsengart. So enthält beispielsweise roter im Vergleich zu weisem Ginseng die Ginsenoside Rg3, Rg5, Rh2, Rh3, Rh4, Rs3 und F4, welche beim Dämpfverfahren entstehen. Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re und Rg1 machen mehr als 90 % des gesamten Ginsenosid-Gehalts der Panax-Ginseng-Wurzel aus, während Rb1, Rb3, Rc, Rd, Re und Rg1 mehr als 70 % des gesamten Ginsenosid-Gehalts im amerikanischen Ginseng darstellen (diese Information stammt aus einem Ginseng-Evaluierungsprogramm welches unter der Leitung des American Botanical Council in Austin, Texas durchgeführt wurde). Unterschiedliche Ginsengarten können zudem unterschiedliche relative Mengen an Ginsenosiden enthalten. So enthält der Amerikanische Ginseng wenig oder kein Rf und Panax ginseng zeigt im Vergleich zum Amerikanischen Ginseng ein höheres Rg1/Rb1 Verhältnis. Ginsenoside können sich in der Pharmakologie und den Wirkmechanismen aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Struktur unterscheiden [734].

Die Namen Roter und Weißer Ginseng sind keine Bezeichnungen für verschiedene Arten, sondern für unterschiedliche Verarbeitungsweisen. Weiße Ginsengwurzeln werden z.T. geschält, gebleicht, direkt getrocknet und behalten so ihre natürliche Farbe. Roter Ginseng wird öfter für Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel verwendet und gilt in den Herkunftsländern als dem weißen Ginseng überlegen. Extrakte aus weißem Ginseng enthalten etwa doppelt so viel Ginsenoside wie solche aus rotem Ginseng. Die Ginsenoside sind daher vermutlich nicht allein für den Effekt verantwortlich.

Zusätzlich zu Ginsengzubereitungen aus Panax ginseng sind auch Zubereitungen aus amerikanischem Ginseng (Panax quinquefolium) kommerziell erhältlich und wurden auch zum Teil in den unten aufgeführten Studien verwendet. Die Übertragbarkeit der Beobachtungen mit amerikanischem Ginseng auf den echten Ginseng (Panax ginseng) ist nicht abschließend geklärt.

Die klinischen Wirkmechanismen von Ginseng sind noch weitgehend ungeklärt. Teilweise könnten die Wirkungen auf eine Modulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse oder des zentralen monoaminergen Systems zurückzuführen sein. Von Ginsenosiden ist bekannt, dass sie Effekte auf das zentrale Nervensystem haben können.

Ginseng wird in Deutschland in mindestens 60 verschiedenen Produkten als Nahrungsergänzung und Arzneimittel in Pulverform und als Trocken- oder Flüssig-Extrakt angeboten. Nur die Arzneimittel unterliegen strengen Auflagen einer standardisierten Produktion. Hier finden sich Drogen-Extrakt-Verhältnisse von 2-6:1 (Auszugsmittel: Methanol 30% V/V), 3-4:1 (Auszugsmittel: Ethanol 60% V/V), 1:1 (Auszugsmittel: Ethanol 34% m/m), 6-7:1 (Auszugsmittel: Ethanol 30% m/m), 1,7-2,9:1

(Auszugsmittel: Ethanol 70%) usw. Ginseng ist in zahlreichen europäischen Ländern als Medikament mit der Bezeichnung „traditional use“ zur Kräftigung und Belebung bei Schwäche und Erschöpfungszuständen sowie bei Zuständen mit verringerter Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit zugelassen [739]. Eine Dosierungsempfehlung kann aufgrund der verschiedenen Präparate nicht ausgesprochen werden.

#### Mortalität (zu Statement 7.62)

Ob die zusätzliche Einnahme von Ginseng zu einer Veränderung der Mortalität führen kann, wurde in zwei RCTs aus Korea mit hohem Biasrisiko untersucht [729], [730].

In der Studie von Kim et al. (2017) nahmen 34 Frauen mit Ovarialkarzinom während ihrer Platin-Taxan Chemotherapie über drei Monate täglich 3000 mg pulverisierten Roten Ginseng oder ein Placebo ein [729]. Primärer Zielparameter dieser Studie war Genotoxizität, sekundäre Parameter waren Lebensqualität und Überleben. Die Ergebnisse zur Lebensqualität sind nicht verwertbar, da nur Intragruppenvergleiche berichtet wurden. Bei den Daten zur Mortalität gab es zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Das krankheitsfreie Überleben betrug in der Ginsenggruppe 39.2 vs. 34.4 Monate in der Placebogruppe ( $p = 0.448$ ). Das Gesamtüberleben lag bei 50.9 Monaten in der Ginsenggruppe und bei 48.6 Monaten in der Placebogruppe ( $p = 0.478$ ).

Die RCT von Suh et al. (2002) untersuchte die Wirkung von Rotem Ginseng (ohne Dosisangabe) im Vergleich zu Placebo bei 49 Magenkarzinompatienten unter 5-Fluoruracil (5-FU) + Cisplatin-Therapie über sechs Monate [730]. Die Rezidivrate lag in der Ginseng-Gruppe signifikant unter der Placebogruppe: Sieben (von 22) Teilnehmern in der Ginsenggruppe vs. 13 (von 20) Teilnehmern in der Placebogruppe ( $p < 0.05$ ). Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Rezidiv in der Ginsenggruppe mit  $44.4 \pm 13.1$  vs.  $33.5 \pm 17.9$  Monaten ( $p < 0.05$ ) signifikant länger. Die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate war in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe mit 76.4% vs 38.5% ( $p < 0.05$ ) und das krankheitsfreie Überleben lag bei 68.2% in der Ginsenggruppe vs 33.3% in der Placebogruppe ( $p < 0.05$ ). In dieser Studie zeigten sich zahlreiche methodische Schwächen. Durch das Hauptaugenmerk der Studie lag – auch wenn nicht klar definiert – nicht auf der Frage der Mortalität, sondern auf der Untersuchung von Lymphozyten und monoklonalen Antikörpern nach dem sechsten Monat.

#### Morbidität

##### Fatigue (zu Empfehlung 7.63)

Zur Fragestellung einer möglichen Verbesserung einer Tumorfatigue liegen vier RCTs vor - davon drei Studien von guter methodischer Qualität sowie eine Studie von schlechter Qualität.

Die Ergebnisse dieser Studien sind nicht einheitlich. In drei Studien war der Hauptzielparameter die Verbesserung der Fatigue, diese war nach vier bzw. acht Wochen nicht signifikant verbessert. Allerdings zeigten sich in einer der Studien hohe Effektstärken für höhere Ginseng-Dosierungen (2000 mg/Tag) und in einer der Studien war die Fatigue im sekundären Zielparameter bei Messung nach acht Wochen signifikant verbessert gegenüber Placebo. Eine Studie bei Bronchialkarzinompatienten ergab nach acht Wochen in der Verumgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (mit Standardchemotherapie ohne zusätzlich Verabreichung von fermentiertem Ginsengextrakt) eine eindeutige Reduktion der Fatigue [673], [731], [732], [733].



In der Studie von Yennurajalingam et al. (2017) erhielten 127 Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung unterschiedlicher Entität über vier Wochen 400 mg Ginseng (standardisiert,  $\geq 7\%$  Ginsenoide) oder ein Placebo. Alle untersuchten Parameter waren nicht signifikant [733]. Der Hauptzielparameter, der Functional Assessment of Chronic Illness - Fatigue (FACIT-F), zeigte an Tag 29 im Vergleich von Verum- vs. Placebogruppe einen vergleichbaren Mittelwert (SD) von 7,5 (12,7) vs. 6,5 (9,9) ( $p = 0.67$ ). Weitere Fragebogeninstrumente (HADS, Symptom Evaluation und Symptom Assessment etc.) zeigten kein signifikantes Ergebnis. Der 6-Minuten-Gehtest und die Greifkraft zeigten keine Unterschiede. In der Placebogruppe wurden signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse festgestellt.

In der randomisierten Studie von Jiang et al. (2017) erhielten 60 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom während der Chemotherapie (Gemcitabin + Cisplatin) randomisiert und erhielten über 60 Tage zusätzlich täglich 3000 mg nicht standardisierten Roten Ginseng (Verumgruppe,  $n = 34$ ), während die Kontrollgruppe ( $n=26$ ) nur Gemcitabin und Cisplatin erhielt (TAU, treatment as usual) [732]. Im Fatigue Symptom Inventory (FSI) ergaben sich für die Ginsenggruppe signifikant bessere Werte in allen Skalen. Der Gesamtscore änderte sich von  $8,69 \pm 3,58$  in der Ginseng-Gruppe vs. TAU-Gruppe  $17,12 \pm 5,24$  ( $p < 0,01$ ). In den Skalen zu Ängstlichkeit und Depressivität schnitt die Ginsenggruppe signifikant besser ab als die TAU-Gruppe, ebenso im Functional Assessment of Cancer Therapy - Lunge (FACT-L). Der Gesamtscore betrug hier  $129,17 \pm 16,58$  in der Ginsenggruppe vs.  $93,83 \pm 15,22$  in der TAU-Gruppe ( $p < 0,01$ ). Zwischen den Gruppen gab es bezüglich der erfassten unerwünschten Ereignisse (Leber- und Nierenwerte, Hämoglobin, Alopieziograd, Diarrhoe) keine Unterschiede, die TAU-Gruppe zeigte signifikant häufiger chemotherapiebedingte Übelkeit und Erbrechen (CINV), Neurotoxizitäten, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Zwei RCTs stammen aus der Arbeitsgruppe Barton. Die Pilotstudie von Barton et al. (2010) verglich bei 282 Patienten mit verschiedenen Krebsentitäten über acht Wochen hinweg Amerikanischen Ginseng in drei Dosen (750 mg, 1000 mg und 2000 mg, standardisiert, 5% Ginsenoside) untereinander sowie mit einem Placebo [731]. Der primäre Zielparameter war die Veränderung der Subskala der Alltagsbeeinflussung des Brief Fatigue Inventory (BFI), sekundärer Parameter die Änderung der BFI-Subskala der allgemeinen Fatigue sowie die Werte der Medical Outcome Scale des Short Form-36 (SF-36) und des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Der Primärparameter verbesserte sich unter allen Dosierungen im Vergleich zum Placebo nicht signifikant. Allerdings zeigten sich in der höchsten Dosierung hohe Effektstärken in den BFI-Skalen. In der 2000 mg-Gruppe betrug diese 56% für die Alltagsbeeinflussung und 57% für allgemeine Fatigue. In der 1000 mg-Gruppe waren es 12% bzw. 27%, in der 750-mg Gruppe 2% bzw. 10%. Die Zielparame-ter SF-36 und der PSQI zeigten keine signifikante Verbesserung. Es traten geringe unerwünschte Ereignisse (Übelkeit, Schwindel, Nervosität, Kopfschmerz) ohne Gruppenunterschiede auf.

In einer standortübergreifenden, doppelblinden Studie wurden Patienten ( $n = 364$ ) mit Tumoren unterschiedlicher Entität randomisiert und mit 2000 mg Amerikanischem Ginseng oder Placebo über 8 Wochen behandelt [740]. Der primäre Endpunkt war die allgemeine Subskala des Multidimensional Fatigue Symptom Inventory, Short Form (MFSI-SF) nach 4 Wochen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert nach 4 und 8 Wochen wurden zwischen den Armen durch einen zweiseitigen t-Test mit zwei Stichproben ausgewertet.

Die Ergebnisse des MFSI-SF wiesen nach vier Wochen keine Signifikanz auf: Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert betrugen 14,4 (Standardabweichung [SD] = 27,1) in der Ginseng-Gruppe gegenüber 8,2 (SD = 24,8) in der Placebo-Gruppe ( $p = 0.07$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nach 8 Wochen mit einem Change-Score von 20 (SD = 27) für die Ginseng-Gruppe und 10,3 (SD = 26,1) für die Placebo-Gruppe ( $p = 0.003$ ). Ein größerer Nutzen wurde bei Patienten berichtet, die eine aktive Krebsbehandlung erhielten, im Vergleich zu Patienten, die die Behandlung abgeschlossen hatten. Die Toxizitäten nach Selbstbericht und CTCAE-Einstufung unterschieden sich zwischen den Armen statistisch nicht signifikant.

#### Lebensqualität

Zur Fragestellung einer möglichen Verbesserung einer krebisbedingten Einschränkung der Lebensqualität liegt ein RCT von Kim et al. (2006) vor [\[741\]](#).

Die Berichterstattung der Methodik dieser Studie ist sehr schwach. Patienten ( $n=53$ ) mit unterschiedlichen Tumorentitäten erhielten 12 Wochen lang täglich 3000 mg sog. Roten Sun-Ginseng oder ein Placebo. Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht berichtet, ebenso nicht die Herstellung und Zusammensetzung des Ginsengs. Die Studie wurde als Pilotstudie deklariert, es wurden aber nicht die Kernpunkte einer solchen Studie berücksichtigt. Das World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL) und der General Health Questionnaire (GHQ) waren die Erfassungsinstrumente. In der Subskala psychische Gesundheit des WHOQOL war die Ginsenggruppe der Placebogruppe signifikant überlegen: 17,8 (SD 5,0) vs. 18,3 (SD 4,2) ( $p = 0,02$ ), nicht aber in der Subskala zur körperlichen Gesundheit. Im Gesamtscore des GHQ war Ginseng Placebo überlegen.

#### Neben- und Wechselwirkungen

In keiner der oben genannten Studien traten bei der Einnahme von Ginseng schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Es kam zu Übelkeit, Schwindel, Nervosität, Kopfschmerz und leichtem Durchfall sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe. Es liegen einige Studien vor, die evtl. bestehende Interaktionen zwischen Ginseng und Tumorthapien untersuchten.

Fünf RCTs befassen sich mit der Frage, ob Ginseng Einfluss auf Brustkrebszellen und deren Östrogenrezeptor hat [\[742\]](#), [\[743\]](#), [\[744\]](#), [\[745\]](#), [\[746\]](#). MCF-7 Zellen wurden hierzu mit Amerikanischem Ginseng behandelt. Eine Zellproliferation wurde jedoch lediglich in einer Substudie mit alkoholextrahiertem Ginseng (Ginsenoside-Konzentration 6.4%–9.2%) beobachtet [\[745\]](#).

In einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit von Goey et al. (2013) sind acht in vitro und drei humanpharmakologische Studien zu CYP3A4-vermittelten Wechselwirkungen aufgeführt [\[747\]](#). Die Mehrzahl der in vitro Studien zeigte, dass Ginseng ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 ist. Die drei Humanstudien wurden mit Gesunden (je  $n=12$ ) durchgeführt. Über 28 Tage wurden jeweils 500 mg Ginseng (5% Ginsenoside) mit Midazolam verabreicht. In zwei Studien gab es keine Beeinflussung, in einer Studie ergab sich eine 34%ige Senkung der AUC von Midazolam. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Studie ein akkurateres Assessment der CYP3A4 Aktivität aufweist.

Zwei präklinische Studien befassen sich mit einer möglichen Beeinflussung von 5-Fluoruracil (5-FU) durch zusätzliche Ginseng-Einnahme. In der Studie mit wasserextrahiertem Ginseng chinesischer Herkunft wurde eine signifikante Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit von 5-FU bei den zusätzlich mit Ginseng behandelten

Ratten und eine synergistische Wirkung mit 5-FU in Magenkrebszellen festgestellt [748]. Die zweite Studie mit alkoholextrahiertem Amerikanischem Ginseng zeigte keine signifikanten Ergebnisse [749].

Im März 2014 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu Panax Ginseng C.A. Meyer herausgegeben. In dem Report wurden alle verfügbaren Daten, (in vitro, in vivo und klinische) gesammelt und in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit begutachtet [739]. Die Zusammenfassung der nicht-klinischen Daten ergab, dass Ginseng Effekte auf Nervensystem, Stoffwechsel, das kardiovaskuläre System und das Immunsystem, Sexualorgane und Haut hat. Ginsenoside haben ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten, sie wirken z.B. zytoprotektiv, anti-inflammatorisch, antimikrobiell, anti-kanzerogen. Ginsenoside werden in großem Umfang durch die Darmflora metabolisiert. Daher könnten Ginsenoside als Prodrugs angesehen werden und es scheint möglich, dass Metabolite zu den pharmakologischen Aktivitäten von Ginseng beitragen (S. 59). Die Auswertung der klinischen Daten zu speziellen Patientengruppen befasst sich u.a. ausführlich mit Studien zu möglichen Interaktionen mit CYP450. Der Report kommt zu dem Schluss, dass der Einfluss von Ginseng auf CYP450 (untersucht an Gesunden) keine klinisch relevante Auswirkung auf CYP3A, CYP1A2 und CYP2D6 hat (S. 121).

Die generelle Schlussfolgerung lautet, dass die Datenlage trotz zahlreicher Studien, die die pharmakologischen Eigenschaften des Panax Ginseng untersucht haben, noch nicht schlüssig ist und daher eine starke Evidenz für die Effektivität nicht ausgesprochen werden kann. Der Report erkennt jedoch keine Sicherheitsbedenken, unerwünschte Nebenwirkungen sind mild und reversibel. Studien an Gesunden haben keine Beeinflussung von CYP3A, CYP1A2 und CYP2D6 ergeben).

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Ginseng wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

### 7.19.7 Granatapfel

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.64	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Granatapfel-Extrakt bei Männern mit Prostatakrebs vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen Granatapfelsaft-Extrakt bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[750]	
	Konsens	

Granatapfel (*Punica*, engl. *pomegranate*) ist die einzige Pflanzengattung der Unterfamilie Punicoideae und gehört zur Familie der Weiderichgewächse (*Lythraceae*). Die Gattung *Punica* besteht aus zwei Arten, dessen Sorten als Obstbaum und Zierstrauch verwendet werden. Der Begriff „Granatapfel“ wird in der Regel synonym für die Pflanzenart *Punica granatum* verwendet, dessen natürliches Verbreitungsgebiet in Europa und Asien liegt. Die zweite Art, der Sokotra-Granatapfel (*Punica protopunica*), ist ein Endemit auf der zum Jemen gehörenden Inselgruppe Sokotra im nordwestlichen Indischen Ozean. Die Früchte des Sokotra-Granatapfelbaumes sind deutlich kleiner und weniger süß als die des *Punica granatum* [751].

Zu den Pflanzenteilen des *Punica granatum*, die medizinische Verwendung finden können, gehört die gesamte Frucht: der Samen, der in den Samen enthaltene Saft sowie Extrakte aus der Granatapfelschale und der Rinde des Granatapfels. Die Samen bzw. der Saft des Granatapfels werden zu Lebensmitteln gezählt. Die Samen enthalten Polyphenole und verschiedene Fettsäuren sowie nicht-steroidale, östrogenähnliche Substanzen [752]. Die Fettsäurekomponente macht 95% des Kernöls aus [753]. Der Saft enthält Polyphenole, hauptsächlich Anthocyanidine und Tannine (unter anderem Ellagsäure, Punicalagin und Punicalin) sowie Mineralien [753], [754], [755], [756]. Er enthält außerdem Ascorbinsäure (Vitamin C), Zitronensäure, Oxalsäure und Weinsäure [753].

Die Granatapfelschale zählt zu den Nahrungsergänzungsmitteln, für die eine Beschränkung bei der Verwendung empfohlen wird (Liste B) und zu den Arzneistoffen, die Dosierungsempfehlung der WHO liegt bei 2,5–4,6 g/Tag, eine Verabreichung an Kinder unter 12 Jahren wird nicht empfohlen [669]. Die Fruchtschale enthält vor allem Tannine [757], sowie erhebliche Mengen Phenolverbindungen wie etwa Flavonoide [753]. Die Rinde des Granatapfels wird den neuartigen Lebensmitteln sowie den Arzneistoffen zugordnet, die Dosierungsempfehlung der WHO liegt bei 3–9 g/Tag, eine Verabreichung an Kinder unter 12 Jahren wird nicht empfohlen [669]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass der Granatapfel antioxidative und antiatherosklerotische Eigenschaften besitzt, die auf das Vorhandensein von multiplen Polyphenolen wie Tanninen, Flavonolen, Anthocyanen und Ellagsäure zurückzuführen sind [758], [759]. Punicalagin, ein Ellagitannin, ist das am häufigsten vorkommende Polyphenol, das für

> 50% der antioxidativen Aktivität verantwortlich ist [758], [759]. Der höchste Anteil der Antioxidantien wird der Schale des Granatapfels zugesprochen [760], [761]. Bei Granatapfelprodukten gibt es jedoch beträchtliche Unterschiede bezüglich Qualität und Gehalt an wirksamen Polyphenolen [762].

Mögliche Indikationen für die Anwendung von Produkten des Granatapfels sind Atherosklerose, Koronare Herzkrankheit, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Bluthochdruck sowie zur Prävention und als Supportivtherapie in der Onkologie [640].

Tiermodelle weisen darauf hin, dass Bestandteile wie Ellagsäure und Luteolin in der Lage sind, die Metastasierung von Ovarialkarzinom zu hemmen, indem sie die Matrix-Metalloproteinasen MMP2 und MMP9 herunterregulieren [763]. In Prostatakrebszellen induzierte Granatapfelextrakt eine Apoptose und beeinträchtigte die Metastasierung, ebenfalls durch Herunterregulieren von MMP2/MMP9 zusammen mit einem hochregulierenden Gewebeinhibitor der Metalloprotease TIMP2 (tissue inhibitor of metalloproteinases) [764]. Die Prävention der chemisch induzierten Mammakarzinogenese durch einen Granatapfelextrakt beinhaltet vermutlich entzündungshemmende Mechanismen wie die differenzielle Regulierung des nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)- und des nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Signals [765]. Granatapfelextrakt unterdrückte die Eigenschaften von Brustkrebs-Stammzellen, indem er die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) und damit den Übergang von Epithelzellen in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften hemmte [766]. Granatapfelextrakt kann die Aromataseaktivität hemmen und die endogene Östrogensynthese vermindern [767].

In präklinischen Studien unterdrückte Granatapfelsaft die Entzündungszellensignale [758], hemmte das Wachstum des Prostatatumors und senkte den PSA-Wert im Serum [768], [769]. Granatapfelsaft war ebenfalls in der Lage, die Aromataseaktivität, die endogene Östrogenbiosynthese und die Proliferation von Brustkrebszellen zu hemmen [767].

Es wurden antiöstrogene Wirkungen [770], sowie mögliche Wirkungen in Hinblick auf die Sensibilisierung von Zellen auf das Tumormedikament Tamoxifen beschrieben [771].

Die östrogene Aktivität führte zu einem Interesse bezüglich eines potenziellen Nutzens bei klimakterischen Symptomen [772], [773]. Studien in Zellkultur- und Mausmodellen deuten auf einen möglichen östrogenrezeptor-vermittelten und nicht-östrogenrezeptor-vermittelten Nutzen von Granatapfelsaft in Bezug auf das Brustkrebsrisiko hin. Diese Studien zeigen, dass verschiedene Bestandteile des Granatapfels Aromatase und 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Enzyme hemmen oder antiöstrogene Wirkung haben könnten. Zusätzliche große, gut kontrollierte Humanstudien, um die Auswirkungen der Einnahme von Granatapfelsaft auf den Serum-Hormonspiegel aufzuklären, liegen nicht vor [770].

Verschiedene klinische Studien zeigten einen Benefit des Verzehrs von Granatapfelsaft bei Patienten mit Karotisstenose [774], Bluthochdruck [775], Hyperlipidämie [776], leichter bis mittelschwerer erektiler Dysfunktion [777], sowie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [778], nicht jedoch bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [779]. Eine systematische Überprüfung ergab, dass die Evidenz der Wirkung einer Granatapfel-Supplementierung zur Blutdruckkontrolle begrenzt ist [780].

Bei Prostatakrebspatienten ist die Sicherheit und der Nutzen des Granatapfels neoadjuvant, während der aktiven Überwachung und bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs untersucht worden. Granatapfelextrakt vor der Operation führte zu einer Anhäufung von Granatapfel-Metaboliten im Prostatagewebe, senkte jedoch nicht signifikant die 8-OHdG-Werte, ein Maß für oxidative Schäden [781]. Obwohl Granatapfelsaft/-extrakt den Anstieg des Prostata spezifischen Antigens (PSA) bei Männern mit hohen PSA-Werten senkte, sind die Daten widersprüchlich. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der PSA-Verdoppelungszeit, verbunden mit entsprechenden Auswirkungen auf die in vitro-Zellproliferation und Apoptose von Prostatakrebs sowie auf oxidativen Stress [759]. Eine Teilmengenanalyse deutet darauf hin, dass diejenigen mit dem AA-Genotyp der Mangan-Superoxiddismutase (MnSOD) von der Einnahme des Granatapfelextraktes profitieren könnten [782]. Eine Supplementation mit einer Mischung aus grünem Tee, Granatapfel, Brokkoli und Curcumin führte bei Männern mit Prostatakrebs mit einem PSA-Rückfall nach radikaler Behandlung zu signifikant niedrigeren PSA-Erhöhrungsraten [783]. Eine begleitende Intervention mit Granatapfelsaft bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs führte jedoch nicht zu signifikanten PSA-Reduktionen im Vergleich zu einem Placebo [784].

Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Granatapfelextrakt auch die Genexpression sowohl für osteoklastische als auch für osteogene Prozesse bei postmenopausalen Frauen modulieren kann, was auf eine mögliche Rolle für die Knochengesundheit bzw. in Bezug auf die Osteopathie hindeutet, jedoch gab es keinen allgemeinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Granatapfelsaft und hormonellen Biomarkern für das Brustkrebsrisiko allgemein [785]. In einer weiteren Studie an postmenopausalen Frauen reduzierte die Einnahme von Granatapfelkernöl die Hitzewallungen nicht [772].

Granatapfelextrakt beeinflusste Veränderungen in der Genexpression im Dickdarmgewebe von Kolorektalpatientinnen [786]. Bei neu diagnostizierten Kolorektalkarzinom (CRC)-Patienten kann der Verzehr von Granatapfelsaft den Gehalt an Plasma-Lipopolysaccharid(LPS)-bindenden Proteinen (LBP), einem Marker für Endotoxämie, der auch mit dem Auftreten und der Entwicklung von Darmkrebs in Verbindung gebracht wird, senken [787]. Es sind weitere Studien erforderlich, um die Auswirkungen dieser Veränderungen zu ermitteln.

Einige kommerziellen Granatapfelsäfte werden mit Hinweisen über eine höhere antioxidative Aktivität als grüner Tee und Rotwein vermarktet [788]. Solche Wirkungen könnten jedoch auf Metaboliten der Kolon-Mikroflora und nicht auf die im Saft vorhandenen Polyphenole zurückzuführen sein [789]. Bei großem Interesse an der Verbindung zwischen Darmmikrobiota und Krebs werden jüngst mögliche Mechanismen erforscht. In einer RCT wurde festgestellt, dass der Verzehr von Granatapfel den Gehalt an LBP senkt [787].

Ein Granatapfelsamenextrakt milderte in Tierversuchen die durch Cisplatin, ein Zytostatikum zur Hemmung der Zellteilung und Zellwachstum mit den Hauptindikationen Hoden-, Ovarial-, Bronchial-, Harnblasen- und Zervixkarzinom, Plattenepithelkarzinome an Kopf und Hals sowie das Chorionkarzinom, induzierte Hepatotoxizität [790].

Im Allgemeinen sind die Extrakte und der Saft des Granatapfels gut verträglich.



Obwohl Tierstudien vermuten lassen, dass Granatapfel Cytochrom P450 3A und 2C9 hemmen kann [791], [792], [793], haben Studien am Menschen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen gezeigt [794], [795], [796], [797]. Wechselwirkungen zwischen Granatapfel und anderen Medikamenten oder Substraten mit klinischer Relevanz beim Menschen sind nicht bekannt. Diabetiker sollten wegen des Zuckergehalts des Granatapfels vorsichtig bei dem Verzehr sein [640].

In einer Studie von Deng et al. (2017) zeigte der Extrakt aus der Granatapfelschale (PoPx) wachstumshemmende Effekte auf Prostatakrebszellen [764]. Kernmorphologische Untersuchungen mittels Durchflusszytometrie zeigten an, dass PoPx die Apoptose in Prostata-Krebszellen induzieren kann.

In einer weiteren Studie von Lansky et al. (2015) konnten synergistische Effekte aus anatomisch getrennten Abschnitten des *Punica granatum* (Saft, Schale und Öl) gegen die Proliferation, das Metastasierungspotential und die Phospholipase A2 (PLA2)-Expression von menschlichen Prostatakrebszellen in vitro gezeigt werden [768].

In einer Studie von Malik et al. (2005) in der menschliche Prostatakrebszellen verwendet wurden um die antiproliferativen und proapoptischen Eigenschaften von Granatapfelfruchtextrakt (PFE) zu untersuchen, zeigte sich, dass die Behandlung von hochaggressiven menschlichen Prostatakrebs-PC3-Zellen mit PFE (10-100 Mikrog/ml; 48 h) zu einer dosisabhängigen Hemmung von Zellwachstum/Zellebensfähigkeit und Induktion von Apoptose führte [769].

Die zweistufige klinische Studie der Phase II von Pantuck et al. (2006) wurde mit 46 Männern bei steigendem PSA-Wert nach Operation oder Strahlentherapie bei Prostata-Karzinom durchgeführt (Phase 1: n = 24, Phase 2: n = 22) [759]. Die Patienten erhielten bis zum Fortschreiten der Erkrankung täglich Granatapfelsaft in genauer Dosierung, zu den klinischen Endpunkten zählten Sicherheit und Wirkung auf das Serum-PSA, seruminduzierte Proliferation und Apoptose von LNCaP-Zellen, Serum-Lipidperoxidation und Serum-Stickstoffdioxidspiegel. Die Studie wurde nach Erfüllung der Wirksamkeitskriterien vollständig abgeschlossen. Es wurden keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse gemeldet, und die Behandlung wurde gut vertragen. Die mittlere PSA-Verdoppelungszeit stieg mit der Behandlung signifikant von durchschnittlich 11,5 Monaten zu Beginn der Behandlung auf durchschnittlich 28,7 Monate nach der Behandlung an ( $p < 0,0001$ ). In-vitro-Assays, in denen das Serum von Patienten vor und nach der Behandlung in Bezug auf das Wachstum von LNCaP verglichen wurde, zeigten nach 9 Monaten zur Baseline eine 12%ige Abnahme der LNCaP-Zellproliferation und eine 17%ige Zunahme der Apoptose ( $p = 0,0048$  bzw.  $0,0004$ ), eine 23%ige Zunahme des Serumstickstoffdioxids ( $p = 0,0085$ ) und signifikante ( $p < 0,02$ ) Verringerung des oxidativen Zustands und der Empfindlichkeit gegenüber der Oxidation der Serumlipide nach, im Vergleich zu vor dem Verzehr von Granatapfelsaft. Es zeigte sich somit eine statistisch signifikante Verlängerung der PSA-Verdoppelungszeit, verbunden mit entsprechenden Auswirkungen auf die in vitro-Zellproliferation und Apoptose von Prostatakrebs sowie auf oxidativen Stress.

In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie von Thomas et al. (2014) wurden insgesamt 199 Männer im Durchschnittsalter von 74 Jahren mit lokalisiertem Prostatakrebs, von denen 60% nach früheren Interventionen mit primärer aktiver Überwachung (AS) und 40% mit wachsender Wartezeit (WW) behandelt wurden, randomisiert (2:1) [783]. Die Studienteilnehmer erhielten über einen Zeitraum von sechs Monaten eine Kapsel pro Tag mit einer Mischung aus Granatapfel, grünem Tee, Brokkoli und Kurkuma oder ein entsprechendes Placebo zur oralen Einnahme. Der



medianer Anstieg des PSA in der Nahrungsergänzungsmittelgruppe (FSG) betrug 14,7% im Gegensatz zu 78,5% in der Placebogruppe (PG), Differenz 63,8% ( $p = 0,0008$ ). Insgesamt entschieden sich 8,2% der Männer in der FSG und 27,7% in der PG dafür, die Überwachung am Ende der Intervention zu verlassen. Es gab keine signifikanten Unterschiede innerhalb der vorgegebenen Untergruppen nach Alter, Gleason-Grad, Behandlungskategorie oder Body-Mass-Index. Es gab keine Unterschiede bei Cholesterin, Blutdruck, Blutzucker, C-reaktivem Protein oder unerwünschten Ereignissen. Diese Studie fand damit einen kurzfristigen, signifikant günstigen Effekt auf den prozentualen Anstieg des PSA-Wertes bei Männern mit AS und WW nach Einnahme dieser gut verträglichen, spezifischen Mischung aus konzentrierten Lebensmitteln. Dies deutet darauf hin, dass diese Intervention klinisch sinnvoll ist. Dennoch werden weitere Studien längerfristige klinische Effekte und andere Faktoren, die das Fortschreiten der Krankheit beeinflussen, untersuchen müssen.

In einer systemischen Übersichtsarbeit von van Die et al. (2016) erfüllten fünf von 23 Volltextartikeln die Kriterien für die Aufnahme [798]. Zwei Studien waren placebokontrolliert, zwei weitere Studien waren aktive Kontrollstudien sowie eine weitere eine Hoch-/Niedrigdosis-Studie. Die Interventionen wurden als isolierte Phytochemikalien (Sulforaphan), phytotherapeutische Extrakte (Pomi-T (= Granatapfel-, Kurkuma-, Grüntee- und Brokkoliextrakt), Soja, Lycopin und POMx (Granatapfelextrakt) oder pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel (Soja und Lycopin) verabreicht. Alle Studien ergaben, dass sich die PSA-Werte im Serum bei einer signifikanten Anzahl von Männern stabilisierten, abnahmen oder langsamer anstiegen. Zudem berichteten drei Studien über eine Stabilisierung oder Verlängerung der PSA-Verdopplungszeit. Die Studien waren im Allgemeinen von guter Qualität, die Stichprobengrößen waren jedoch überwiegend klein und die Dauer der Studien kurz. Sulforaphan, Lycopin, Soja-Isoflavone, POMx und Pomi-T sind sicher und gut verträglich. Es gibt jedoch nur begrenzte Hinweise darauf, dass sie die PSA-Dynamik entscheidend beeinflussen können. Es kann keine Empfehlung für den Einsatz dieser Wirkstoffe zur Behandlung von Morbidität und Mortalität bei Prostatakrebs ausgesprochen werden, solange keine qualitativ hochwertigen, vollwertigen Studien zur Verfügung stehen. Es werden Empfehlungen zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit und Übersetzung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienendpunkte, des Designs und der Berichterstattung über phytotherapeutische Interventionen gegeben.

#### Mortalität

In zwei RCTs wurde wissenschaftlich der Einsatz von Granatapfel (Saft oder Extrakt) hinsichtlich der Wirkung auf die PSA-Verdopplungsrate untersucht. Der PSA-Spiegel im Blut dient als Biomarker für das Auftreten von Prostatakrebs bzw. eines Wiederauftretens von Prostatakrebs nach Therapie. Die PSA-Verdopplungszeit bietet daher ein Maß für den Krankheitsverlauf bei postoperativen Patienten mit Prostatakrebs. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Verum- und Placebogruppen, bzw. zwischen der low-dose und high-dose Gruppe [750], [782]. Männer mit dem Mangan-Superoxiddismutase (MnSOD) AA-Genotyp repräsentieren möglicherweise eine Gruppe, die empfindlicher auf die antiproliferativen Wirkungen von Granatapfel auf die PSA-Verdopplungszeit (PSADT) reagiert. Dieses Ergebnis erfordert jedoch eine prospektive Hypothesenprüfung und Validierung [782].

### Die Ergebnisse im Einzelnen:

Hintergrund des RCT von Paller et al. (2013) ist eine einarmige Phase-II-Studie mit einer Verlängerung der PSA-Verdoppelungszeit (PSADT), die mit Granatapfelsaft in Verbindung gebracht wurde [750]. Diese Studie bewertete die biologische Aktivität von zwei Dosen Granatapfelextrakt (POMx) bei Männern mit rezidivierendem Prostatakrebs, wobei Veränderungen der PSADT als primäres Ergebnis verwendet wurden.

In der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-II-Dosisfindungsstudie von Paller et al. (2013) wurden Männer (n = 95) mit lokalisiertem Prostatakarzinom ohne Metastasen und einem steigenden PSA-Wert nach initialer Primärtherapie randomisiert und auf zwei Gruppen verteilt, um mindestens 6 und bis zu 18 Monate lang 1g POMx (Lowdose-Gruppe, LD) (n = 46) oder 3 g (Highdose-Gruppe, HD) (n=49) POMx zu erhalten, geschichtet nach PSADT-Basiswert und Gleason-Score [750]. Die Intent-to-treat (ITT) - Population war zu 96% weiß, mit einem mittleren Alter von 74,5 Jahren und einem Gleason-Score von 7. Insgesamt verlängerte sich die mediane PSADT in der ITT-Population von 11,9 Monaten zu Studienbeginn auf 18,5 Monate nach der Behandlung (p < 0.001). Die PSADT verlängerte sich in der LD-Gruppe von 11,9 auf 18,8 Monate und in der HD-Gruppe von 12,2 auf 17,5 Monate, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen gab (p = 0.554). Beide Dosierungsgruppen zeigten somit nach Abschluss der Studie eine längere PSA-Verdoppelungszeit, unabhängig davon, ob sie eine niedrige Dosis (LD (1000 mg Polyphenolextrakt, entspricht 240 ml Granatapfelsaft, eine POMx-Kapsel) und zwei Placebo-Kapseln) oder eine hohe Dosis (HD (3000 mg Polyphenolextrakt, entspricht 720 ml Granatapfelsaft, drei POMx-Kapseln) erhielten. PSADT-Anstiege >100% des Ausgangswertes wurden bei 43% der Patienten beobachtet. Rückläufige PSA-Werte wurden bei 13 Patienten (13%) beobachtet. Insgesamt brachen 42% der Patienten die Behandlung ab, bevor die im Protokoll festgelegte PSA-Progression oder 18 Monate erreicht war, was in erster Linie auf einen Anstieg des PSA-Wertes zurückzuführen war. Beim Testosteron traten keine signifikanten Veränderungen auf. Obwohl keine klinisch signifikanten Toxizitäten festgestellt wurden, kam es bei 1,9% der LD-Gruppe und bei 13,5% der HD-Gruppe zu Durchfall. Ein möglicher Interessenskonflikt ergibt sich durch die Tatsache, dass der korrespondierende Autor, Michael Carducci, 2007 \$1500 von POM Wonderful, LLC, für die Teilnahme an einer Diskussion über zukünftige Versuche erhielt. Harley Liker und Patricia Wozniak, ebenfalls Koautoren, sind Berater von POM Wonderful, LLC. Brad Gillespie war bis 2011 der Vizepräsident von POM Wonderful. Die übrigen Autoren erklärten, dass kein Interessenskonflikt bestehe.

In einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studie von Pantuck et al. (2015) wurden die Auswirkungen von Granatapfel Flüssigextrakt sowie Granatapfelsaft auf die PSA-Werte im Serum von Probanden mit steigenden PSA-Werten nach einer Primärtherapie bei Prostatakrebs untersucht [782]. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Veränderung der PSA-Verdopplungszeit (PSADT). Weitere sekundäre und exploratorische Ziele waren die Bewertung der Sicherheit von Granatapfelsaft und die Bestimmung der Wechselwirkung des Mangan-Superoxiddismutase(MnSOD)-AA-Genotyps und der Granatapfelbehandlung auf die PSADT. Die Probanden (n = 183) wurden randomisiert und in drei Gruppen aufgeteilt: Granatapfelextrakt (n = 102), Placebo (n = 64) und Granatapfelsaft (n = 17). Die mediane PSADT stieg in der Placebogruppe von 11,1 Monaten zu Beginn der Studie auf 15,6 Monate (p < 0.001), verglichen mit der Granatapfelextrakt-Gruppe mit einem Anstieg von 12,9 Monaten zu Beginn der Studie auf 14,5 Monate (p = 0.13) und in der Granatapfelsaft-Gruppe mit einem Anstieg von 12,7 Monaten zu Beginn der Studie auf 20,3 Monate in der Saftgruppe (p = 0.004). Keine dieser Veränderungen war jedoch zwischen den drei

Gruppen statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ). Bei der Untersuchung der Wirkung des Granatapfelextraktes auf Männer mit Prostata-Karzinom vom MnSOD AA-Genotyp zeigten sich folgende Ergebnisse: Placebo-AA-Patienten erlebten eine 1,8-monatige Veränderung der medianen PSADT von 10,9 Monaten zu Studienbeginn auf 12,7 Monate ( $p = 0,22$ ), während Granatapfelextrakt-Patienten eine 12-monatige Veränderung der medianen PSADT von 13,6 zu Studienbeginn auf 25,6 Monate erlebten ( $p = 0,03$ ).

#### Neben- und Wechselwirkungen:

Im Allgemeinen sind die Produkte des Granatapfels gut verträglich [799], [783]. Bei Männern wurden nach dem täglichen Verzehr von 8 Unzen (240-720 ml/Tag) Granatapfelsaft über einen Zeitraum von zwei Jahren keine signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet [759]. In einer Studie mit Prostatakrebspatienten traten nur wenige damit zusammenhängende unerwünschte Ereignisse auf, darunter leichte bis mäßige Übelkeit, Verstopfung und verminderter Appetit [782]. Bei einigen Patienten kam es bei höheren Dosen zu Durchfall [750].

Diabetiker sollten wegen des Zuckergehalts des Granatapfels vorsichtig bei dem Verzehr sein [640].

Mögliche Wechselwirkungen von Granatapfel mit anderen Medikamenten und Substraten wurden bezüglich Cytochrom P4503A und CYP 2C9 sowie in Bezug auf Warfarin und Metformin untersucht [640].

Obwohl Studien an Ratten vermuten lassen, dass Granatapfelsaft die Aktivität von Cytochrom P450 3A (CYP3A) ähnlich wie Grapefruitsaft hemmen kann [787], [793], zeigten Studien an Menschen keine klinisch relevante Hemmung [794], [796], [797]. Eine Studie an Ratten zeigte, dass Granatapfelsaft die CYP2C9-Aktivität hemmte und die Tolbutamid-Bioverfügbarkeit erhöhte [792], aber Granatapfelsaft/-extrakt hatte keinen Einfluss auf die CYP2C9-Aktivität beim Menschen [795]. Gemäß einem Fallbericht kann Granatapfelsaft mit Warfarin interagieren [800]. In einem Rattenmodell reduzierte die Verabreichung von Granatapfelsaft die Wirksamkeit von Metformin [801], die klinische Relevanz beim Menschen muss noch bestimmt werden [640].

In der RCT von Paller et al. (2013) traten bei insgesamt 18 Patienten arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse auf, von denen 12 gastrointestinal waren [750]. Durchfall des Grades  $\leq 2$  wurde bei acht Patienten gemeldet (7,7% der Gesamtzahl, 1,9% bei 1-POMx und 13,5% bei 3-POMx) und nur bei fünf Patienten (allesamt Probanden der 3-POMx-Gruppe) als arzneimittelbezogen eingestuft.

Bei einem Patienten in der 1-POMx-Gruppe trat eine Refluxkrankheit auf und bei sechs Patienten in der 3-POMx-Gruppe traten andere studienbedingte gastrointestinale Nebenwirkungen auf, darunter Übelkeit (vier Patienten) und Bauchschmerzen, Verstopfung, häufiger Stuhlgang, Magenbeschwerden und Erbrechen (jeweils ein Patient). Es wurden keine klinisch-chemischen, hämatologischen oder hormonellen Toxizitäten der Grade 3-4 berichtet. Bei zehn Patienten traten kardiale Nebenwirkungen (drei Patienten in der 1-POMx-Gruppe und sieben Patienten in der 3-POMx-Gruppe) wie Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und kongestive Herzinsuffizienz auf. Keine wurde als studienmedikamentenbezogen betrachtet; bei den meisten waren vor der Randomisierung kardiale Erkrankungen diagnostiziert worden.

Beim Testosteron wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Estradiol tendierte in der 3-POMx-Gruppe von 28,0 bis 32,3 pg ml<sup>-1</sup> anzusteigen, nicht jedoch in der 1-POMx-Gruppe. Die Veränderungen bei Estradiol reichten von -37,45 bis +38,43 pg ml<sup>-1</sup> in der 1-POMx-Gruppe und von -25,84 bis +30,41 pg ml<sup>-1</sup> in der 3-POMx-Gruppe. Geschlechtshormonbindendes Globulin nahm in beiden Gruppen zu, jedoch waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant (42,5-54,7 nmol l<sup>-1</sup> in der 3-POMx-Gruppe und 42,8-49,2 nmol l<sup>-1</sup> in 1-POMx).

In der RCT von Pantuck et al. (2015) waren die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (UE) von mittlerem oder leichtem Grad und nach Einschätzung der Probanden nicht im Zusammenhang mit dem verabreichten Studienprodukt zu sehen [782]. UE traten in der Verum- und Placebo-Gruppe gleich häufig auf. Nur drei von 284 UEs wurden konnten definitiv mit dem Studienprodukt in Verbindung gebracht werden. Alle drei UEs traten in der Extraktgruppe auf und schlossen gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Verstopfung und verminderter Appetit ein. Mögliche zusätzliche UE im Zusammenhang mit der Behandlung waren Zahnverfärbungen und Blähungen im Bauchraum.

#### Toxizität

Höhere Dosierungen (> 80 g) der Granatapfelrinde können laut WHO-Monographie Übelkeit, Durchfall, Blutungen, Schwindel, Fieber, Tremor, Kollaps und Sehstörungen hervorrufen [669].

Granatapfelsaft kann das Risiko einer Rhabdomyolyse bei Patienten unter Statintherapie erhöhen [773].

In dem RCT von Paller et al. (2013) zeigten die Patienten keine Anzeichen klinischer Toxizität in dem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten [750]. Es wurden keine Todesfälle oder medikamentenbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Schwere oder lebensbedrohliche UEs einschließlich Tod waren in dem RCT von Pantuck et al. (2015) in allen Gruppen (n = 11) selten und keines der schweren/lebensbedrohlichen UEs wurde mit dem Studienprodukt zusammenhängend beurteilt [782].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Granatapfel wurde von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

## 7.19.8 Guarana

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.65	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Es liegen Daten aus 4 RCTs zur Wirksamkeit von Guarana-Trockenextrakt auf die Lebensqualität (Fatigue) bei Patienten, die unter einer Chemotherapie-bedingten Fatigue litten, vor. Guarana-Trockenextrakt sollte nicht bei diesen Patienten zur Verbesserung der Chemotherapie-bedingten Fatigue eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[802], [803], [804], [805]	
	Konsens	

Guarana (*Paullinia cupana*; engl. guarana) gehört zu den Seifenbaumgewächsen und ist im Amazonasbecken beheimatet [640]. Zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln werden die Samen getrocknet und anschließend pulverisiert [806]. Zu den Inhaltsstoffen zählen Tannine (>12 %, davon ca. 10% Proanthocyanidine), Coffein (4–8 %), Theophyllin (0 – 0,25 %), Theobromin (0,02–0,04 %), (+)-Catechin (6 %), (-)-Epicatechin (3 %), Saponine, Stärke, Mineralstoffe (3–4 %) und Wasser (6–8 %) [807]. Die anregenden Effekte von Guarana Samen, in Form einer kardialen Stimulation sowie Stimulation des zentralen Nervensystems, gehen vor allem auf den hohen Koffeingehalt der Samen zurück, der mit 4–8 % der Trockenmasse deutlich höher als bei Kaffee und Tee liegt [640], [808]. Den Samen der Guarana Pflanze wird eine harntreibende, sowie fiebersenkende Wirkung zugeschrieben. Es konnten antioxidative Effekte von Guarana durch die Inhibition von Lipidperoxidation gezeigt werden. Eine langfristige Einnahme kann weiterhin angstlösende Effekte haben, da das Präparat auf das dopaminerge und serotonerge Neurotransmittersystem wirkt [640].

Traditionell wird Guarana Samen zur Appetitreduktion, zur Stimulation des zentralen Nervensystems, zur Reduktion von Fatigue und zur Steigerung der sexuellen Leistungsfähigkeit angewendet [640], [808]. Laut der ESCOP-Monografie (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) der Scientific Foundation of Herbal Medicinal Products gilt der Samen der Guarana Pflanze lediglich bei Missbrauch als giftig. Die empfohlene Dosis für Erwachsene und ältere Menschen beträgt oral 450 mg (Einzeldosis), bis zu 5-mal täglich. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Wenn die Symptome während der Anwendung länger als 1 Woche andauern, sollte ein Arzt oder eine qualifizierte medizinische Fachkraft konsultiert werden [806].

Zu den empfohlenen Indikationen für Guarana zählen Fatigue, Erschöpfung und Rekonvaleszenz. Die Wirkung wird als zentral stimulierend beschrieben, zu den Vergiftungserscheinungen bei höheren Dosen zählen Kopfschmerzen, Schwindel,

Herzklopfen, Schlafstörungen, Unruhe, Erbrechen, Durchfall sowie starke Diurese. In pädiatrischen Fällen nach Guarana Missbrauch wurden Erbrechen, Agitation, unregelmäßige Herzschläge, hoher Blutdruck und Übelkeit berichtet [640]. Nach dem Konsum guaranahaltiger Energy Drinks kam es vereinzelt zu kardialer und zentralnervöser Symptomatik wie ventrikulären Extrasystolen, Tachykardie und Krampfanfall [640]. Als kritisch unter den Inhaltsstoffen werden Coffein und Saponine angesehen, als Richtwert für die pharmakologische Wirkung werden 1–3 g Droge/ Tag angegeben [809]. Der Samen der Guarana-Pflanze liegt in Deutschland sowohl als Nahrungsergänzungsmittel mit einer empfohlenen Mengenbegrenzung als auch als Arzneistoff vor [669]. Beim Absetzen der Produkte nach längerfristigem Konsum kann es zu körperlichen Entzugserscheinungen kommen. Nicht empfohlen werden Guarana-Produkte für Menschen mit Bluthochdruck und chronischen Kopfschmerzen sowie für Kinder, Schwangere und in der Stillzeit [810]. Kontraindikationen für die Einnahme von Guarana-Präparaten sind gerinnungshemmende oder antithrombozytäre Medikamente. Da Guarana selbst eine antithrombozytäre Wirkung hat, kann es hier zu additiven Effekten kommen. Weiter bewirkt Guarana einen Abfall der Bioverfügbarkeit von Amiodaron, einem Medikament gegen Herzrhythmusstörungen [640]. Zudem sollte auf eine Einnahme bei Magen- und Darmgeschwüren, Hyperthyreoidismus oder kardiovaskulären Problemen wie Hypertonie oder Arrhythmie, verzichtet werden (European Medicines Agency, 2014). Da es sich um ein koffeinhaltiges Präparat handelt, reduziert dies die sedierende Wirkung und steigert Nebenwirkungen von sympathomimetischen Medikamenten. Vorsicht ist ferner bei der gleichzeitigen Einnahme von MAO (Monoaminoxidase)-Hemmern angezeigt [806].

#### Lebensqualität/Fatigue (zu Empfehlung 7.65)

Vier RCTs haben die Wirkung von Guarana in verschiedenen Dosierungen auf chemotherapie-bedingte Fatigue bei Patienten untersucht, die hauptsächlich an Brustkrebs, aber auch an anderen Krebsarten, litten [802], [804], [805], [811].

Bei Patientinnen mit Brustkrebs, die sich einer systemischen Chemotherapie unterziehen, ist die krebsbedingte Müdigkeit (CRF) ein häufiges Problem, das sich negativ auf die Lebensqualität auswirken kann. Die Wirkung von Guarana auf die Fatigue, Schlafqualität, Angstzustände, Depressivitätssymptomatik sowie klimakterische Beschwerden bei Frauen mit Brustkrebs wurde von Oliveira Campos et al. (2011) in einer RCT untersucht [811]. Patienten (n = 75) mit fortschreitender Müdigkeit nach dem ersten Chemotherapiezyklus erhielten in dieser Studie randomisiert entweder Guarana 50 mg oral zweimal täglich (n = 32) oder ein Placebo (n = 43) über 21 Tage. Nach einer 7-tägigen „wash-out“-Phase fand ein Crossover statt. Alle Patienten wurden an den Tagen 1, 21 und 49 ausgewertet. Der primäre Endpunkt war die Auswertung des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), die sekundären Endpunkte waren die Ergebnisse des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES), der Brief Fatigue Inventory (BFI), der Pittsburg Sleep Quality Index, die Chalder Fatigue Skala und die Hospital Anxiety and Depression Skala. Guarana verbesserte die FACIT-F-, FACT-ES- und BFI-Werte im Vergleich zu Placebo an den Tagen 21 und 49 signifikant ( $p < 0.01$ ). Die Chalder-Skala verbesserte sich an Tag 21 signifikant ( $p < 0.01$ ), aber nicht an Tag 49 ( $p = 0.27$ ). Durch die Verabreichung von Guarana ergaben sich keine unerwünschten Ereignisse der Toxizitätsgrade 2, 3 oder 4 nach allgemeinen Terminologiekriterien und verursachte weder eine Verschlechterung der Schlafqualität noch Angstzustände oder Depressivität. Guarana könnte eine wirksame, kostengünstige und ungiftige Alternative für die kurzfristige Behandlung von Müdigkeit bei Patientinnen mit Brustkrebs, die eine systemische Chemotherapie erhalten, darstellen. Es sind weitere Studien erforderlich,



um diese Ergebnisse zu bestätigen und ihre Generalisierbarkeit auf chronische CRF und andere Krebsarten zu untersuchen.

In einem weiteren Crossover-RCT untersuchten Da Costa Miranda et al. (2009) ebenfalls die Wirkung von Guarana auf chemotherapiebedingte Fatigue bei Patienten mit Brustkrebs [802]. Frauen (n = 36) wurden in zwei Gruppen randomisiert. Über 14 Tage nahmen die Patienten der Interventionsgruppe Guarana 75 mg einmal täglich ein, während die Kontrollgruppe ein Placebo zu sich nahm. Danach wechselten die Patienten die Behandlung für weitere 14 Tage, aufgrund der geringen Halbwertszeit von Guarana ohne, dass ein Wash-Out stattfand. Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich Fatigue oder Depressivität zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden.

In einer weiteren Studie untersuchten del Giglio et al. (2013) die Wirkung von Guarana auf chemotherapiebedingte Fatigue bei soliden Tumorentitäten [804]. In dieser Studie wurden Patienten (n = 40) mit verschiedenen Krebsarten, darunter Brust-, Darm-, Kopf- und Hals-, Lungen- sowie Eierstockkrebs und chemotherapiebedingter Fatigue (CRF) untersucht. Eine Woche nach Chemotherapie erhielten die Patienten für drei Wochen Guaranatrockenextrakt (Induktionsphase).

Nach der Behandlung mit Guaranatrockenextrakt verbesserte oder stabilisierte sich der BFI-Müdigkeitsscore bei 36 der 40 Patienten (mittlerer Unterschied im BFI-Score = 2,503; 95% Konfidenzintervall: 1,716-3,375, p = 0.0002). Anschließend wurden diejenigen, die auf die Behandlung ansprachen und einen niedrigeren BFI-Score (Brief Fatigue Inventory) aufwiesen (n = 36) randomisiert und einer Verumgruppe (n = 18) oder Placebogruppe (n = 17) zugewiesen. Die Patienten erhielten für weitere drei Wochen (Behandlungsphase) entweder Guarana (37,5 mg, 2 x pro Tag) oder äquivalent dazu ein Placebo. Am Ende der randomisierten Behandlungsphase fanden sich keine Unterschiede mehr hinsichtlich Fatigue, Depressivität oder Schlafqualität. Es lässt sich daraus ggf. schlussfolgern, dass Guaranatrockenextrakt für die Behandlung von CRF bei Patienten mit soliden Tumoren wirksam sein könnte. Ein Konditionierungseffekt, der bei Patienten beobachtet wurde, die initial eine günstige Wirkung von Guaranatrockenextrakt auf CRF aufwiesen, könnte die besser als erwarteten Ermüdungswerte der mit Placebo behandelten Patienten erklären.

In einer prospektiven Phase-II-Studie untersuchten Martins et al. (2017) Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses im Stadium I-IV (n=60) vor, während und nach einer Chemoradiotherapie im Hinblick auf die Wirkung von Guaranatrockenextrakt auf die Lebensqualität im Allgemeinen und die Fatigue im Speziellen [805]. Die Patienten wurden in zwei Arme randomisiert: Placebo versus Guarana in einer Dosis von 50 mg zweimal täglich während der Chemoradiotherapie-Behandlung. Es wurden die Fragebögen FACT-HN, EORTC-HN35 und EORTC-Q30 zur Beurteilung der Müdigkeit und Lebensqualität (QoL) verwendet.

Eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität in den Bereichen Gesamt (p = 0.0054), Funktion (p = 0.018) und Symptom (p = 0.0042) nach dem zweiten Chemotherapiezyklus wurde bei Patienten mit Guarana im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet. Beim Vergleich der ersten und vierten Bewertung jeder Domäne in jeder Gruppe wurden weder in der Guarana- noch in der Placebogruppe signifikante Unterschiede in irgendeiner Domäne der Lebensqualität beobachtet. Im FACT-HN35-Fragebogen zeigte die Guarana-Gruppe nach dem ersten Zyklus der Chemo-Radiotherapie eine Verbesserung in Bezug auf Schmerzen (p = 0.0133), soziales Essen (p = 0.0227), Schlucken (p = 0.0254), Husten (p = 0.0107) und Gewichtsverlust (p = 0.012). Nach Abschluss der Behandlung (nach dem dritten Zyklus) verstärkte sich die



Gewichtsabnahme jedoch ( $p = 0.0074$ ), und in der Guarana-Gruppe wurde zusätzlich zum verstärkten Einsatz von Analgetika ( $p = 0.0253$ ) eine stärkere Verwendung einer nasogastralen Sonde ( $p = 0.051$ ) beobachtet. Was den Fragebogen EORTC-QoL C30 betrifft, so wurde bei Patienten, die Guarana verwendeten, eine Verbesserung der Symptome in den drei Bereichen (funktionell, insgesamt und Symptome) beobachtet. Hinsichtlich der Toxizität, wie sie von der CTCAE-Skala (Common Terminology Criteria for Adverse Events) eingestuft wird, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet. Von einem Vorteil von Guarana hinsichtlich chemotherapiebedingter Fatigue ist anhand dieser Studienergebnisse nicht auszugehen, jedoch bedarf es großer und qualitativ hochwertiger Studien, um diese Ergebnisse zu validieren.

#### Mortalität

In der RCT von Martins et al. (2017) zeigten die teilnehmenden Patienten keinen Unterschied in der Überlebensrate [805].

#### Neben- und Wechselwirkungen

Bei Guarana können die gleichen Nebenwirkungen wie bei übermäßigem Genuss von Koffein aus anderen Quellen auftreten, etwa erhöhte Reizbarkeit, Schlafstörungen, Tachykardie, Kopfschmerzen, Zittern oder Muskelschmerzen. Kontraindikationen für die Einnahme von Guaranapräparaten sind gerinnungshemmende oder Medikamente, die die Thrombozytenaggregation hemmen. Da Guarana selbst eine antithrombozytäre Wirkung hat, kann es hier zu additiven Effekten kommen. Weiter bewirkt Guarana einen Abfall der Bioverfügbarkeit von Amiodaron, einem Medikament gegen Herzrhythmusstörungen [640]. Zudem sollte auf eine Einnahme bei Magen- und Darmgeschwüren, Hyperthyreoidismus oder kardiovaskulären Problemen wie Hypertonie oder Arrhythmie, verzichtet werden (European Medicines Agency, 2014). Da es sich um ein koffeinhaltiges Präparat handelt, reduziert dies die sedierende Wirkung und steigert Nebenwirkungen von sympathomimetischen Medikamenten. Vorsicht ist ferner bei der gleichzeitigen Einnahme von MAO (Monoaminoxidase)-Hemmern angezeigt [806]. Nicht empfohlen werden Guarana-Produkte für Menschen mit Bluthochdruck und chronischen Kopfschmerzen sowie für Kinder, Schwangere und in der Stillzeit [810].

In der Studie von del Giglio et al. (2013) zeigten sich keine unerwünschten Ereignisse der Grade 2, 3 oder 4 nach üblichen Terminologiekriterien und es verschlechterte sich weder die Schlafqualität noch verursachte Guarana Angstzustände oder Depressivität [804].

In der Studie von Martins et al. (2017) zeigten sich in der Verum- und Placebogruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen von Guarana [805].

#### Toxizität

Zu den Vergiftungserscheinungen bei höheren Dosen zählen Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen, Schlafschwierigkeiten, Unruhe, Erbrechen, Durchfall sowie starke Diurese [810], [640]. In pädiatrischen Fällen nach Guarana Missbrauch wurden Erbrechen, Agitation, unregelmäßige Herzschläge, hoher Blutdruck und Übelkeit berichtet [640]. Nach dem Konsum eines guaranahaltigen Energy Drinks klagten zwei Frauen über Tachykardie und eine 25-jährige Frau mit bekanntem Mitralklappenprolaps über ventrikuläre Extrasystolen. Vier gesunde junge Erwachsene erlitten zudem einen

Krampfanfall nach dem Konsum von Energy-Drinks, die unter anderem Guarana enthielten [810], [640].

Die Toxizität in den vorliegenden Studien war weitgehend vergleichbar zwischen den Guarana- und Placebogruppen. In drei der eingeschlossenen RCTs wurden entweder keine Toxizitäten oder keine Toxizitäten größer Grad 1 beobachtet [802], [805], [803]. Nur in einer RCT wurden Toxizitäten Grad 3, darunter Depression (n = 1) und Schwindel (n = 1), in der Verumgruppe beobachtet [804].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Guarana wurde von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationssfassung

### 7.19.9 „Heilpilze“

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.66	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit verschiedener „Heilpilze“ auf die Überlebensrate und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen diese „Heilpilz“-arten zur Senkung der Mortalitätsrate <sup>1</sup> und Verbesserung der Lebensqualität <sup>2</sup> bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[812]</a> , <a href="#">[813]</a> , <a href="#">[814]</a>	
	Starker Konsens	

Medizinische Pilze sind makroskopische Pilze, welche in Form von Extrakten oder Pulver zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung von Mehrfachkrankheiten oder zur Ausgewogenheit einer gesunden Ernährung eingesetzt werden. Ihr Verzehr erfolgt meist in Form von Tees, getrockneten Pulvern, als Trockenextrakt in Kapseln oder als Flüssigextrakt. Jedoch sind nicht alle „Heilpilze“ Speisepilze. Die European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) hat keine Monographien für „Heilpilz“-arten veröffentlicht. Einige „Heilpilz“-arten wie Maitake (*Grifola frondosa*) und ABM (*Agaricus blazei* Murill) liegen in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel vor. Im asiatischen Raum werden Studien mit „Heilpilz“-Injektion durchgeführt. Die eingeschlossenen Studien umfassen die folgenden medizinischen Pilzarten:

#### *Agaricus blazei* Murill

Mandelpilz (*Agaricus blazei* Murill), auch als „ABM“ oder „Sonnenpilz“ bekannt. Anekdotischer Einsatz in der Behandlung von Arteriosklerose, Diabetes, Hepatitis, Hyperlipidämie sowie bei Krebserkrankungen. In Rattenmodellen liegen erste Hinweise für Effekte verschiedener Komponenten von ABM vor: für Ergosterol, Agaritin, Polysacchariden und Blazeispirol A (hergestellt durch ABM-Fermentation) wird eine krebshemmende und immunmodulierende Wirkungen postuliert [\[640\]](#). ABM zeigt in vitro eine Östrogen-ähnliche Wirkungen, so dass die Verwendung für hormonabhängige Krebsarten nicht empfohlen wird [\[640\]](#).

#### *Grifola frondosa*

Traditionell werden in Japan und China Maitakepilze (*Grifola frondosa*) als Teil der Nahrung gesehen und bei Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie eingesetzt. Weitere traditionelle Anwendungsbereiche sind Vorbeugung und Behandlung von Krebserkrankungen, Reduktion des Cholesterinspiegels, Stimulation des Immunsystems und Gewichtsreduktion. In Laborstudien konnten Maitakeextrakte verschiedene Zellen und Faktoren des Immunsystems stimulieren. Nagetiermodelle zeigten außerdem eine Verringerung des Wachstums einiger Tumore und geringere

Blutzuckerspiegel [640]. Die Autoren Ulbricht et al. (2009) konnten allerdings in ihrem systematischen Review aufgrund der geringen Studienlage weder eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Maitake zur Vorbeugung und Behandlung von Krebserkrankungen, Management von Diabetes und Hyperglykämie, sowie zur Immunstimulation geben [815].

#### *Heridium erinaceus*

Igelstachelbart (*Heridium erinaceus*), auch als Affenkopfpilz oder Löwenmähne bekannt, wird seit Jahrzehnten in der Traditionellen Chinesischen Medizin genutzt [816]. Der Pilz enthält mehr als 80 verschiedene bioaktive Metabolite, wie beispielsweise Terpenoid, Polyketid, Sterin und Phenol. Der Anteil der Polysaccharide in *Heridium erinaceus* (HE) ist im Fruchtkörper höher als im Myzel. Diesen Polysacchariden wird eine immunmodulierende Aktivität der Makrophagen postuliert. Zudem werden anti-tumorale, antimikrobielle, anti-oxidative, anti-aging, anti-hyperglykämische, anti-hypercholesterinämische und neuroprotektive Eigenschaften diskutiert [817]. In einem Nagetiermodell reduzierten 40 mg Echanolic Extrakt von *Heridium erinaceus* neuropathische Schmerzen, steigerten die Inhibition der Lipidperoxidation und verbesserten die Aktivität von antioxidativen Enzymen wie Lactat Dehydrogenase, Glutathionperoxidase, Glutathionreduktase, Katalase und Glutathion-S-Transferase [816]. Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien geben Hinweise darauf, dass die Einnahme von *Heridium erinaceus* zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion (orale Einnahme des pudrigen Extraktes über einen Zeitraum von 12 Wochen, viermal täglich 0,8 g) [818], zu einer Reduktion von Depressivität und Angst (Einnahme von 4 HE-Kekschen à 0,5 g täglich über einen Zeitraum von vier Wochen) [819], sowie zu einer Verbesserung der milden kognitiven Beeinträchtigung (Einnahme von 4 Tabletten à 250 g pudrigem HE über einen Zeitraum von 16 Wochen) [820] führen könnte.

#### *Coriolus versicolor*

Schmetterlingstramete (*Coriolus versicolor*) oder engl. „Turkey Tail“ wird in der Traditionell Chinesischen Medizin als Tonikum (Stärkungsmittel) verwendet. Isoliertes Polysaccharid-K (PSK) sowie Polysaccharidpeptid (PSP) aus *Coriolus* zeigen Effekte auf das Immunsystem: PSK induziert die Zytokinexpression in humanen mononukleären Blutzellen. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass PSP die Zytokinproduktion und T-Zellproliferation stimuliert und vor einer Cyclophosphamid-induzierten Immunsuppression schützen kann.

Eine randomisierte Studie aus dem American Journal of Clinical Oncology untersuchte die 5-Jahres Überlebensraten von Patienten, welche an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt waren und eine a) Strahlentherapie, b) Strahlentherapie und PSK, c) Chemo- und Strahlentherapie und d) Chemo- und Strahlentherapie und PSK erhielten. Im Vergleich der Gruppen c) und d) zeigte sich ein Trend zu einer Verbesserung der 5-Jahres Überlebensraten unter PSK-Behandlung (29,1% vs. 37,2%), welcher jedoch nicht signifikant war (Log-rank und generalisierter Wilcoxon-Tests,  $p = 0.1930$ ,  $p = 0.1034$ ). Eine Cox multivariate Regressionsanalyse der Daten deutet darauf hin, dass die postoperative Therapie mit oder ohne PSK der signifikanteste prognostische Faktor für Patienten, welche eine Strahlen- und Chemotherapie erhielten, war. Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Patienten mit einem Ösophaguskarzinom von einer PSK-Therapie in Kombination mit einer Strahlen- und Chemotherapie profitieren könnten.

In einer weiteren klinischen Studie wird berichtet, dass eine PSP Behandlung bei Nichtkleinzelligem Lungenkrebs zu einer verlangsamten Progression der Erkrankung führen kann. Die Studienlage zu Brustkrebs, Leberzellkarzinom und Leukämie ist unklar.

Es liegen Tier- sowie klinische Studien vor, welche erste Hinweise darauf geben, dass *Coriolus* zur Vorbeugung und Behandlung von Krebs, zur Reduktion von Nebenwirkungen während der Chemotherapie und Strahlentherapie, zur Stimulation des Immunsystems, zur Behandlung von Infektionen, Herpes und Hepatitis, sowie zur Verbesserung von Kraft und Ausdauer angewendet werden könnte. Polysaccharid-K wurde in Japan für die klinische Anwendung genehmigt [640].

#### *Antrodia cinnamomea*

*Antrodia cinnamomea*, welcher auch als „AC Fungi“ oder „AC Pilz“ bekannt ist, ist ein seltener Pilz, welche in den Wäldern Taiwans wächst. Die Hauptkomponenten dieses Pilzes sind Polysaccharide, Stereoid- und Triterpensaponine, Phenolverbindungen, Cordycepin, Sesquiterpene, Adenosin, Ergosterin sowie Derivate der Malein- und Bernsteinsäure [821]. Diesem Pilz werden traditionell anti-tumorale Aktivitäten, anti-inflammatorische und immunmodulierende Effekte, Reduktion der Hepatitis B Virusreplikation, antioxidative Aktivitäten, hepatisch-protective Aktivitäten, neuroprotective Effekte, Antihypertensive Effekte und vasorelaxierende Effekte zugesprochen. Humane klinische Studien zu *Antrodia cinnamomea* sind sehr limitiert. Zu reinen Bestandteilen des *Antrodia cinnamomea* existieren keine klinischen Studien [822].

#### Mortalität und Lebensqualität (zu Statement 7.66)

In einer RCT wurde die Wirkung von einem Pilzextrakt *Agaricus blazei* Murill auf die Abwehrsystemaktivität untersucht [814]. In zwei weiteren eingeschlossenen RCTs wurde die Wirkung verschiedener medizinischer Pilzarten auf die Überlebensrate untersucht [813], [812].

Es gibt vereinzelte Hinweise darauf, dass der Pilzextrakt *Agaricus blazei* Murill (ABM) zu einer Aktivierung des Immunsystems beitragen könnte. Aktivierte Immunzellen könnten möglicherweise Wirkungen an Krebszellen entfalten. Ahn et al. (2004) untersuchten die Auswirkung von ABM auf die Aktivität der natürlichen Killerzellen und auf die Lebensqualität [814]. Frauen (n = 100), die sich einer Chemotherapie zur Behandlung von Gebärmutterhals-, Ovarial- oder Endometriumkrebs unterziehen sollten, wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe nahm während ihrer Chemotherapie ein Paket ABM (genaue Dosis nicht angegeben) drei Mal täglich ein, während die Kontrollgruppe ausschließlich eine Chemotherapie erhielt. Frauen, welche ABM einnahmen, zeigten eine höhere zytotoxische Aktivität von natürlichen Killerzellen, als Frauen, die ABM nicht einnahmen. Zudem kam es in der ABM-Gruppe zu einer Reduktion Chemotherapie-assoziiertes Nebeneffekte wie Appetit, Alopezie, Emotionale Stabilität, allgemeine Schwäche. Über unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet [814].

In einer doppelblinden RCT haben Tangen et al. (2015) ein japanisches, kommerzielles Produkt (AndoSan) getestet, welches aus drei „Heilpilz“-arten besteht [813]. Nach dem Zufallsprinzip wurden N=40 Patienten mit Multiplem Myelom in zwei Gruppen randomisiert. Die Verum-Gruppe trank während der gesamten Dauer der Krebsbehandlung (autologe Stammzelltherapie gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie) 60 ml AndoSan pro Tag, während die Kontrollgruppe ein identisches

Placebo (Wasser mit Farbzusatz) trank. Es konnten keine Unterschiede im Hinblick auf die Überlebensraten der Patienten oder bezüglich der Zeit zur nächsten erforderlichen Chemotherapie festgestellt werden [813]. Es wurden keine Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignisse erfasst.

Tsai et al. (2016) testeten die Wirkung eines Pilzextraktes *Antrodia cinnamomea* (AC) bei einer kleinen Stichprobe von Patienten (n = 37) mit fortgeschrittenem oder wiederkehrendem Adenokarzinom [812]. Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die Interventionsgruppe (n = 17) nahm zweimal täglich für 30 Tage ab der ersten Chemotherapie Dosis AC ein, während die Kontrollgruppe (n = 20) im gleichen Zeitraum ein identisches Placebo substituierte. Es wurden keine Unterschiede in der Überlebensrate oder dem Ansprechen auf die Therapie zwischen den Gruppen nachgewiesen. Schlafstörungen verbesserten sich in der AC-Gruppe und im Vergleich zur Placebogruppe (p = 0,04).

In zwei RCTs wurden die Lebensqualität mittels des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30* (EORTC QLQ-30) Fragebogen in zwei verschiedenen Patientengruppen gemessen [813], [812]. Beide RCTs konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen [813], [812]. Die Aussagekraft der Studien ist insbesondere auch durch die Anwendung in Deutschland nicht üblicher Chemotherapien stark eingeschränkt.

#### Neben- und Wechselwirkungen

Das japanische kommerzielle Produkt AndoSan zeigt eine begrenzt hemmende Wirkung auf den Zytochrom-P-450-Stoffwechsel [823]. Der Reishi-Pilz (*Ganoderma lucidum*) führt zu einer hypoglykämischen, hypotonischen und gerinnungshemmenden Wirkung beim Menschen. Aus diesem Grund liegt eine Kontraindikation bei Therapie mit z.B. antihypertensiven Medikamenten und Hypotonie vor [824]. Ebenso zeigte sich, dass der Maitakepilz (*Grifola frondosa*) in Nagetiermodellen sowohl hypotensive als auch hypoglykämische Effekte hat und die Wirkung von immunsuppressiven Medikamenten beeinflussen kann [815]. Daher kann Maitake die Wirkung von blutzuckersenkenden Medikamenten verstärken. Zudem ist es bei der Einnahme von Warfarin (Vitamin-K-Antagonist zur Antikoagulation) kontraindiziert [640]. Bei Maitake kann ein Anstieg der weißen Blutkörperchen auf eine allergische Reaktion hinweisen [640]. Zu den berichteten Nebenwirkungen von *Agaricus blazei Murill* (ABM) gehören Cheilitis und Leberfunktionsstörungen [640]. ABM hemmt die Wirkung von CYP3A4 und kann daher Wechselwirkungen mit Medikamenten verursachen, welche von diesem Enzym metabolisiert werden [640]. Nebenwirkungen von der Schmetterlingstramete (*Coriolus versicolor*) sind dunkle Verfärbungen des Stuhlgangs und der Fingernägel. Zudem wurden geringgradige, hämatologische und gastrointestinale Toxizitäten berichtet, wenn der Pilz in Verbindung mit einer Chemotherapie eingenommen wurde. Die Auslösung der beschriebenen Nebenwirkungen durch die Chemotherapie selbst konnte nicht ausgeschlossen werden [640].

#### Toxizität

Die Daten über die Sicherheit verschiedener „Heilpilz“-arten beim Menschen sind spärlich. Toxizitäten (unerwünschte Ereignisse) wurden im RCT von Tsai et al. (2016) berichtet [812].

Nebenwirkungen, wie abdominelle Schmerzen, Diarrhö, trockener Mund, verschwommenes Sehen, Atemnot, intrakranielle Blutungen, Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt und Infektionen wurden vereinzelt in der Gruppe, welche mit dem Pilzextrakt *Antrodia cinnamomea* behandelt wurde und in der Placebogruppe berichtet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen existieren nicht [812]. Es liegen keine Daten zur Einnahme bei schwangeren oder stillenden Frauen und bei Kindern vor. Deshalb wird von einer Einnahme von „Heilpilzen“ bei diesen Patientengruppen abgeraten.

#### Evidenzaufarbeitung

Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationssfassung



### 7.19.10 Ingwer

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.67	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Ingwer auf Mortalität, krankheitsassoziierte Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Ingwer zur Senkung der Mortalität und Verbesserung der krankheitsassoziierten Morbidität oder Lebensqualität bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[825]	
	Starker Konsens	

7.68	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	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 diesen Patienten angewendet werden.	
Level of Evidence <b>1</b>	[826], [827], [828], [825], [829], [830], [831], [832], [833], [834], [835], [836], [837], [838]	
	Starker Konsens	

Ingwer (*Zingiber officinale*) ist eine tropische Pflanze, dessen unterirdischer Hauptspross, das Ingwer-Rhizom, als Küchengewürz oder Arzneidroge Verwendung findet. Die arzneilich wirksamen Inhaltsstoffe befinden sich im Wurzelstock, welcher zu 1,5–3% aus ätherischem Öl besteht. In diesem sind unter anderem die Substanzen Zingiberen, Curcumen und Beta-Eudesmol enthalten. Daneben stecken in der Ingwerwurzel Scharfstoffe, die der Knolle ihren typischen Geschmack verleihen: v.a. die sogenannten Gingerole und Shogaole. Des Weiteren enthält Ingwer Borneol und Cineol, zudem Vitamin C, Magnesium, Eisen, Calcium, Kalium, Natrium und Phosphor [839].

Ingwer ist in Pulverform als Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel 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 dem Markt befindlichen Angeboten. 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.

In allen Studien wurden den Patienten standardmäßig Antiemetika gegeben (Ondansetron, Dexamethason, Metoclopramid etc.). In 5 Einzelstudien [828], [830], [838], [833], [829], sowie in einer Studie [840] aus SRs ([826], [827]) bekamen ein Teil oder alle Patienten zusätzlich das Medikament Aprepitant, welches einen teilweise identischen Wirkmechanismus hat wie Ingwer. Für mögliche Wechselwirkungen siehe den Abschnitt *Neben- und Wechselwirkungen*.

In der Aktualisierung 2022 wurden 3 neue randomisiert kontrollierte Studien gefunden, welche als primären Endpunkt Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen betrachteten [836], [837], [838]. Unterschiedlich waren jedoch die eingeschlossenen Krebspatienten und die Art der Chemotherapie

Allgemein anzumerken ist, dass Behandler die Dosierung daran orientieren sollen, wie der Patient davon profitiert. Zudem ist aufgrund der Studienlage die Einnahme von Extrakten (z.B. Pulver) statt Tee zu bevorzugen.

#### Mortalität (zu Statement 7.67)

Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie von Shokri et al. (2017) wurde der Effekt von Ingwer bei Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Ovarialkarzinom (Stadium I - III) untersucht [825]. Studienteilnehmerinnen erhielten nach der Durchführung einer zytoreduktiven Chirurgie und parallel zu einer platinbasierten Chemotherapie über einen Zeitraum von sechs Zyklen täglich entweder 2 g Ingwer in Tablettenform (n = 20) oder ein Placebopräparat (n = 29). Zwischen den Gruppen wurden über einen Zeitraum von einem Jahr die Sterblichkeit, der Serumspiegel des Tumormarkers CA125, Nebenwirkungen, sowie mittels Radiologie: Metastasen oder das Wiederauftreten der Krankheit gemessen. Zudem wurde nach einem Jahr das krankheitsfreie Überleben dokumentiert. In der mit Ingwer behandelten Gruppe traten sechs Monate nach der Behandlung signifikant weniger Metastasen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (p = 0.04). Die mittlere krankheitsfreie Überlebensrate nach einem Jahr zeigte keine Unterschiede zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe (11,85 ± 0,49 Monate vs 11,72 ± 0,84 Monate; p = 0.55). Die Ergebnisse dieser Studie sind, unter anderem aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahlen, als fraglich einzustufen. Zudem weist die Studie ein hohes Biasrisiko auf. In der Publikation der Studie waren keine Zielparameter definiert.

#### Morbidität: CINV (zu Empfehlung 7.68)

Ingwer kann zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese in der Therapie von zytostatikainduzierter Übelkeit/Erbrechen eingesetzt werden. Die Tagesdosis sollte 1g nicht übersteigen und in Tablettenform oder als Pulver verabreicht werden (nicht als Tee, da dieser ein Brennen im Hals auslösen würde).

Die Datenlage, ob Chemotherapie-induzierte Übelkeit/Erbrechen (CINV) additiv mit Ingwer behandelt werden kann, ist qualitativ sehr unterschiedlich und widersprüchlich.

Zwei Systematische Übersichtsarbeiten von 2013 untersuchten acht ältere RCTs mit ca. 1000 Patienten. Das Ergebnis lautet bei beiden Arbeiten, dass die Einnahme von Ingwer keine besseren Ergebnisse zur Linderung der CINV als ein Placebo bzw. Usual Care (UC) erzielte. Eine Subgruppe Patienten, welche mehrheitlich mit niedrig- und moderat emetogener Chemotherapie behandelt worden waren, erlitten bei höherer

Ingwerdosierung und in Kombination mit Aprepitant stärker ausgeprägte, verzögerte Übelkeitsepisoden.

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 zusätzliche Ingwereinnahme den Kontrollen signifikant überlegen. In einer Studie blieben beide Parameter für diese Fragestellungen nicht signifikant.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine Überlegenheit einer bestimmten Entität bezüglich verschiedener Krebsarten.

In einer weiteren Studie profitierten nur die weiblichen Teilnehmer und die Teilnehmer mit Kopf-Hals-Tumoren. Bei Männern und den Teilnehmern mit Lungen-Karzinom verstärkte die Einnahme von Ingwer hingegen die CINV. Es gibt Hinweise, dass höhere Ingwerdosen weniger wirksam sind oder vorhandene Symptome verstärken. Die Mehrzahl der Chemoregimes war moderat bis hochemetogen, in den meisten der jüngeren Studien wurden u.a. NK-1 Rezeptor Antagonisten als Standard-Antiemetikum verabreicht. Eine Studie zeigte in einer Subanalyse, dass Ingwer evtl. mit den NK-1 Rezeptoren interagiert. Die Tagesdosis von 1 g sollte daher nicht überschritten werden. Einnahmebeginn und -ende der Antiemese bzw. des Ingwers/Placebos lagen in den Studien z.T. weit auseinander. Aus den divergenten Ergebnissen der einzelnen Studien lassen sich keine Schlussfolgerungen ziehen, ob die zusätzliche Einnahme von Ingwer bei einem bestimmten Chemoregime oder mit bzw. ohne zusätzliche Gabe von NK-1 Rezeptor Antagonisten positive Auswirkungen auf die CINV haben können.

#### Review-Ergebnisse im Einzelnen:

Aus dem Jahr 2013 liegt eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Lee und Oh (2013) [826] mit fünf RCTs und eine systematische Übersichtsarbeit von Marx et al. (2013) [827], mit sieben RCTs vor. Die Übersichtsarbeiten verglichen die Behandlung mit Ingwer bzw. Ingwer + Antiemetika mit der Gabe von Placebo oder UC zur Linderung der Symptome der CINV. Die Studien der beiden Arbeiten sind größtenteils redundant und wurden zwischen 1986-2012 publiziert. Die Gesamtpatientenzahl dieser Übersichtsarbeiten beläuft sich auf ca. 1000. Beide Autoren werteten die Qualität der Studien als hoch, allerdings gelten die genutzten Bewertungstools heute als veraltet und ungenau. Lee und Oh (2013) konnten vier Studien in die Metaanalyse aufnehmen: Es zeigte sich keine antiemetische Wirkung von Ingwer (jedweder Dosis) im Vergleich zur Kontrolle [826].

Marx et al. (2013) [827], hat keine Analyse über die RCTs gerechnet, kommt jedoch zu ähnlichen Ergebnissen wie Lee and Oh (2013). Zwei der von den Autoren eingeschlossenen RCTs blieben ohne signifikante Ergebnisse, drei RCTs zeigten kleine Effekte bei akuter Übelkeit und 2 RCTs zeigten Ingwer gleichauf mit Metoclopramide. Ergebnisse einer RCT mit Kindern zeigen, dass 1 bzw. 2 g Ingwer/Tag die Stärke von akuter oder verzögerter CINV reduzieren konnte. 1 RCT zeigte, dass jede weitere Ingwerdosis nur eine akute CINV gelindert hatte. Lee und Oh (2013) [826] und Marx et al. (2013) [827] fassten das negative Ergebnis der RCTs zusammen, in dem sich bei hauptsächlich niedrig- bzw. moderat emetogener Chemotherapie gezeigt hatte, dass 2 g Ingwer pro Tag im Vergleich zu 1 g oder Placebo stärker ausgeprägte, verzögerte Übelkeit hervorgerufen hatte ( $p = 0,03$ ). In der Subgruppe der Patienten, die Aprepitant

eingekommen hatte, verstärkte sich die verzögerte Übelkeit sowohl bei 1 g und 2 g/Tag ( $p = 0,01$ ). In 1 RCT ohne Angabe über das Chemoregime war die höhere Ingwertagesdosis (1,5 g) weniger effektiv als die niedrigere (0,5 bzw. 1 g). Die Autoren vermuten a) ein erhöhtes Tempo der Magenentleerung durch Ingwer und/oder b) ein Interagieren von Ingwer mit denselben Rezeptoren der Antiemetika als mögliche Erklärung. In Tierversuchen hatte sich gezeigt, dass Gingerole und Shoagoals an 5-HT<sub>3</sub> und Substanz P-Rezeptoren binden können (s.u.).

Nach 2012 wurden neun weitere RCTs veröffentlicht, in denen Ingwer (+ Antiemetika) gegen Placebo oder Treatment as Usual (TAU) getestet wurde. 2 RCTs stammen aus Europa bzw. Australien: Bossi et al. (2017) [831], Marx et al. (2017) [833]; zwei aus Thailand: Thamlikitkul et al. (2017) [835], Konmun et al. (2017) [832]; ein RCT wurde in der Türkei durchgeführt: Arslan und Ozdemir (2015) [830] und 4 RCTs im Iran: Shokri et al. (2016) [825], Sanaati et al. (2016) [829], Ansari et al. (2016) [828], Raei et al. (2013) [834]. Nur zwei der Studien haben ein geringeres Biasrisiko (Marx et al., 2017 [833] bzw. Thamlikitkul et al., 2017 [835]). Die restlichen 7 RCTs weisen erhebliche methodische Mängel und Unklarheiten auf.

Zielparameter war bei allen Studien die Frequenz und/oder Stärke der CINV-Episoden, akut und/oder verzögert und/oder antizipatorisch. Als Hauptzielparameter wurde dies in den thailändischen Studien und der italienischen Studie beschrieben. Bei der Studie von Marx et al. (2017) war dies ein Sekundärer Parameter [833]. In den Studien aus dem Iran wurden keine Zielparameter festgelegt. Geht man allerdings nach den Registereinträgen, in denen die iranischen Studien registriert worden waren, war die Frequenz und/oder Stärke der CINV-Episoden ebenfalls immer Haupt-Outcome. Die türkische Studie, die ebenfalls keine Zielparameter nennt, ist nicht registriert, untersucht jedoch nur dieses eine Outcome. Die Tagesdosierungen von Ingwer in diesen Studien reichten von 20 mg bis 2 g. Drei Studien beschreiben eine standardisierte Herstellung der Studienmedikation: Marx et al. (2017) [833], Bossi et al. (2017) [831] und Konmun et al. (2017) [832]. Ingwer wurde in allen Studien in Kapseln verabreicht, bei Konmun et al. (2017) [832] als Flüssigextrakt, sonst in Pulverform. Die Anwendungsdauer lag zwischen 5 Tage vor Chemotherapiebeginn bis 4-5 Tage danach und ging über die Dauer mehrerer Zyklen. Das längste Follow-Up dauerte 12 Monate.

Vier Studien wurden mit Brustkrebspatientinnen durchgeführt: Thamlikitkul et al. (2017) [835], Sanaati et al. (2016) [829], Ansari et al. (2016) [828] und Arslan und Ozdemir (2015) [830]. Eine weitere Studie beschreibt die Anwendung von Ingwer bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom: Shokri et al. (2016) [825]. Die restlichen RCTs führten Teilnehmer verschiedener Krebsentitäten. Die Chemotherapie-Regimes waren in der Mehrzahl moderat- bis hochemetogen. Die Ergebnisse lassen trotz erheblicher Divergenz eventuell eine Tendenz erkennen, dass Ingwer zusätzlich zur Standard-Antiemese für Patienten unter hochemetogener Chemotherapie von größerem Nutzen sein könnte als unter moderat emetogener Therapie.

In vier der acht älteren und in fünf der neun jüngeren RCTs wurden hochemetogene Chemotherapien eingesetzt. In fünf dieser Studien war Ingwer der Kontrolle überlegen. In vier der Studien zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, der Anteil der Patienten mit hochemetogener Therapie lag bei zwei dieser Studien bei unter 20%. Zwei weitere Studien zeigten in Subanalysen positive Ergebnisse.

Drei der älteren und vier der jüngeren Studien (zwei von ihnen schlossen über 80% der Probanden ein) therapierten mit moderat emetogenen Chemotherapien: In einer Studie

war Ingwer der Kontrolle überlegen. In den zwei Studien mit überwiegend moderat emetogener Chemotherapie und in zwei weiteren Studien fand sich keine Überlegenheit von Ingwer, in zwei weiteren Studien nur in den Subgruppen. In zwei Studien, welche von positiven Ergebnissen durch die Ingwergabe berichten, gab es keine Angaben über das Chemoregime.

NK-1 Rezeptor Antagonisten als Antiemetikum waren in einem älteren und sechs der neun jüngeren RCTs verordnet. Vier der Studien beinhalteten hochemetogene Chemotherapien: In zwei dieser Studien und in Subgruppen der zwei anderen zeigte sich Ingwer überlegen. Zwei weitere Studien ohne signifikantes Ergebnis hatten in der Mehrzahl moderat emetogene, i.e. in weniger als 20% hochemetogene Chemoregimes. Eine Studie mit Ingwer positivem Ergebnis beinhaltet keine Angaben zum Chemoregime. Lediglich die ältere Studie führte zur Einnahme bzw. Nichteinnahme von Aprepitant eine Subanalyse durch (s.o.), so dass weitere Schlussfolgerungen nicht möglich sind.

#### Die Studienergebnisse im Einzelnen:

Fünf RCTs fanden beim Vergleich Ingwer (Tagesdosis zwischen 160 mg und 2 g) vs. Placebo/UC keine signifikanten Ergebnisse für eine Verbesserung der Symptomatik der CINV: Marx et al. (2017) [833], Thamlikitkul et al. (2017) [835], Shokri et al. (2016) [825], Bossi et al. (2017) [831] und Ansari et al. (2016) [828]. Die Tagesdosis variierte zwischen 160 mg und 2g. Die Zeitspanne der Anwendung lag zwischen Tag 1 oder Tag 2 der Chemotherapie bis Tag 4 oder 5 nach der Chemotherapie oder bis nach Abschluss aller Chemotherapien.

In sechs RCTs wurde eine signifikante Reduktion der Frequenz und/oder Stärke der CINV Symptomatik gegen Placebo/UC gemessen: Konmun et al. (2017) [832], Sanaati et al. (2016) [829], Arslan und Ozdemir (2015) [830], Raei et al. (2013) [834], Bossi et al. (2017) [831] und Ansari et al. (2016) [828]. Die Tagesdosis lag zwischen 20 mg und 1g. Die Anwendung begann zwischen 3 Tage vor oder direkt vor Chemotherapiebeginn und dauerte entweder über die Tage der Chemotherapie hinweg an oder bis zum Ende aller Chemotherapiezyklen.

Konmun et al. (2017) gaben Ingwer (20 mg/Tag) + Antiemetika drei Tage vor Chemotherapiebeginn bis zum Ende der Chemotherapie nach 12 Wochen [832]. Erfasst wurde die Rate der Patienten, die frei von CINV blieben. Über alle Zyklen hatte die Ingwergruppe gegenüber Placebo signifikant weniger Episoden (77% vs. 32%;  $p < 0.001$ ), eine Veränderung der akuten CINV (88% vs. 58%;  $p = 0.003$ ) und der verzögerten CINV (77% vs. 32%;  $p < 0.001$ ). Die Messungen des 1. Zyklus ergaben keine Überlegenheit der akuten CINV-Symptomen, wohl aber der verzögert auftretenden. Die Messung der CINV-Intensität zeigte über die 3 Zyklen hinweg signifikant weniger heftige Episoden in der Verumgruppe.

Sanaati et al. (2016) verglichen 1g Ingwer + Antiemetika gegen UC. Die Einnahme begann 5 Tage vor der Chemotherapie und dauerte bis 5 Tage danach [829]. Die Anzahl der Episoden mit Übelkeit und der mit Erbrechen war in der Ingwergruppe signifikant geringer.

Arslan und Ozdemir (2015) verglich 500mg Ingwer + Antiemetika gegen UC. Der Beginn erfolgte je Zyklus kurz vor Chemobeginn über 3 Tage. Ab dem 2. Tag hatte die Ingwergruppe signifikant weniger CINV Episoden, diese waren auch weniger stark ausgeprägt [830].

Raei et al. (2013) verglich Ingwer + Antiemetika mit Placebo [834]. 250mg wurden vor Chemotherapiebeginn und 250mg sechs Stunden nach Chemotherapieende eingenommen. Nach drei und nach 24 Stunden zeigten sich in der jeweiligen Ingwergruppe eine signifikant schwächer ausgeprägte Übelkeit.

Bossi et al. (2017) fand in seiner Studie mit 49% Lungen- und 35% Kopf-Hals-Tumorpatienten in der Subgruppe der Frauen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei der Inzidenz von CINV zugunsten von Ingwer (OR -7.31; 95%KI -14.56, -0.06;  $p = 0.048$ ) [831]. Ebenfalls konnten die Patienten mit Kopf-Hals-Tumor von zusätzlich eingenommenem Ingwer profitieren (OR -7.43; 95%KI -14.42, -0.43;  $p = 0.038$ ). Bei der Subgruppe der Männer trat unter Ingwer signifikant häufiger verzögertes CINV auf (OR 2.74, 95%KI 1.28, 5,85;  $p < 0.05$ ). Gleiches zeigte sich bei den Lungenkarzinompatienten (OR 2.67 95%KI 1.03, 6.87;  $p = 0.042$ ). Auch das Auftreten von CINV zwischen den Zyklen war bei den Männern und Lungenkarzinompatienten in der Ingwergruppe jeweils signifikant höher als in der Placebogruppe.

Ansari et al. (2016) untersuchte die Subgruppe der Frauen, welche mit dem Chemoregime Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>+ Cyclo-Phosphamid 600mg/m<sup>2</sup> behandelt worden waren [828]. Teilnehmer dieser Gruppe profitierten von zusätzlichem Ingwer und litten signifikant weniger unter Erbrechen als Teilnehmer der Placebogruppe.

In der Studie von Uthapaisanwong et al. (2020) wurden 48 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen zufällig in zwei Gruppen randomisiert [837]. Die Interventionsgruppe (IG) erhielt vom ersten bis zum fünften Tag der Carboplatin- und Paclitaxel-Chemotherapie viermal täglich eine Kapsel mit 500mg Ingwerpulver und die Vergleichsgruppe erhielt ein Placebo (PG). Beide Gruppen erhielten zusätzlich Standardmedikamente gegen Übelkeit/Erbrechen (vor Chemotherapie und 5 Tage zuhause: Dexamethason, Ondansetron, Ranitidin; bei Bedarf Dimenhydrinat). Für den nächsten Chemotherapie-Zyklus wurden die Gruppen getauscht (Wash-Out 16 Tage). Die Einnahme von Ingwer hat im Vergleich zu Placebo zu einer Abnahme der Schwere der akuten Übelkeit nach Chemotherapie geführt (1. Tag, MW 0.96 vs. 1.49, NRS Skala 0-10). Es wurden keine Unterschiede für Tag 2-5 gefunden (verzögerte Übelkeit). In Bezug auf Häufigkeit von Erbrechen und Grad der Übelkeit zeigten sich zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den Gruppen. 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 (Baseline: nur etwa die Hälfte hatte Symptome, zum Ende der Studie: mind. ein Drittel zu jedem Zeitpunkt bei Grad 0 Übelkeit und Häufigkeit Erbrechen höchstens 23%). Zusätzlich haben die Autoren keinen Vergleich der Baseline-Charakteristika durchgeführt und diese auch nicht getrennt nach Gruppen angegeben, sodass die Vergleichbarkeit zu Beginn unklar ist.

In der Studie von Li et al. (2018) wurden 146 Lungenkrebspatienten unter Cisplatin-basierter Chemotherapie in zwei Gruppen randomisiert [838]. Die Interventionsgruppe (IG, n=73) erhielt ab Beginn der Chemotherapie für 5 Tage zweimal täglich eine Kapsel mit 250mg Ingwerpulver, die Vergleichsgruppe erhielt ein Placebo (PG, n=73). Zusätzlich bekamen beide Gruppen Standardmedikamente gegen Übelkeit/Erbrechen (alle Ondansetron und Dexamethasone, 65.7% (n=92) Aprepitant). Ausgewertet wurden 140 Patienten (Gründe: mangelnde Compliance, kein sign. Unterschied zwischen Anzahl Drop-Out,  $p=0.677$ ). Die Einnahme von Ingwer hat im Vergleich zu Placebo zu keiner Verbesserung der Inzidenz von akuter Übelkeit/Erbrechen (Übelkeit IG vs. PG: 69.0% vs. 56.5%;  $p=0.174$ ; Erbrechen IG vs. PG: 8.5% vs. 15.9%;  $p=0.309$ ), verzögerter



Übelkeit/Erbrechen (Übelkeit IG vs. PG: 60,6% vs. 72,5%;  $p=0.214$ ; Erbrechen IG vs. PG: 22,5% vs. 26,1%;  $p=0.813$ ) oder der Lebensqualität (IG vs. PG (MW $\pm$ SD): 72.79  $\pm$  14.00 vs. 72.45  $\pm$  13.93;  $p=0.884$ ) geführt. Auch bezüglich den mittleren Übelkeitswerten und der Häufigkeit des Erbrechens konnten weder akut noch verzögert Unterschiede gefunden werden (akut:  $p=0.246$ ;  $p=0.256$ ; verzögert:  $p=0.347$ ,  $p=0.71$ ). Anzumerken ist, dass die Teilnehmer ihre Gruppenzugehörigkeit mit hoher Wahrscheinlichkeit richtig einschätzten ( $p=0.01$ ), was die Ergebnisse beeinflussen könnte (Gründe: Geschmack und Wirkung des Ingwers). Die Nebenwirkungen von Ingwer wurden nicht systematisch erhoben. Insgesamt zeichnet sich die Studie jedoch durch eine übersichtliche und verständliche Darstellung der Ergebnisse aus.

In der Studie von Kadhim et al. (2021) wurden 60 Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen unter Chemotherapie/gemischter Therapie (Chemo-, Radiotherapie und Operation) gleichmäßig in zwei Gruppen randomisiert [836]. Die Interventionsgruppe (IG) erhielt für die ersten fünf Tage der Chemotherapie Ingwertee (1.5g) und Standardmedikamente gegen Übelkeit/Erbrechen, die Vergleichsgruppe (KG) nur die Standardmedikamente gegen Übelkeit/Erbrechen. Es werden keine Informationen geben, woraus die antiemetische Standardtherapie besteht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Einnahme des Ingwertees den Schweregrad der akuten und verzögerten Übelkeit in der Gruppe verringerte ( $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ), wodurch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den Schweregrad akuter und verzögerter Übelkeit gefunden wurde ( $p=0.007$ ,  $p=0.013$ ). Bezüglich Häufigkeit von Übelkeit zeigte sich eine Verringerung in der IG für akute und verzögerte Symptome ( $p=0.002$ ,  $p=0.016$ ), jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe ( $p=0.182$ ,  $p=0.112$ ). Bei der Häufigkeit von akutem oder verzögertem Erbrechen fand sich kein Gruppenunterschied ( $p=0.798$ ,  $p=0.779$ ). Die Interpretation der Ergebnisse wird deutlich erschwert, da nicht klar beschrieben wird, wann genau die Erhebungen für akute oder verzögerte Symptome stattfanden. Alle Patienten befanden sich mindestens im 2. Zyklus ihrer Chemotherapie, dies erklärt, warum Patienten schon zum „Pretest“ Symptome für Übelkeit und Erbrechen hatten. Die Patienten in der IG nahmen dann die ersten 5 Tage der Chemotherapie den Tee und die Erhebung fand über 5 Tage Postchemotherapie mit dem Fragebogen statt. Schlussfolgernd wäre zu vermuten, dass sich die Auswertung auf diese 5 Tage bezieht. Offen bleibt hierbei, wann genau die Baselinewerte erhoben wurden und inwiefern diese 5 Tage in akute und verspätete Symptome eingeteilt wurden. Wobei die Bezeichnung der Autoren einer Prä-Post Erhebung dann fehlleitend wäre, da die akuten Symptome ja noch während der Einnahme des Ingwertees hätten auftreten müssen. Des Weiteren war das Design der Studie offen, insbesondere bei der Selbstbeurteilung des Schweregrades von Übelkeit kann eine Verzerrung durch das Wissen der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Randomisierung wurde durch eine Einteilung an „wechselnden Tagen“ realisiert, hier kann eine Verzerrung ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, da dies nicht völlig zufällig ist. Es gibt keine Angaben, ob die Patienten Anweisungen zur Zubereitung des Tees bekommen haben, da diese die Menge an konsumierten Gingerol beeinflussen könnte. Aufgrund der methodischen im Studiendesign sollten die Ergebnisse unter Vorbehalt interpretiert werden.

#### Weitere Zielparameter (zu Statement 7.67)

Weitere Zielparameter dieser oben beschriebenen neun RCTs waren u.a. Lebensqualität und Fatigue. Bei Marx et al. (2017) war die CINV-bezogene Lebensqualität primärer Outcome, krebsbezogene Lebensqualität war sekundärer Parameter [833]. Der CINV-bezogene Lebensstilparameter zeigte sich nur in Zyklus 1 im Gesamtscore und in Bezug



auf Übelkeit im Vergleich der Ingwergruppe vs. Placebo signifikant. Bei der krebsbezogenen Lebensqualität war Ingwer in Zyklus 1 und 3 überlegen.

Bossi et al. (2017) untersuchte ebenfalls CINV-bezogene Lebensqualität, ohne signifikante Werte [831].

Auch Konmun et al. (2017) fragte nach krebsbezogener Lebensqualität [832]. Sowohl der Gesamtscore als auch die Subscores waren in der Ingwergruppe denen der Placebogruppe signifikant überlegen.

Fatigue war bei Marx et al. (2017) [833] und Bossi et al. (2017) [831] Sekundärparameter. Bei Marx et al. (2017) verbesserte sich Fatigue in Zyklus 1 und 3 in der Ingwergruppe vs. Placebo signifikant. Bei Bossi et al. (2017) gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei Konmun et al. (2017) wurde Fatigue im Rahmen der Unerwünschten Ereignisse erfasst und trat in der Ingwergruppe im Vergleich zu Placebo signifikant seltener auf (2% vs. 20%;  $p = 0.020$ ) [832].

Den Ernährungszustand untersuchte ohne signifikante Ergebnisse Marx et al. (2017) [833]. Den Appetit erfasste Konmun et al. (2017) [832], dieser war in der Ingwergruppe zu allen Messzeitpunkten signifikant besser als in der Placebogruppe.

In einer methodisch zweifelhaften Studie aus Malaysia wurde Ingwer als Aromatherapie inhaliert und die Wirkung auf CINV und Lebensqualität bei Frauen mit Brustkrebs untersucht [841], [842]. Die Teilnehmer hingten sich einen Tag vor Chemotherapiebeginn einen (offenen) Glasflakon um den Hals, welcher mit Ingweröl oder Placebo gefüllt war. Der Anhänger wurde 5 Tage und Nächte getragen und mindestens 3x am Tag direkt unter die Nase gehalten. Die Studie ergab eine Wirksamkeit (VAS 1-11) des Ingweraromas an Tag 1 in Bezug auf die Intensität der akuten Beschwerden (MD -3.97, 95%KI -7.76, -0.17;  $p = 0.040$ ). Bei der getesteten Lebensqualität zeigte sich an Tag 8 Ingweraroma in der Gesamtbewertung überlegen (MD 4.44, 95%KI 1.13, 7.76;  $p < 0.001$ ). Auch in den Subskalen (Fatigue, Schmerz, Appetit etc.) erzielte das Ingweraroma signifikant bessere Werte als das Placebo. Die Teilnehmer der Ingwergruppe ernährten sich zudem signifikant besser als die Vergleichsgruppe. Da 93% der Teilnehmer ihre Gruppenzuordnung nicht erkannt hatten, war die Verblindung erfolgreich.

#### Morbidität: Xerostomie

Eine Studie von schwacher Qualität aus dem Iran untersuchte den Einfluss von Ingwer auf radiotherapie-induzierte Xerostomie [843]. 40 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Radiotherapie erhielten über 2 Wochen 500 mg Ingwer. Der Vergleich zur Placebogruppe ergab bei den Xerostomiespezifischen Symptomen nur bei Unterpunkten, wie Medikamentengebrauch oder Sitz der Prothese eine signifikante Überlegenheit der Ingwergruppe. Bei der Menge der Salivaproduktion zeigte sich Ingwer überlegen.

Wegen der unzureichenden Datenlage kann keine Empfehlung zur zusätzlichen Anwendung von Ingwer zur Linderung von Mundtrockenheit unter Radiotherapie abgegeben werden.

#### Neben- und Wechselwirkungen

In keiner der zwei oben genannten Übersichtsarbeiten [826], [827] und in keiner Studie wurden für die Einnahme von Ingwer schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

erkannt. Folgende Nebenwirkung wurden dem Ingwer zugeschrieben: Magen-Darbeschwerden (Durchfall, Obstipation), Schwindel, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Sodbrennen, Ruhelosigkeit, Hautausschlag und Hautrötung. In den Studien, in denen die Ereignisse systematisch erfasst und berichtet wurden, gab es jeweils zwischen der Verum- und Vergleichsgruppe keine Gruppenunterschiede [831], [832], [826], [327], [827], [835]. In Uthapaisong et al. (2020) gab es keine Unterschiede zwischen Nebenwirkungen wie Durchfall, Verstopfung und Sodbrennen und laut Autoren keine schweren Nebenwirkungen durch die Ingwereinnahme [837].

Eine Übersichtsarbeit von Marx et al. (2015) schließt acht RCTs und zwei kleine Beobachtungsstudien, welche den Einfluss von Ingwer auf die Plättchenaggregation untersuchten, ein [844]. Vier der RCTs und die zwei Beobachtungsstudien zeigten eine Inhibition. Die Dosis und Dauer der Anwendung, die Studienteilnehmer (Gesunde/Kranke) und die methodische Qualität dieser Studien waren allerdings z.T. sehr unterschiedlich.

Im März 2012 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu Ingwer herausgegeben [845]. In dem Report wurden alle verfügbaren in vitro, in vivo und klinischen Daten gesammelt und in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit begutachtet.

Die Zusammenfassung der nicht-klinischen Daten ergibt, dass Ingwer die Magenentleerung und den Magen-Darm-Transit fördert und eventuell eine Rolle bei der Behandlung und Prävention von Übelkeit und Erbrechen spielt. Dabei werden offenbar 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren blockiert, wahrscheinlich sind noch weitere periphere Rezeptoren beteiligt, die bei der glatten Muskelkontraktion im Darmtrakt involviert sind.

Im Abschnitt der klinischen Daten werden im Report drei RCTs zu CINV aus Lee et al. (2013)/Marx et al. (2013) begutachtet. Die Evidenz wird als unzureichend befunden (S. 31).

In der Zusammenfassung aller klinischen Daten wird konstatiert, dass Mengen von 1–2 g Ingwer in Pulverform die Muskelkontraktionen im Magen verändert und wahrscheinlich die Magenentleerung fördert, was bei Erkrankungen, welche mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen, eine günstige Wirkung haben kann. Basierend auf den im Assessmentreport untersuchten RCTs kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es einen bescheidenen, kurzfristigen Effekt von Ingwer bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen, durch Schwangerschaft verursachter Übelkeit und Erbrechen, sowie bei Reisekrankheit zu geben scheint. Die Tagesdosis variierte in den Studien zwischen 1–2 g Ingwerwurzel in Pulverform, die Mehrheit der Zubereitungen war nicht standardisiert hergestellt worden. Die jeweilige Studiendauer variierte zwischen 1 und 5 Tagen (S. 43).

In den allgemeinen Schlussfolgerungen wird noch einmal resümiert, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den relevanten Studien nicht der Einnahme von Ingwer zuzuschreiben waren.

#### Pharmakokinetik

Es gibt bis heute nur wenige Studien zur Pharmakokinetik von Ingwer bei Menschen. In einer Studie von Yu et al. (2011) wurde den Probanden 2g Ingwerextrakt oral verabreicht [846]. Daraufhin konnte freies 10-Gingerol und 6-Shogaol im Plasma mit Höchstkonzentrationen ( $9,5 \pm 2,2$  bzw.  $13,6 \pm 6,9$  ng/ml) 1 Stunde nach der oralen Verabreichung nachgewiesen werden. Jedoch kein freies 6-Gingerol und 8-Gingerol im

Plasma von 0,25 bis 24 Stunden. Die pharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Halbwertszeiten dieser vier Analyten und ihrer Metaboliten im menschlichen Plasma 1-3 Stunden betragen. Sowohl für 6-, 8- und 10-Gingerol als auch für 6-Shogaol und ihre Metaboliten wurde nach mehrfacher täglicher Verabreichung keine Akkumulation im Plasma und im Dickdarmgewebe beobachtet. Auch Untersuchungen an Tieren zeigen, dass Gingerol rasch wieder aus dem Plasma entfernt wird. Dies geschieht unter anderem durch hepatische Eliminierung (Leber), jedoch trägt auch die Darmflora zur Metabolisierung bei [847]. Gingerol ist zudem ein Substrat mehrerer UDP-Glucuronyltransferasen. Diese gehören zu den primär wichtigen Phase-II-Enzymen und sind relevant in der Metabolisierung einiger Arzneistoffe.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Ingwer wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationsfassung

### 7.19.11 Mistel

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.69	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1a</b>	<p>Es liegen unterschiedliche Ergebnisse aus 3 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und einzelnen RCTs zur Wirksamkeit von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album L.</i>) zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von Krebspatienten verschiedener Entitäten vor, die z.T. positive Ergebnisse, z.T. keine statistisch signifikante Wirksamkeit zeigen. Die Daten reichen für eine klare abschließende Bewertung nicht aus.</p> <p>Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Verordnung von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album L.</i>) enthaltenden Präparaten mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit gegeben werden.</p>	
	[848], [849], [850], [851]	
	Konsens	

7.70	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p>Es liegen heterogene Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und RCTs mit der subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album L.</i>) enthaltende Arzneimitteln bei Patienten mit soliden Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität vor.</p> <p>Die subkutane Gabe von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album L.</i>) kann für den therapeutischen Einsatz zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren erwogen werden.</p>	
Level of Evidence <b>1a</b>	[850], [851], [852], [853]	
	Konsens	

Misteln bezeichnen Pflanzen, die als Hemiparasiten auf verschiedenen Laub- und Nadelbäumen in Europa, Asien und Nordafrika verbreitet sind. Die Misteltherapie wurde im Rahmen der anthroposophischen Medizin eingeführt. Im deutschsprachigen Raum gehört sie zu den am häufigsten angewendeten Methoden der komplementären und alternativen Medizin in der Onkologie. Mistelextrakte und ihre Inhaltsstoffe, vor allem Lektine und Viscotoxine, sollen das Immunsystem bei der körpereigenen Tumorabwehr unterstützen. In Deutschland gibt es ein Angebot unterschiedlich gewonnener

Mistelextrakte von verschiedenen Herstellern. Die Zusammensetzung der Extrakte variiert je nach Wirtsbaum und Extraktionsverfahren. Es wird zwischen standardisierten, auf einen bestimmten Lektingehalt eingestellten phytotherapeutischen Präparationen und anthroposophischen Präparaten, welche zum Teil ebenfalls auf einen bestimmten Lektingehalt standardisiert sind, unterschieden. Homöopathische Präparate spielen eine eher untergeordnete Rolle und werden in diesem Kapitel nicht weiter thematisiert.

Die Heterogenität der Präparate, die verschiedenen Therapieziele, die Vielfalt der Indikationen in Bezug auf die maligne Grundkrankheit, diverse Therapieformen sowie die Unterschiede in Kontext und Qualität der klinischen Studien erschweren die Bewertung der Wirksamkeit der Misteltherapie.

### Methodik

Basis der Bewertung von Mistelpräparaten sind vor allem drei umfassende Übersichtsarbeiten, ergänzt durch weitere Übersichten, Metaanalysen und die Analyse einzelner Studien. Ausgangspunkt ist ein Cochrane Review aus dem Jahr 2008, in den 21 randomisierte kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen und verschiedenen Formen der Misteltherapie in Bezug auf Tumorsprechen, Lebensqualität und psychischen Stress eingeschlossen wurden. Diese Datenbasis wurde zwischenzeitlich erweitert und in weiteren Reviews analysiert. In die Evidenzaufarbeitung für die Leitlinie wurden 5 systematische Übersichtsarbeiten und 5 Metaanalysen mit z. T. über 10.000 Patienten eingeschlossen. Die Übersichtsarbeiten unterscheiden sich durch die Zahl und die Art der eingeschlossenen Studien, siehe Ende dieses Kapitels. Methodische Unterschiede betreffen die Berücksichtigung von Publikationen aus Zeitschriften ohne Peer-Review, aus nicht frei zugängliche Publikationen sowie die Berücksichtigung von nicht-randomisierten Studien. Einige Studien haben nur relativ wenige Patienten eingeschlossen und haben damit alle Probleme kleiner Studien, bei denen viele Tests durchgeführt werden und bei denen positive oder negative Ergebnisse resultieren, die nicht primäre oder sekundäre Studienendpunkte waren. Die großen Unterschiede in der Qualität der Studien und die Auswahl der Studien in den Übersichtsartikeln haben Einfluss auf die jeweils zusammenfassende Bewertung.

Die methodische Darstellung vor allem der älteren Studien ist oft unvollständig. Es fehlen z. T. die vollständigen Studienprotokolle, Angaben zur Fallzahlberechnung, eine klare Definition der Studienendpunkte oder Ansätze zur Verblindung. Da unter einer subkutanen Misteltherapie an der Injektionsstelle häufig eine lokale Reaktion auftritt, hat die fehlende Verblindung v. a. ein hohes Verzerrungspotenzial bei Parametern des Patient-Reported-Outcome. Die Mehrzahl der Primärstudien und der Übersichtsarbeiten hat finanzielle Unterstützung entweder der Hersteller direkt oder durch anthroposophische Fördereinrichtungen erhalten.

Die als solche bezeichneten Metaanalysen basieren durchgehend auf einer Auswertung der Publikationen. Sie erfüllen nicht den höchsten methodischen Standard einer Metaanalyse mit direktem Zugang zu den individuellen Patientendaten.

### Therapieziele

#### Gesamtüberleben (Mortalität) (zu Statement 7.69)

Zum Einfluss einer Misteltherapie auf die Gesamtüberlebenszeit liegen Daten aus Studien bei Gliom [854], kolorektalem Karzinom [855], [856], [857],

Lungenkarzinom [858], [859], Magenkarzinom [860], Brustkrebs [861], [862], [863], Melanom [864], [865], Nierenzellkarzinom [866], Pankreaskarzinom [867], Ovarialkarzinom [868], Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs [860], Uteruskarzinomen [869], Zervixkarzinom [870] und weiteren Tumorentitäten vor [861].

In den ausgewerteten Studien stehen positive Ergebnisse mit Erhöhung der Überlebensrate bzw. Verlängerung der medianen Überlebenszeit (Brustkrebs: Grossarth-Maticek et al., 2001 [861]; Grossarth-Maticek und Ziegler, 2006 [863]; kolorektales Karzinom: Cazacu et al., 2003 [855]; Douwes et al., 1986 [856]; Gliom: Lenartz et al., 2000 [854]; Magenkarzinom: Salzer und Havelec, 1983 [871]; Pankreaskarzinom: Troger et al., 2013 [867]; Uteruskarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2008 [869]; Ovarialkarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2007 [868]; verschiedene Tumorentitäten: Grossarth-Maticek et al., 2001 [861]) negativen Ergebnissen ohne signifikanten Einfluss auf Überlebensrate bzw. Überlebenszeit gegenüber (Lungenkarzinom: Dold et al., 1991 [859]; Bar-Sela et al., 2013 [858]; Salzer et al., 1991 [860]; kolorektales Karzinom: Heiny und Albrecht, 1997 [857]; Melanom: Kleeberg et al., 2004 [865]; Grossarth-Maticek und Ziegler, 2007 [864]; Nierenzellkarzinom: Lümmen et al., 2001 [866]; Brustkrebs: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2006 [863]; Endometriumkarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2008 [869]; Zervixkarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler; 2007 [870]). In den beiden Studien von methodisch guter Qualität wurde kein Einfluss der Misteltherapie auf die Mortalität nachgewiesen [859], [865].

Studien mit unklarer Definition der Endpunkte oder mit gemischten Endpunkten (Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben) wurden hier nicht ausgewertet. Die neueren Instrumente zur Bewertung onkologischer Therapien differenzieren zwischen kurativer und nicht-kurativer Zielsetzung (ASCO, ESMO MCBS). Dass diese Unterscheidung in den Studien und dann auch in den Übersichtsarbeiten nicht durchgeführt wurde, erschwerte den Vergleich der Misteltherapie mit anderen Behandlungsformen.

In der Konsensuskonferenz wurde intensiv über die Übertragbarkeit der unterschiedlichen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext und auf die aktuelle Behandlungssituation nach dem Stand des Wissens diskutiert. Schwerpunkte der Diskussion waren mögliche Unterschiede in den regionalen und nationalen Versorgungssystemen in Bezug auf das Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose durch Früherkennungsprogramme, Standards der lokalen Therapie, Standards der neoadjuvanten und adjuvanten systemischen Therapie, supportive Therapie und vor allem die in den beiden letzten Jahrzehnten in Deutschland erzielte Verbesserung von Prognose und Lebensqualität bei vielen malignen Erkrankungen in verschiedenen Krankheitsstadien.

Aus der Diskussion entstand der Konsens, dass die Daten für eine klare abschließende Bewertung der Wirksamkeit von Mistelpräparaten zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von Krebspatienten in der Gesamtheit aller Tumorentitäten nicht ausreichen.

**Tabelle 9: Mistel und Mortalität (Overall Survival)**

	Anzahl Studien (RCTs) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
Horneber et al. (2008) [850]	11 Studien [861], [855], [856], [854], [860], [861], [859], [857], [860], [865], [866]	6 Studien durchschnittlich längeres Überleben im Mistelarm  (Brustkrebs: [861]; kolorektales Karzinom: [855], [856]; Gliom: [854]; Magenkarzinom: [871]; verschiedenen Krebsarten: [861])	5 Studien kein Effekt von Mistel  (Lungenkarzinom: [859]; kolorektales Karzinom: [857]; Kopf-Hals-Tumor: [860]; Melanom: [865]; Nierenzellkarzinom: [866])
Freuding et al. (2019) [872]	14 Studien in 12 Publikationen [862], [863], [855], [854], [869], [867], [864], [870], [868], [857], [858], [865]	6 Studien durchschnittlich längeres Überleben im Mistelarm  (Brustkrebs: [863]; kolorektalem Karzinom: [855]; fortgeschrittenes Glioma: [854]; Uterus ohne Metastasen: [869]; Pankreas Karzinom: [867]; Ovarialkarzinom ohne Metastasen: [868])	8 Studien keine signifikanten Unterschiede  (Brustkrebs: [862], Kolorektalem Karzinom: [857] Mehrheit der eingeschlossenen gynäkologischen Krebsarten: [870], [868], [mit Metastasen]; [869], [mit Metastasen]; Lungenkrebs: [858]; Melanoma: [864], [865])
Osterman et al. (2020) [849]	13 Studien [873], [858], [867], [869], [864], [870], [868], [862], [865], [861], [859], [860], [871]	Überlegenheit von Mistel - Alle Studien: HR 0.59, 95% KI 0.53 - 0.65, p < 0.0001 (Ergebnis 2009: HR 0.59; 95% KI 0.53 - 0.66, p < 0.0001)	

\* kein Nachweis einer Überlegenheit, oder Unterlegenheit

### Morbidität

#### Progressionsfreies/ krankheitsfreies Überleben (PFS/DFS)

Krankheitsfreies, krebsspezifisches und progressionsfreies Überleben wurde in 2 Übersichtsarbeiten behandelt [872], [850]. In den ausgewerteten Studien zu Gliom [854], kolorektalem Karzinom [857], Harnblasenkarzinom [874], Lungenkarzinom [858], Brustkrebs [862], [875], [876], Melanom [864], [865], Osteosarkom [873], und Tumoren im Kopf-Hals-Bereich [877], [878], wurde durchgehend kein signifikanter Effekt der Misteltherapie nachgewiesen. Dazu gehören auch die Studien von methodisch guter Qualität [874], [865], [877].



**Tabelle 10: Mistel und progressionsfreies / krankheitsfreies Überleben (PFS/DFS)**

	Anzahl Studien (RCTs) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
Horneber et al. (2008) [850]	5 Studien [877], [854], [865], [874], [857]	Keine	5 Studien (Kopf-Hals-Tumor: [877]; Malignes Gliom: [854]; Melanom: [865]; Harnblasenkarzinom: [874]; kolorektales Karzinom: [857])
Freuding et al. (2019) [872]	9 Studien [877], [854], [865], [874], [857], [876], [875], [862], [864], [873]	DFS/PFS in 3 Studien [873], [862], [864]	6 Studien; DSS in einer Studie (Kopf-Hals-Tumor: [877]; DFS/PFS in 5 Studien: Malignes Gliom: [854]; Melanom: [865]; Harnblasenkarzinom: [874]; kolorektales Karzinom: [857], [875], [876])

\*kein Nachweis einer Überlegenheit, oder Unterlegenheit

#### Tumoransprechen, -progression und -rezidive

Ansprechen des Tumors, Progression und die Entwicklung von Rezidiven wurde in 2 Übersichtsarbeiten behandelt [872], [850]. Auch hier stehen Studien, die eine Überlegenheit der Misteltherapie gegenüber der Kontrollgruppe zeigen (Brustkrebs: [879], Verschiedene: [880]) solchen Studien gegenüber, in denen kein positiver Effekt der Misteltherapie gegenüber der Kontrolle gezeigt werden konnte (kolorektales Karzinom: [856], [857]; Lungenkarzinom: [859]; Nierenzellkarzinom: [866]; verschiedene Tumorentitäten: [881]). In einer Studie zeigte sich eine alleinige Misteltherapie einer Chemoimmuntherapie gegenüber unterlegen [866].

Ein spezifisches, z. T. sehr belastendes Symptom bei fortgeschrittener Krebserkrankung sind rezidivierende Pleuraergüsse. Die intrapleurale Injektion von Mistelextrakt zeigte in zwei kleinen Studien keinen signifikanten Vorteil gegenüber früher üblichen, lokalen Therapien [882], [883]. Direkte Vergleiche mit inzwischen gängigeren Therapieverfahren wie der thorakoskopischen Talkumpleurodese oder der langfristigen Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) liegen nicht vor.

**Tabelle 11: Misteltherapie und Tumorsprechen, -progression und -rezidive**

	Anzahl Studien (RCT) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
Horneber et al. (2008) [850],	7 Studien [884], [880], [859], [856], [857], [866], [881]	2 Studien (Brustkrebs: [884]; Verschiedene: [880])	5 Studien (Lungenkarzinom: [859]; Kolorektales Karzinom: [856], [857]; Nierenzellkarzinom: [866]; Verschiedene: [881])
Freuding et al. (2019) [872]	1 Studie (Kolokterales Karzinom: [857])	Keine	1 Studie ([857])

\*kein Nachweis einer Überlegenheit, oder Unterlegenheit

#### Lebensqualität (zu Empfehlung 7.70)

Die Verbesserung der Lebensqualität ist eine häufige Indikation zur Verordnung einer Misteltherapie. Zur Erfassung der Lebensqualität wurden in den Jahrzehnten zahlreiche Befragungsinstrumente für die Onkologie erarbeitet, standardisiert und validiert. Sie können in generische, krankheitsspezifische und symptom-spezifische Instrumente unterteilt werden. In den in den Reviews eingeschlossenen Primärstudien wurden v.a. standardisierte Fragebögen eingesetzt, in einigen älteren Studien finden sich auch Analogskalen z.B. zu Ängstlichkeit, oder heute nicht mehr gebräuchliche bzw. in der Onkologie nicht übliche Messinstrumente. Dadurch ergibt sich in der Bewertung der Lebensqualität über die vielen Tumorentitäten in den verschiedenen Behandlungsphasen hinaus eine weitere Dimension der Komplexität durch unterschiedliche Messinstrumente. Auch das Ausbleiben von zytotoxischen Nebenwirkungen wird in einigen Studien als Element der Lebensqualität erfasst.

Die Lebensqualität wurde in 4 Übersichtsarbeiten behandelt. Die große Mehrzahl der in den Übersichtsarbeiten ausgewerteten Studien zeigten Verbesserungen einigen Gesamtscores und diversen Sub-Skalen, u. a. körperliche, emotionale und funktionale Rolle, Schmerz, Appetit, Übelkeit, Schlaf, Fatigue, Dyspnoe, Diarrhoe u. a. mit einer signifikanten Überlegenheit der Misteltherapie versus Kontrolle. Die Effekte sind jedoch nicht konsistent über alle Studien. Zu den Studien mit positiven Ergebnissen gehören auch der Einsatz von Mistelpräparaten unter Strahlentherapie, in der onkologischen Rehabilitation und als Monotherapie. Unterschiede zugunsten der Misteltherapie fanden sich bei unterschiedlichen Tumorentitäten (Lungenkarzinom: [858], [859]; Gliom: [854]; Brustkrebs: [884], [885], [886], [887], [888], [875], [876], [889]; kolorektales Karzinom: [857], [890]; Magenkarzinom: [891], [892], [893]; Osteosarkom: [873]; Magenkarzinom: [894]; Pankreaskarzinom: [895]; verschiedene Tumorentitäten: [861], [880], [881]). In einer der Studien zum Magenkarzinom führte die Misteltherapie zur Reduktion von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen [894].

In der Konsensuskonferenz wurde intensiv über den Einfluss der Misteltherapie auf Parameter der Lebensqualität, aber auch über die Heterogenität der Daten und die methodischen Schwächen vieler Studien diskutiert. Aus der Diskussion entstand der Konsens, dass die subkutane Gabe von Mistelgesamtextrakt (*Viscum album* L.) für den

therapeutischen Einsatz zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren erwogen werden kann.

#### Selbstregulierung

Ein eigenes Gebiet bei der Bewertung der Misteltherapie sind Studien zur Selbstregulierung. Das übergeordnete Thema der Patientenautonomie ist gerade in der Onkologie in den letzten Jahren von den Therapeuten zunehmend wahrgenommen und akzeptiert worden. Studien mit dem expliziten Endpunkt einer Verbesserung der Selbstregulierung sind jedoch weitgehend auf den Bereich der Misteltherapie begrenzt. Selbstregulierung kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen, ist jedoch kein Bestandteil der international eingesetzten, validierten Fragebögen. Die Steigerung der Fähigkeit zur Selbstregulierung war Endpunkt der Studien von Grossarth-Maticek und Ziegler [862], [864], [870], [868], [869]. In allen Studien berichteten die Patienten im Iscador®-Arm über eine bessere Selbstregulierung als die Patienten im Kontrollarm.

#### Reduktion von Nebenwirkungen antineoplastischer Therapie

Strahlen- und Chemotherapie sind wirksame Elemente einer antineoplastischen Behandlung, aber auch mit kurz-, mittel- und langfristigen Nebenwirkungen belastet. Die Misteltherapie wird zur Reduktion der Nebenwirkungen antineoplastischer Therapie eingesetzt, kann aber potenziell auch Nebenwirkungen verstärken.

Der Zusammenhang zwischen einer Mistelbehandlung und der Toxizität der Tumorthherapie wurde in dem systematischen Review von Horneber et al. (2008) [850], untersucht. In 5 von 8 Studien wurden geringere Toxizitätsraten berichtet [896], [856], [885], [857], [881], in dem Review von Freuding et al. (2019) [872] waren es 4 von 7 Studien.

In der Studie von Bar-Sela et al. (2013) beim Lungenkarzinom wurde die Toxizität von Chemotherapie als primärer Endpunkt untersucht wurde [858]. Hier zeigten sich Unterschiede zugunsten des Iscador®-Arms bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen, bei der Rate der Hospitalisierungen und bei der Anzahl von Patienten, bei denen die Dosis der Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden musste. Bei der hämatologischen Toxizität fanden sich keine signifikanten Unterschiede, analog zu Untersuchungen zu Studien beim Brustkrebs [895], [888].

In den meisten Studien wurde die Reduktion der Toxizität antineoplastischer Therapie nur als sekundärer Endpunkt untersucht.

In der Konsensuskonferenz fand sich keine Mehrheit für eine eigene Empfehlung zum Einsatz zur Reduktion von Nebenwirkungen antineoplastischer Therapie.

Tabelle 12: Mistel und Lebensqualität

	Anzahl Studien (RCTs) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
Horneber et al. (2008) [850]	14 Studien ([859], [854], [884], [885], Schwiersch (1999) [897], [898] Heiny and Albrecht (1997) [861] [880], [881], [896], ; [861]; [877])  [Vergleich von Nebenwirkungen: [855]; [856]]	11 Studien (Lungenkarzinom: [859]; Gliom: [854]; Brustkrebs: [884], [885] Schwiersch (1999) [897], [898]; Kolorektales Karzinom: Heiny and Albrecht (1997); Verschiedene: [861], [880], [881])  [Vergleich von Nebenwirkungen: [855], [856]]	3 Studien (Mamma-karzinom: [896], [861]; Kopf- und Hals-Karzinom: [877])
Freuding et al. (2019) [851]	17 Studien [862], [897], [898], [888], [876], [895], [875] Heiny 1997 [886], [858], [864], [873], [894], [870], [869] Tröger 2014; Piao 2014; Steuer-Vogt 2006; Grossarth 2006b)	15 Studien (Brustkrebs: [862] [Selbstregulation]; [897], [898], [888], [876], [887], [875]; Kolon: Heiny 1997 [886]; Lunge: [858]; Melanom: [864] [Selbstregulation]; Osteosarkom: [873] [nur Innergruppenvergleiche]; Magen: [894]; Cervix: [870], [Selbstregulation]; Uterus: [869], [Selbstregulation]; Pankreas: [895]; Gemischte Diagnosen: Piao 2014	2 Studien (Steuer-Vogt 2006; Grossarth 2006b [Selbstregulation])
Kienle et al. (2010) [899]	24 RCTs ([855], [859], [893], [891], [888], [897], [900], [897] Piao et al., 2004 [885], Lange et al., 1985 [886], [892], [861], [862], [864], [869], [870], [868], [861] Borrelli et al., 2001 [896], [877] Büssing et al., 2008 [865])  [Vergleich von Nebenwirkungen: Kim et al., 1999]	22 Studien (Mistel+CTx: [855]; EORTC-QLQ-C30: Magen: [891]; Brustkrebs: [888]; FACT-G: Brustkrebs: [898]; FACT-V: Colon, Heiny 1998; GLQ-8 & Spitzer Uniscale: Brustkrebs: [897]; FLIC: Brustkrebs: Piao et al., 2004; QoL Index + Anxiety Index: Brustkrebs: [885]; Mistel+RTx: Spitzer Lebensqualität Index: Gliom: [886]; perioperativ: KPS: Magen: [892]; Selbstregulations-Erhebungsbogen: Brustkrebs: [861], [862]; Ovar: [864]; Uterus: [869]; Melanom: [870]; Zervix: [870]; Mistel ohne Angabe der	4 Studien (Steuer-Vogt et al., 2001 [896], [877], [878] Büssing et al., 2008 [865], [keine Daten])

	Anzahl Studien (RCTs) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
		Behandlungsphase: diverse Entitäten: [861]; Spitzer Scale: Brustkrebs: Borelli et al., 2001; Subjektive Einschätzung der Besserung der Lebensqualität: Kleinzelliges Lungenkarzinom: [859]) Ohne p-Wert oder weitere Angaben: [893] [Vergleich von Nebenwirkungen: Kim et al., 1999] Unklar: Brustkrebs: Lange et al., 1985	
Büssing et al. (2012) [853]	9 Studien [861], [901], [863], [864], [870], [868], [869], [889]([884] & [859], aus Analyse ausgeschlossen)	9 Studien [861], [901], [862], [863], [864], [870], [868], [869], [889] ([884] & [859], aus Analyse ausgeschlossen)	Keine Studien

\* kein Nachweis einer Überlegenheit, oder Unterlegenheit

#### Nebenwirkungen

Art, Häufigkeit und Intensität von Neben- und Wechselwirkungen der Misteltherapie sind Gegenstand der relevanten, bereits oben beschriebenen Übersichtsarbeiten. Deren Ergebnisse, Ergebnisse aus neueren Studien und relevante Einzelbeobachtungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind Hautreaktionen an der Injektionsstelle (Pruritus, Urticaria, Rötung  $\varnothing \leq 5\text{cm}$ ). Schwere unerwünschte Ereignisse, die der Misteltherapie zuzuordnen sind, sind selten. In mehreren großen Übersichtsarbeiten wurden keine schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse beim Einsatz von Mistelpräparaten bei Krebspatienten beschrieben [850], [852]. In einer Übersicht liegt die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse der Misteltherapie  $< 1\%$  [872].

Bisher gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Rate schwerer unerwünschter Ereignisse bei gleichzeitigem Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren [902].

Als sehr seltene Nebenwirkungen sind beschrieben: Hypersensitivitäts- und anaphylaktische Reaktion [903], [904], Verstärkung von Autoimmunreaktionen, lokales Lymphominfiltrat an der Injektionsstelle [905].

**Tabelle 13: Übersicht zu Studien-Überschneidungen der eingeschlossenen Reviews**

	Horneber (2008) [850],	Kienle (2009) [899]	Kienle (2010) [852]	Ostermann (2020) [849]	Büssing (2012) [853]	Freuding (2019) [872]
Auerbach (2005) [896]	X	X	X			
Bar-Sela (2013) [858]				X		X
Borelli (1999) [906]	X					
Borelli (2001) [879]		X	X			
Büssing (2008) [907]		X	X			
Cazacu (2003) [855]	X		X			X
Dold (1991) [859]	X		X	X	X	
Douwes (1986) [856]	X					
Eisenbraun (2009) [891]			X			
El-Kolaly (2016) [882]						X
Enesel (2005) [892]			X			
Gaafar (2014) [883]						X
Goebell (2002) [874]	X					X
Grossarth-Maticsek (2001a) [901]	X	X	X		X	
Grossarth-Maticsek (2001b) [861]	X	X	X	X	X	
Grossarth-Maticsek (2006a) [862]		X	X	X	X	X
Grossarth-Maticsek (2006b) [863]						X

	<b>Horneber (2008) [850],</b>	<b>Kienle (2009) [899]</b>	<b>Kienle (2010) [852]</b>	<b>Ostermann (2020) [849]</b>	<b>Büssing (2012) [853]</b>	<b>Freuding (2019) [872]</b>
Grossarth-Maticek (2007a) [864]		X		X	X	X
Grossarth-Maticek (2007b) [870]		X	X	X	X	X
Grossarth-Maticek (2007c) [868]		X	X	X	X	X
Grossarth-Maticek (2008) [869]		X	X	X	X	X
Gutsch (1988) [908]		X				
Heiny (1991) [885]	X	X	X			
Heiny (1997) [857]	X		X			X
Heiny (1998) [900]			X			
Kim (1999) [909]		X	X			
Kim (2012) [894]						X
Kleeberg (2004) [865]	X		X	X		X
Lange (1985) [910]		X	X			
Lange (1988) [911]						
Lange (1993) [912]	X					
Lenartz (1996) [886]			X			X
Lenartz (2000) [854]	X					X
Longhi (2009) [893]			X			
Longhi (2014) [873]				X		X
Lümmen (2001) [866]	X					



	<b>Horneber (2008) [850],</b>	<b>Kienle (2009) [899]</b>	<b>Kienle (2010) [852]</b>	<b>Ostermann (2020) [849]</b>	<b>Büssing (2012) [853]</b>	<b>Freuding (2019) [872]</b>
Piao (2004) [881]	X	X	X			X
Salzer (1983) [871]	X			X		
Salzer (1991) [860]	X			X		
Schwiersch (1999) [913]	X					
Semiglasow (2004) [897]	X	X	X			X
Semiglasow (2006) [898]	X	X	X			X
Steuer-Vogt (2001) [877]	X		X			X
Steuer-Vogt (2006) [878]			X			X
Tröger (2009) [888]		X	X			X
Tröger (2012) [876]						X
Tröger (2013) [867]				X		X
Tröger (2014a) [895]						X
Tröger (2014b) [887]						X
Tröger (2016) [875]						X
v. Hagens (2005) [889]					X	

### 7.19.11.1 Übersichtstabelle zu Mistelpräparaten

#### 7.19.11.1.1 abnovaVISCUM®

**Tabelle 14: Mistelpräparat abnovaVISCUM**

Präparate	abnovaVISCUM® als flüssige Verdünnungen nach Stärken, D6, D10, D20, D30	abnovaVISCUM® Injektionslösungen nach Stärken 20 mg/2 mg/0,2 mg/ 0,02 mg
Wirkstoff: Jeweils Auszug nach Wirtsbaum:	<p>a) &amp; c) Viscum album Fraxini ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Abietis ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Aceris ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Amygdali ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Betulae ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Crataegi ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Mali ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Pini ex herba recente col.</p> <p>Viscum album Quercus ex herba recente col.</p>	<p>a) &amp; c) Auszug aus frischem Eschenmistelkraut (Vicium-Fraxini 2 mit 10cc Glucose 5% Lösung bzw. mit 100 ml normale saline verdünnt)</p> <p>b) Auszug aus frischem Eichenmistelkraut</p> <p>Folgende weitere Wirkstoffe sind möglich, wurden aber nicht in den unten aufgeführten Studien verwendet:</p> <p>Auszug aus frischem Tannenmistelkraut</p> <p>Auszug aus frischem Ahornmistelkraut</p> <p>Auszug aus frischem Mandelbaummistelkraut</p> <p>Auszug aus frischem Birkenmistelkraut</p> <p>Auszug aus frischem Weißdornmistelkraut</p> <p>Auszug aus frischem Apfelbaummistelkraut</p> <p>Auszug aus frischem Kiefernmistelkraut</p>
Wirkung	Für abnovaVISCUM Extrakte sind in vitro, im Tierversuch sowie humanpharmakologisch kanzerostatische und immunmodulierende Eigenschaften beschrieben	
Indikation	Anwendungsgebiete gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis. Dazu gehören: bei Erwachsenen: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B.: – bei bösartigen Geschwulstkrankheiten, auch mit begleitenden Störungen der blutbildende Organe – Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen – bei definierten Präkanzerosen – bei gutartigen Geschwulstkrankheiten	
Dosierung	Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Dosierung stets mit 1 ml der Injektionslösung der angegebenen Stärke bzw. Potenzstufe. Die Behandlung sollte mit der Stärke 0,02 mg	Die Potenzstufen D 10 bis D 30 sind nach individueller Indikationsstellung anzuwenden. Die optimale Konzentration bzw. Dosis muss individuell ermittelt werden. Hierzu sind nach heutigem Wissensstand folgende Reaktionen zu beachten, die einzeln oder in Kombination

Präparate	abnobaVISCUM® als flüssige Verdünnungen nach Stärken, D6, D10, D20, D30	abnobaVISCUM® Injektionslösungen nach Stärken 20 mg/2 mg/0,2 mg/ 0,02 mg
	(für die Stärken 0,02 mg, 0,2 mg, 2 mg, 20 mg und der Potenzstufe D 6) dreimal wöchentlich begonnen werden. Dann wird die Dosis bis zum Erreichen der optimalen Dosis stufenweise gesteigert.	auftreten können: a) Änderung des subjektiven Befindens; b) Temperaturreaktion; c) Immunologische Reaktion; d) Lokale Entzündungsreaktion
Nebenwirkungen	Eine geringe Steigerung der Körpertemperatur und lokale entzündliche Reaktionen an der subkutanen Injektionsstelle treten zu Beginn der Therapie fast regelmäßig auf und sind Zeichen der Reaktionslage des Patienten. Ebenso unbedenklich sind vorübergehende leichte Schwellungen regionaler Lymphknoten. Bei Fieber über 38 °C (evtl. mit Abgeschlagenheit, Frösteln, allg. Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen und kurzzeitigen Schwindelgefühlen) oder bei größeren örtlichen Reaktionen über 5 cm Durchmesser sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Konzentration bzw. Dosis gegeben werden. Das durch abnobaVISCUM-Injektion hervorgerufene Fieber soll nicht durch fiebersenkende Arzneimittel unterdrückt werden. Bei länger als 3 Tage anhaltendem Fieber ist an einen infektiösen Prozess oder Tumorfieber zu denken. Es können lokalisierte oder systemische allergische oder allergoide Reaktionen auftreten (gewöhnlich in Form von generalisiertem Juckreiz, Urtikaria oder Exanthem, mitunter auch mit Quincke-Ödem, Schüttelfrost, Atemnot, und Bronchospastik, vereinzelt mit Schock oder als Erythema exsudativum multiforme), die das Absetzen des Präparates und die Einleitung einer ärztlichen Therapie erfordern. Eine Aktivierung vorbestehender Entzündungen sowie entzündliche Reizerscheinungen oberflächlicher Venen im Injektionsbereich sind möglich. Auch hier ist eine vorübergehende Therapiepause bis zum Abklingen der Entzündungsreaktion erforderlich. Es wurde über das Auftreten chronisch granulomatöser Entzündungen (Sarkoidose, Erythema nodosum) und von Autoimmunerkrankungen (Dermatomyositis) während einer Misteltherapie berichtet. Auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen während einer Misteltherapie wurde berichtet.	
Wechselwirkungen	Es konnte keine eindeutige Induktion sowie keine bzw. nur eine geringfügige Inhibition für die getesteten Konzentrationen beobachtet werden. Es sind deshalb keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.  Zu Interaktionen mit anderen immunmodulierenden Substanzen (z. B. Thymusextrakten) liegen keine Untersuchungen vor.	
Studien	<u>Insgesamt 3 Studien/ Veröffentlichungen</u> a)R. Gaafar, A. Rahman M. Abdel Rahman, F. Aboulkasem, A. El Bastawisy (2014): <b>Mistletoe preparation (Viscum Fraxini-2) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin</b> , In: Ecancermedalscience,	

Präparate	abnobaVISCUM® als flüssige Verdünnungen nach Stärken, D6, D10, D20, D30	abnobaVISCUM® Injektionslösungen nach Stärken 20 mg/2 mg/0,2 mg/ 0,02 mg
		<p>Patienten: 23 Patienten mit symptomatisch rezidivierendem malignem Pleuraerguss unterschiedlicher Primäre, (IG: 13 und KG: 10)</p> <p><b>Endpunkte und Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>klinisches Ansprechen (kein Wiederauftreten des Ergusses bei klinischer und radiologischer Nachuntersuchung)</u> - IG: Erfolgreiche Behandlung: n = 8 (61.5 %), erfolglose Behandlung n = 2 (15.4 %), KG: Erfolgreiche Behandlung: n = 4 (30 %), erfolglose Behandlung n = 4 (40 %); Vergleich: ns. (p = 0.21; KI = (-0.12, 0.63))</li> <li>• <u>Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen)</u> - Grad nach CTCAE KG: Grad 1 NW (Fieber, Schüttelfrost, Kopfweh, Unwohlsein), 2 allergische Reaktionen (keine Hospitalisierung notwendig), IG: Grad 1 NW (Fieber und Brustschmerzen)</li> </ul> <p>b)K.C. Kim, J.H. Yook, J. Eisenbraun, B.S. Kim, R. Huber (2012): <b>Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study</b>, In: BMC Complementary &amp; Alternative Medicine, Patienten: 32 operierte Patienten mit Magenkrebs (Stage Ib oder II) (IG: 16, KG: 16)</p> <p><b>Endpunkte und Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität -EORTC-QLQ-C30:</li> </ul> <p>Globaler Gesundheitszustand IG &gt; KG: p &lt; 0.01;</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede für: Funktionsskalen (Körperliche Leistung, Berufliche Leistung, Emotionalität, Kognitive Leistung, Soziales Eingebundensein) und Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, Finanz. Schwierigkeiten); QLQ-STO22 (Dysphagie, Schmerzen, Reflux Symptom, Essrestriktion, Angst, Mundtrockenheit, Geschmack, Körperbild, Haarausfall)</p>

Präparate	abnobaVISCUM® als flüssige Verdünnungen nach Stärken, D6, D10, D20, D30	abnobaVISCUM® Injektionslösungen nach Stärken 20 mg/2 mg/0,2 mg/ 0,02 mg
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit (unerwünschte Ereignisse): Anzahl NW: IG: 92, KG: 96 ns. (schwach bis moderat) Anzahl Diarrhö in %, 26 der 92 NW wahrscheinlich durch Mistel (80%, n = 21 durch Injektion: lokaler Schmerz, Juckreiz, Hautausschlag oder urticaria); Rest: Brustschmerz (n = 1), Myalgie (n = 1), Schwindel (n = 1), Diarrhö (n = 1)): IG: 6.7%, KG: 50%, p = 0.014 (nur schwach) c)R.M. El-Kolaly, M. Abo-Elnasr, D. El-Guindy (2016): <b>Outcome of pleurodesis using different agents in management of malignant pleural effusion</b>, In: Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, Patienten: 45 Patienten mit rezidivierenden malignen Pleuraerguss (Povidone-iodine- Gruppe: 15, KG: 15, Vrf2-Gruppe: 15) <b>Endpunkte und Ergebnisse:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich und Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Viscum, Vincristin und Povidon-Iod bei der chemischen Pleurodese bei rezidivierendem malignem Pleuraerguss – Wirksamkeit Pleurodese (3 Level: komplett, partiell, gescheitert):(Anzahl Personen, % Sichprobe) <u>Komplett</u>:Fraxini-2®-Gruppe: n = 11, 73.3%; Vincristine®-Gruppe : n = 8, 53.3%; Povidone-iodine®-Gruppe : n = 11, 73.3%, p = 0.021 <u>Partiell</u>: Fraxini-2®-Gruppe: n = 2, 13.3%; Vincristine®-Gruppe : n = 3, 20%; Povidone-iodine®-Gruppe: n = 1, 6.7%, p = 0.157 <u>Gescheitert</u>:Fraxini-2®-Gruppe: n = 2, 13.3%; Vincristine®-Gruppe : n = 4, 26.7%; Povidone-iodine®-Gruppe: n = 3, 20%, p = 0.223, Toxizität: Therapiekomplicationen und Dauer ICT nach Pleurodesis <u>2.Komplikationen</u> (Anzahl Personen, % Sichprobe)</li> </ul> </li> </ul>

Präparate	abnobaVISCUM® als flüssige Verdünnungen nach Stärken, D6, D10, D20, D30	abnobaVISCUM® Injektionslösungen nach Stärken 20 mg/2 mg/0,2 mg/ 0,02 mg
		<p>Schmerz: Fraxini-2®-Gruppe: n = 8, 53.33%; Vincristine®-Gruppe: n = 10, 66.67%; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 4, 26.67%, p = 0.206</p> <p>Fieber: Fraxini-2®-Gruppe: n = 6, 75%; Vincristine®-Gruppe: n = 7, 46.67%; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 2, 13.3%, p = 0.439</p> <p>Failed expansion: Fraxini-2®-Gruppe: n = 0; Vincristine®-Gruppe : n = 0; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 1, 6.7%</p> <p>Surgical emphysema: Fraxini-2®-Gruppe: n = 0; Vincristine®-Gruppe : n = 0; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 1, 6.7%</p> <p>Dauer ICT (Mittelwert (SD), Tage): Fraxini-2®-Gruppe: 5.600 (1.352); Vincristine®-Gruppe: 6.467 (1.187); Povidone-Iodine®-Gruppe: 5.800 (1.373), p = 0.176</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>NW</u>: s. Ergebnisse von Fraxini-2®-Gruppe zu 2. Endpunkt Therapiekomplicationen, sonst keine weiteren Angaben zu NW</li> </ul>

Konsultat

## 7.19.11.1.2 Helixor®

Tabelle 15: Mistelpräparat Helixor®

Präparat	Helixor® A 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® M 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® P 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg
Wirkstoff	Tannenmistel-Auszug Injektionslösung	Apfelbaummistel-Auszug Injektionslösung	Kiefernmistel-Auszug Injektionslösung
Wirkung	<p>Für Helixor® sind unter Verwendung hoher Dosierungen in vitro geringe bis mittelgradige zytotoxische Effekte, d. h. am stärksten bei Helixor® P, am wenigsten bei Helixor® M, immunmodulierende und DNA-stabilisierende Eigenschaften (ausschließlich Helixor® A) belegt. Beim Menschen sind ebenfalls immunmodulierende Eigenschaften (überwiegend Anstieg der NK-Zellen unter niedriger bis mittlerer Dosierung) beschrieben. Hinweise zur Verbesserung der Lebensqualität ergeben sich aus einer Studie mit Helixor® A an Patienten in China unter Verwendung eines international anerkannten und für die chinesische Sprache validierten Lebensqualitätsfragebogens (Functional Living IndexCancer (FLIC)) sowie des international gebräuchlichen und validierten Karnofsky Index. Die Studie wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg ausgewertet.</p>		
Indikation	<p>Gemäß der anthroposophischen Menschen und Naturerkenntnis. Dazu gehören: Bei Erwachsenen: Anregung von Form und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B.: – bei bösartigen Geschwulstkrankheiten auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe – bei gutartigen Geschwulstkrankheiten – bei definierten Präkanzerosen – zur Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen,</p>		
Dosierung	<p>Soweit nicht anders verordnet, wird die Therapie mit einer Ampulle 1 mg Helixor® A, M oder P begonnen. Wenn in seltenen Fällen bereits auf 1 mg Helixor® übermäßige örtliche Reaktionen oder Fieber auftreten, wird die Dosis vorübergehend auf 0,1 mg bzw. 0,01 mg Helixor® reduziert. Bei guter Verträglichkeit wird die Dosis schrittweise bis zum Erreichen der optimalen Dosis gesteigert. Hierfür können Serienpackungen (SE I, evtl. gefolgt von SE II und SE IV) oder Originalpackungen zu 1, 5, 10, 20, 30, 50 und 100 mg Helixor für eine stufenweise Dosissteigerung verwendet werden.</p>		
Nebenwirkungen	<p>Eine geringe Steigerung der Körpertemperatur und lokale entzündliche Reaktionen an der subkutanen Injektionsstelle treten zu Beginn der Therapie fast regelmäßig auf und sind Zeichen der Reaktionslage des Patienten. Ebenso unbedenklich sind vorübergehende leichte Schwellungen regionaler Lymphknoten. Bei Fieber über 38 °C (evtl. mit Abgeschlagenheit, Frösteln, allg. Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen und kurzzeitigen Schwindelgefühlen) oder bei größeren örtlichen Reaktionen über 5 cm Durchmesser sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Stärke bzw. Dosis gegeben werden. Das durch Helixor®-Injektion hervorgerufene Fieber soll nicht durch fiebersenkende Arzneimittel unterdrückt</p>		



Präparat	Helixor® A 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® M 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® P 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg
	<p>werden. Bei länger als 3 Tage anhaltendem Fieber ist an einen infektiösen Prozess oder Tumorfieber zu denken. Übermäßige lokale Reaktionen lassen sich durch Anwendung einer geringeren Stärke des Präparates oder auch einer geringeren Menge von Helixor® vermeiden. In diesem Fall wird die Anwendung von 0,1 – 0,5 ml Helixor® mit Hilfe einer skalierten 1 ml Spritze empfohlen. Es können lokalisierte oder systemische allergische oder allergoide Reaktionen auftreten (gewöhnlich in Form von generalisiertem Juckreiz, Urtikaria oder Exanthem, mitunter auch mit Quincke-Ödem, Schüttelfrost, Atemnot und Bronchospastik, vereinzelt mit Schock oder als Erythema exsudativum multiforme), die das Absetzen des Präparates und die Einleitung einer ärztlichen Therapie erfordern. Eine Aktivierung vorbestehender Entzündungen sowie entzündliche Reizerscheinungen oberflächlicher Venen im Injektionsbereich sind möglich. Auch hier ist eine vorübergehende Therapiepause bis zum Abklingen der Entzündungsreaktion erforderlich. Es wurde über das Auftreten chronisch granulomatöser Entzündungen (Sarkoidose, Erythema nodosum) und von Autoimmunerkrankungen (Dermatomyositis) während einer Misteltherapie berichtet. Auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen während einer Misteltherapie wurde berichtet.</p>		
Wechselwirkungen	<p>Zu Interaktionen mit anderen immunmodulierenden Substanzen (z. B. Thymusextrakten) liegen keine Untersuchungen vor. Bei zeitnaher Anwendung entsprechender Präparate ist eine vorsichtige Dosierung und Kontrolle geeigneter Immunparameter empfehlenswert.</p>		
Studien	<p><u>Insgesamt 4 Studien/Veröffentlichungen</u></p> <p>F. Pelzer, W. Tröger (2018): <b>Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study</b>, In: Journal of alternative and complementary medicine, Patienten: 123 Brustkrebspatienten (stage T1-3N0-2M0) mit durchgemachter OP und adjuvanter Chemotherapie and adjuvant chemotherapy mit 6 Zyklen Cyclophosphamide, Adriamycin und 5-fluorouracil à Einschluss von 95 Patienten (<b>HxA- Gruppe: 34, IMS-Gruppe: 30</b> à werden zusammen als eine IG (VAE-Gruppe) ausgewertet, KG: 31),</p>		

Präparat	Helixor® A 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® M 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® P 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg
	<p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsfreies Überleben - Rückfall oder Metastasen bei IG 15/56 und KG 8/29; p=0.7637; median DFS konnte aufgrund zu geringer Rückfallrate nicht berechnet werden, Keine Unterschiede zwischen Hormon- oder Radiotherapie</li> <li>• Sicherheit:</li> </ul> <p><u>Fieber:</u> Maximaltemperatur IG: 38.6°C und KG: 39.7°C, kein Gruppenvergleich durchgeführt,</p> <p><u>Neutropenie:</u> 17% IG vs. 27% KG, p=0.178</p> <p>3. Unerwünschte Ereignisse - 26 lokale Hautreaktionen (&gt; 5 cm diameter), keine NW nach CTCAE; 1x Neutropenisches Fieber in KG)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität - Signifikante und klinisch relevante Unterschiede in 3 von 15 Items: Rollenfunktion (MD: 14.2; p&lt;0.0001), Schmerz (MD: -13.0; p&lt;0.0001) und Appetitlosigkeit (MD: -8.1; p=0.046)</li> </ul> <p>B. K. PIAO, Y. X. WANG, G. R. XIE, U. MANSMANN, H. MATTHES, J. BEUTH, H. S. LIN (2004): <b>Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial</b>, In: Anticancer Research, Patienten: 233 Patienten mit Brust-, Eierstock- und nicht kleinzelligen Lungenkarzinom à Einschluss von 224 Patienten (IG: 115, KG: 109),</p> <p><b>Endpunkte:</b></p>		

Präparat	Helixor® A 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® M 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® P 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität: FLIC: p=0.0141, KPI: p=0.002</li> <li>Sicherheit (unerwünschte Ereignisse): TCM-Nebenwirkungsindex Verbesserung durch Mistel vs. Kontrolle: p=0.0007, 1 Pat. Angioedema und Urticaria (Erholung zwei Tage nach Unterbrechung der Studienmedikation)</li> </ul> <p>W. Tröger, Z. Ždrale, N. Stanković (2016): <b>Five-Year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study with viscum album (L.) extract. [German]</b>, In: Deutsche Zeitschrift für Onkologie, Patienten: 95 Patientinnen mit Brustkrebs in den Tumorstadien I – III (T1–3N0–2M0), à Einschluss von 65 Patientinnen (IG: 34, KG: 31)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasen und Rezidive innerhalb der 5-Jahres-Nachbeobachtung von Patientinnen, die ausschließlich während der Zeit ihrer Chemotherapie zusätzlich VaL erhielten - Median (Monaten):</li> </ul> <p>Keine Berechnung, max Rezidiv/Metastasen-wkt. nur 33% DFS-Rate: IG: 9/28 KG: 8/29, p = 0.746</p> <p>W. Tröger, Z. Cdrle, N. Tišma, M. Matijašević (2014): <b>Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial</b>, In: Evidence-based complementary and alternative medicine, Patienten: 95 Patientinnen mit Brustkrebs in den Tumorstadien I –</p>		

Präparat	Helixor® A 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® M 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg	Helixor® P 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg
	<p>III (T1-3N0-2M0) à Einschluss von 65 Patientinnen (IG: 34, KG: 31)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität - (Mittelwert Unterschied zur Baseline; IG - KG (Effekt))</li> </ul> <p>Funktionsskalen: IG &gt; KG (Berufliche Leistung: 10.5 (0.6), <math>p &lt; 0.001</math>, Emotionalität: 6.9 (0.5), <math>p &lt; 0.001</math>, Soziales Eingebundensein: 6.2 (0.4), <math>p &lt; 0.05</math>, Kognitive Leistung: 4.8 (0.3), <math>p &lt; 0.01</math>, kein Unterschied für Globaler Gesundheitszustand, Körperliche Leistung</p> <p>Symptomskalen: IG &lt; KG (Schmerzen: -10.81 (-0.66), <math>p &lt; 0.001</math>, Appetitlosigkeit: -8.3 (-0.41), <math>p &lt; 0.001</math>, Diarrhö: -7.05 (-0.56), <math>p &lt; 0.001</math>, Schlaflosigkeit: -6.01 (-0.34), <math>p &lt; 0.05</math>, Übelkeit und Erbrechen: -5.77 (-0.35), <math>p &lt; 0.001</math>, Obstipation: -4.03 (-0.22), <math>p &lt; 0.05</math>, keine Unterschiede für Fatigue, Dyspnoe, Finanz. Schwierigkeiten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenie - (Anzahl Fälle): IG: 7 (bei 7 Pat.), KG: 9 (bei 8 Pat.), <math>p = 0.628</math>,</li> <li>Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) - Grad nach CTCAE: 42 Lokale Hautreaktionen (Grad 1: 1; Grad 2: 13, Grad 3: 27), 1 Konjunctivitis (Grad 2)</li> </ul>		

## 7.19.11.1.3 Lektinol®

Tabelle 16: Mistelpräparat Lektinol®

Präparat	Lektinol® Madaus
Wirkstoff	1 Ampulle mit 0,5 ml Injektionslösung enthält: Wäßrigen Auszug [1 : 1,1 – 1,5] aus unverholzten Mistelzweigen mit Blättern 0,02 – 0,07 mg normiert auf 15 ng aktives Mistellektin, bestimmt als Mistellektin I
Wirkung	Lektinol Madaus ist auf Mistellektin, die pharmakologisch wirksame Komponente im Extrakt, normiert. Pharmakologische Wirkungen von Lektinol Madaus bzw. von Mistellektin in vitro: Lektinol Madaus bzw. Mistellektin bewirkt die Freisetzung von immunmodulierenden Zytokinen, wie z. B. Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$ und Interferon- $\gamma$ , aus Immunzellen und löst damit eine TH1-Immunantwort aus. Dadurch kann das komplexe Netzwerk des zellulären Immunsystems aktiviert werden, um Krebszellen zu eliminieren. Daneben belegen Untersuchungen, dass Lektinol Madaus bzw. Mistellektin durch Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) auf menschliche Krebszellen direkt zytotoxisch wirkt. Auch auf zytostatikaresistente (Adriamycin, Vindesin) Tumorzelllinien haben Lektinol Madaus und Mistellektin eine zytotoxische Wirkung.
Indikation	Unterstützend bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach Chemotherapie. Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden
Dosierung	Intrakutane Vortestung mit 0,1 ml 1 : 100 verdünntem Lektinol Madaus (Herstellung der Verdünnung: 0,1 ml Lektinol Madaus auf 10 ml physiologischer Natriumchloridlösung) Pro Injektion sollten 0,5 ml (1 Ampulle) gegeben werden. Art und Dauer der Anwendung: Vor Beginn der Behandlung sollte eine Allergie auf Mistelextrakt durch intrakutane Vortestung (siehe Dosierungsanleitung) ausgeschlossen werden. Zur subkutanen Behandlung wird Lektinol Madaus unter die Bauchhaut, in Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Empfohlen werden zwei Applikationen pro Woche im Abstand von drei bis vier Tagen (z. B. am Montag und Donnerstag bzw. am Dienstag und Freitag). Die Behandlungsdauer sollte mindestens drei Monate betragen und kann nach Bedarf über Jahre fortgeführt werden. Dabei hat sich folgendes Therapieschema bewährt: Behandlungszyklen von 3 Monaten mit jeweils einem Monat Pause. Eine erneute Vortestung ist bei Fortführung der Therapie nicht notwendig.
Nebenwirkungen	Bei subkutaner Injektion kann sehr häufig eine vorübergehende Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle auftreten; sehr selten können Schüttelfrost, hohes Fieber, Kopfschmerzen, pektanginöse Beschwerden, orthostatische Kreislaufstörungen und allergische Reaktionen auftreten.
Wechselwirkungen	Keine Erkenntnisse

Präparat	Lektinol® Madaus
Studien	<p><u>Insgesamt 2 Studien/ Veröffentlichungen</u></p> <p>V.F. SEMIGLAZOV, V.V. STEPULA, A. DUDOV, J. SCHNITKER, U. MENGES (2006): <b>Quality of Life is Improved in Breast Cancer Patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during Chemotherapy and Follow-up: A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Multicentre Clinical Trial</b>, In: Anticancer Research</p> <p>&amp; Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Menges U (2004): <b>The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial.</b>Anticancer Res 24:1293-1302;</p> <p>Patienten: 352 Brustkrebspatienten à Einschluss von 337 Patienten (2006: IG: 169, KG: 168),</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität - GLQ-8: post 15 Wochen und 2 Monate post Chemo: je p &lt; 0.0001, Subskalen: GLQ-5/GLQ-3 post 15 Wochen und 2 Monate post Chemo: je p &lt; 0.05; FACT-G: post 15 Wochen: total, physisch, emotional, funktional je p &lt; 0.0001, 2 Monate post Chemo: physisch, emotional, funktional je p &lt; 0.0001</li> <li>• Hämatologische Wirksamkeitsparameter (Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten und Hämoglobin) - kein Unterschied bezüglich weiße Blutkörperchen, aber bei roten (Placebo: 6%, niedrige + mittlere Dosis: 3%, hohe Dosis: 12% Veränderung) und bez. gastrointestinaler Trakt Placebo, niedrige + mittlere Dosis: 9%, hohe Dosis: 15% NW)</li> <li>• Sicherheit (unerwünschtes Ereignis) - Lokale (u.a. Rubor, Prurigo, Induration) oder systemische Reaktionen (u.a. Fieber und grippeähnliche Symptome); Lokale Hautreaktionen je Dosis: niedrige Dosis: 9%; mittlere Dosis: 18%; hohe Dosis: 32%, Anzahl Pat. Studienabbruch wegen NW=1</li> </ul>

## 7.19.11.1.4 ISCADOR

Tabelle 17: Mistelpräparat ISCADOR

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
Wirkstoff	fermentierter wässriger Auszug aus <i>Viscum album</i> ssp. <i>Album</i> (Apfelbaummistel), Herba rec. (Pflanze zu Auszug = 1 : 5)	fermentierter wässriger Auszug aus <i>Viscum album</i> ssp. <i>album</i> (Eichenmistel), Herba rec. (Pflanze zu Auszug = 1 : 5)	fermentierter wässriger Auszug aus <i>Viscum album</i> ssp. <i>Austriacum</i> (Kiefernmistel), Herba rec. (Pflanze zu Auszug = 1 : 5)	fermentierter wässriger Auszug aus <i>Viscum album</i> ssp. <i>album</i> (Ulmenmistel), Herba rec. (Pflanze zu Auszug = 1 : 5, mit 0,0002 Teilen Hydrargyrum sulfuricum Trit. D4)
Wirkung	Für Iscador-Injektionslösungen sind in vitro und im Tierversuch kanzerostatische sowie in vitro, tierexperimentell und humanpharmakologisch immunmodulierende Eigenschaften beschrieben. In vitro wurde an unterschiedlichen Zellsuspensionen für Iscador, Wirtsbaum M eine Schutzwirkung vor DNASchäden sowie eine Anregung der DNA Reparatur gezeigt. In einer tierexperimentellen Untersuchung an gesunden Mäusen stieg nach Radiatio bzw. Chemotherapie die Zahl der	Für Iscador-Injektionslösungen sind in vitro und im Tierversuch kanzerostatische sowie in vitro, tierexperimentell und humanpharmakologisch immunmodulierende Eigenschaften beschrieben. In vitro wurde an unterschiedlichen Zellsuspensionen für Iscador, Wirtsbaum Qu eine Schutzwirkung vor DNA-Schäden sowie eine Anregung der DNA-Reparatur gezeigt.	Für Iscador Injektionslösungen sind in vitro und im Tierversuch kanzerostatische sowie in vitro, tierexperimentell und humanpharmakologisch immunmodulierende Eigenschaften beschrieben. In vitro wurde an unterschiedlichen Zellsuspensionen für Iscador, Wirtsbaum P eine Schutzwirkung vor DNA-Schäden sowie eine Anregung der DNA-Reparatur gezeigt.	Für Iscador-Injektionslösungen sind in vitro und im Tierversuch kanzerostatische sowie in vitro, tierexperimentell und humanpharmakologisch immunmodulierende Eigenschaften beschrieben. Untersuchungen mit Iscador U c. Hg liegen nicht vor.



Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	Leukozyten in der mit Iscador, Wirtsbaum M behandelten Gruppe nach 7 - 10 Tagen im Gegensatz zur KG wieder an.			
Indikation	Gemäß der anthroposophischen Menschen und Naturerkenntnis. Dazu gehören: Bei Erwachsenen: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B. - bei bösartigen Geschwulstkrankheiten, auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe; - bei gutartigen Geschwulstkrankheiten; - bei definierten Präkanzerosen; - zur Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen.			
Dosierung	2-3 Mal wöchentlich, wobei sich im ersten Behandlungsjahr ein Injektionsrhythmus von 3 Mal wöchentlich (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag) am besten bewährt hat, subcutan (s.c.), vorzugsweise am Morgen resp. Vormittag 19, 33, 42. Die gekühlte Ampulle kurz in der Hand erwärmen. © Iscador AG, 3. Auflage 2017			
Nebenwirkungen	Eine Aktivierung vorbestehender Entzündungen ist möglich. Eine vorübergehende Therapiepause bis zum Abklingen der Entzündungsreaktion ist erforderlich. Es können bei der Therapie lokalisierte oder systemische allergische oder allergoide Reaktionen auftreten (gewöhnlich in Form von generalisiertem Juckreiz, Urtikaria oder Exanthem, mitunter auch mit Quincke Ödem, Schüttelfrost, Atemnot und Bronchospastik, vereinzelt mit Schock oder als Erythema exsudativum multiforme), die das Absetzen des Präparates und die Einleitung einer ärztlichen Notfallmaßnahme erfordern. (Firmenbroschüre © Iscador AG, 3. Auflage 2017)			
Wechselwirkungen	Zu Interaktionen mit anderen immunmodulierenden Substanzen (z. B. Thymusextrakten) liegen keine Untersuchungen vor. Bei zeitnaher Anwendung entsprechender Präparate ist eine vorsichtige Dosierung und Kontrolle geeigneter Immunparameter empfehlenswert. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht, sind jedoch auch nicht bekannt.			
Studien	<u>Insgesamt 7 Studien/Veröffentlichungen</u> U.R. Kleeberg, S. Suci, E.B. Bröcker, D.J. Ruiter, C. Chartier, D. Lienard, J. Marsden,	<u>Insgesamt 4 Studien/Veröffentlichungen</u> G.Bar-Sela, M. Wollner, L. Hammer, A. Agbarya, E. Dudnik, N. Haim (2013): <b>Mistletoe as</b>	<u>Insgesamt 3 Studien/Veröffentlichungen</u> A. Longhi, E. Mariani, J. J. Kuehn (2009): <b>A randomized study with adjuvant mistletoe versus oral Etoposide on</b>	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>D. Schadendorf, A.M.M. Eggermont for the EORTC Melanoma Group in cooperation with the German Cancer Society (DKG) (2004): <b>Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness &gt;3 mm) or regional lymph node metastasis</b>, In: European Journal of Cancer, Patienten: 407 Patienten nach Resektion des primären Melanoms (stage II, Breslow thickness &gt;3 mm) oder nach kurativer der regionalen Lymphknotenmetastasen (stage III) à IM-Gruppe: 102, rIFN-alpha-Gruppe: 101, rIFN-gamma-Gruppe: 102, KG: 102,</p>	<p><b>complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations:</b> a randomised phase II study, In: European Journal of Cancer, Patienten: 79 Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC à Einschluss von 72 Patienten (KG: 39; IG-Gruppe: 33)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorprogression - (Monate) IG: Median = 6; KG: Median = 4.8, p = ns,</li> <li>• Gesamtüberleben - (Monate) Stadium III: IG: Median = 15.9; KG: Median = 13.3, p = ns, Stadium IV: IG: Median = 8.3; KG: Median = 8.9, p = ns</li> <li>• Lebensqualität - (Mittelwert (SD), IG: n = 27, KG: n = 28, kein p-Wert</li> </ul> <p>Effekt für IG: Periphere Neuropathie (1.2 (23.5) vs. 22.6 (37.5)), p = 0.03;</p>	<p><b>post relapse disease-free survival in osteosarcoma patients</b>, In: European journal of integrative medicine, Patienten: 10 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose des Osteosarkoms oder eines Spindelzellkarzinoms des Knochens (MFH, Leiomyosarkom, entdifferenziertes Chondrosarkom, Fibrosarkom) nach einem zweiten Rückfall à IG: 6, KG:4,</p> <p><b>Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des krankheitsfreien Überlebens nach dem zweiten Rückfall nach einem Jahr und der Lebensqualität zwischen der Etoposide-Gruppe (KG) und IP-Gruppe (IG) - Die Ergebnisse von Longhi et al., 2009 sind nur „trend“-Vorteile, Toleranz von</li> </ul>	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krankheitsfreie s Intervall, Überleben - Kein Effekt</li> <li>• Nebenwirkungen - Lokale (u.a. Rubor, Prurigo, Induration) oder systemische Reaktionen (u.a. Fieber und grippeäbnl. Symptome) &amp; Anzahl Pat, die wegen NW Studienabbruch = 5</li> </ul> <p>M. Augustin, P. R. Bock, . Hanisch, M. Karasmann, B. Schneider (2005): <b>Safety and Efficacy of the Long-term Adjuvant Treatment of Primary Intermediate- to High-Risk Malignant Melanoma (UICC/AJCC Stage II and III) with a Standardized Fermented European Mistletoe (Viscum album L.) Extract</b>, In: Arzneimittel-Forschung, Patienten: 738 Patienten mit</p>	<p>Keine Unterschiede für: Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Wunder Mund, Dysphagie, Alopecia, Brustschmerz;</p> <p>Schmerz in Arm und Schulter, Schmerz in anderen Regionen,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie und Mistelpräparat assoziierte Nebenwirkungen - (%): IG: 48; KG: 57 p = ns;</li> </ul> <p>Nicht-Hämatologisch (%): IG: 18; KG: 41, p = 0.04</p> <p>Hämatologisch (%): IG: 42; KG: 49; p = ns</p> <p>Hospitalisierung wegen NW (%): IG: 24; KG: 54; p = 0.02</p> <p>Notwendigkeit Reduktion CTx-Dosis (%): IG. 13, KG: 44, p = 0.0005, Grad nach CTCAE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allg. NW: 5 lokale Hautreaktionen (Grad 1: 4, Grad 2: 1 à dieser Behandlungsabbruch)</li> </ul>	<p>IP, keine p-Werte;</p> <p>M. Augustin, P. R. Bock, . Hanisch, M. Karasmann, B. Schneider (2005): <b>Safety and Efficacy of the Long-term Adjuvant Treatment of Primary Intermediate- to High-Risk Malignant Melanoma (UICC/AJCC Stage II and III) with a Standardized Fermented European Mistletoe (Viscum album L.) Extract</b>, In: Arzneimittel-Forschung, Patienten: 738 Patienten mit primären istopathologisch bestätigten intermediären bis hochriskanten MM im Stadium II und III à Einschluss von 686 Patienten (IG à Iscador M/P/Q: 329, KG: 357), <b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit (Unerwünschte Arzneimittelwirkung, Wirksamkeit - n=11 (3.3%) entwickelten systemischen „Adverse Drug</li> </ul>	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>primären histopathologisch bestätigten intermediären bis hochriskanten MM im Stadium II und III à Einschluss von 686 Patienten (IG à Iscador M/P/Q: 329, KG: 357),</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse) Arzneimittelwirkung: n=11 (3.3%) entwickelten systemischen „Adverse Drug Reaktion“ (ADR) assoziiert mit der FME-Behandlung, n=42 (12.8%) entwickelten lokale ADRs, mit milder bis mittlerer Schwere (WHO/CTC Grad 1-2) und spontanem Rückgang in den meisten Fällen. Drop-Out n=6 aufgrund ADRs, Lebensbedrohliches ADRs, ADR assoziierte Mortalität oder Tumorvergrößerung wurde</li> </ul>	<p>M. Augustin, P. R. Bock, . Hanisch, M. Karasmann, B. Schneider (2005): <b>Safety and Efficacy of the Long-term Adjuvant Treatment of Primary Intermediate- to High-Risk Malignant Melanoma (UICC/AJCC Stage II and III) with a Standardized Fermented European Mistletoe (Viscum album L.) Extract</b>, In: Arzneimittel-Forschung, Patienten: 738 Patienten mit primären histopathologisch bestätigten intermediären bis hochriskanten MM im Stadium II und III à Einschluss von 686 Patienten (IG à Iscador M/P/Q: 329, KG: 357)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheit (Unerwünschte Arzneimittelwirkung n=11 (3.3%) entwickelten systemischen „Adverse Drug Reaktion“ (ADR)</li> </ul>	<p>Reaktion“ (ADR) assoziiert mit der FME-Behandlung, n=42 (12.8%) entwickelten lokale ADRs, mit milder bis mittlerer Schwere (WHO/CTC Grad 1-2) und spontanem Rückgang in den meisten Fällen. Drop-Out n=6 aufgrund ADRs, Lebensbedrohliches ADRs, ADR assoziierte Mortalität oder Tumorvergrößerung wurde nicht beobachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit (Tumorbedingtes Überleben, Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Rückfälle und Metastasen) - Inzidenzrate von Lungenmetastasen und die adjustierte Hazard Ratio für Hirnmetastasen waren in der FME-Gruppe</li> </ul>	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>nicht beobachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit (Tumorbedingt es Überleben, Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Rückfälle und Metastasen) - Inzidenzrate von Lungenmetastasen und die adjustierte Hazard Ratio für Hirnmetastasen waren in der FME-Gruppe signifikant niedriger, es fand sich ein signifikant längeres tumorbezogenes Überleben in der FME-Gruppe im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen (unadjustierte tumorbezogene Mortalitätsrate 8.9 % vs. 10.7 %, Kaplan-Meier-Schätzung, Log-rank-Test, <math>p = 0.017</math>), Gesamtüberleben (OS): <math>HR(OS) = 0.64 (0.42-0.96)</math>, <math>p</math></li> </ul>	<p>assoziiert mit der FME-Behandlung, <math>n=42 (12.8\%)</math> entwickelten lokale ADRs, mit milder bis mittlerer Schwere (WHO/CTC Grad 1-2) und spontanem Rückgang in den meisten Fällen. Drop-Out <math>n=6</math> aufgrund ADRs, Lebensbedrohliches ADRs, ADR assoziierte Mortalität oder Tumorvergrößerung wurde nicht beobachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit (Tumorbedingt es Überleben, Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Rückfälle und Metastasen) - Inzidenzrate von Lungenmetastasen und die adjustierte Hazard Ratio für Hirnmetastasen waren in der FME-Gruppe signifikant niedriger, es</li> </ul>	<p>signifikant niedriger, es fand sich ein signifikant längeres tumorbezogenes Überleben in der FME-Gruppe im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen (unadjustierte tumorbezogene Mortalitätsrate 8.9 % vs. 10.7 %, Kaplan-Meier-Schätzung, Log-rank-Test, <math>p = 0.017</math>), Gesamtüberleben (OS): <math>HR(OS) = 0.64 (0.42-0.96)</math>, <math>p = 0.033</math>, krankheitsfreies Überleben (DFS), d.h. Zeitintervall bis zum ersten Tumorereignis (Progression): <math>HR(DFS) = 0.73 (0.55-0.97)</math>, <math>p = 0.029</math>), und das hirnmetastasefreie Überleben (BMFS), d.h. Zeitintervall bis zur ersten Hirnmetastase: <math>HR(B-MFS) = 0.33 (0.13-</math></p>	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>= 0.033, krankheitsfreies Überleben (DFS), d.h. Zeitintervall bis zum ersten Tumorereignis (Progression): HR(DFS) = 0.73 (0.55-0.97), p = 0.029), und das hirnmetastasefreie Überleben (BMFS), d. h. Zeitintervall bis zur ersten Hirnmetastase: HR(B-MFS) = 0.33 (0.13-0.86), p = 0.024, Gesamtmetastasenrate (22.2 % vs. 24.9 %, p = 0.419)</p> <p>W.E. Friedel, H. Matthes, P.R. Nock, K.S. Zänker (2009): <b>Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo- and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma: multicenter, controlled,</b></p>	<p>fand sich ein signifikant längeres tumorbezogenes Überleben in der FME-Gruppe im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen (unadjustierte tumorbezogene Mortalitätsrate 8.9 % vs. 10.7 %, Kaplan-Meier-Schätzung, Log-rank-Test, p = 0.017), Gesamtüberleben (OS): HR(OS) = 0.64 (0.42-0.96), p = 0.033, krankheitsfreies Überleben (DFS), d.h. Zeitintervall bis zum ersten Tumorereignis (Progression): HR(DFS) = 0.73 (0.55-0.97), p = 0.029), und das hirnmetastasefreie Überleben (BMFS), d. h. Zeitintervall bis zur ersten Hirnmetastase: HR(B-MFS) = 0.33 (0.13-0.86), p = 0.024,</p>	<p>0.86), p = 0.024, Gesamtmetastasenrate (22.2 % vs. 24.9 %, p = 0.419)</p> <p>W.E. Friedel, H. Matthes, P.R. Nock, K.S. Zänker (2009): <b>Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo- and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma: multicenter, controlled, observational cohort study, In: Journal Of The Society For Integrative Oncology, Patienten: 804 Patienten mit primär nicht metastasierten kolorektalen Karzinom im Stadium I-III mit vorheriger Chirurgischer Behandlung à IG (Iscador Q (53%), M (40%), P (7%)): 429, KG: 375</b></p> <p><b>Endpunkte:</b></p>	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p><b>observational cohort study</b>, In: Journal Of The Society For Integrative Oncology, Patienten: 804 Patienten mit primär nicht metastasierten kolorektalen Karzinom im Stadium I-III mit vorheriger Chirurgischer Behandlung à IG (<b>Isador Q (53%), M (40%), P (7%)</b>): 429, KG: 375</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Misteltherapie assoziierte NW – sign. Weniger therapieassoziierte NW in IG als KG (Inzidenzrate 19,1% vs. 48,3%, <math>p &lt; .001</math> adjustiertes oder zur Entwicklung von NW w Therapie war geringer in IG vs. KG <math>ci .46</math> <math>p = ".003"</math>)</li> <li>Krankheits- und Therapieassoziierte Symptome – signifikant weniger Patienten zeigten persistente</li> </ul>	<p>Gesamtmetastasenrate (22.2 % vs. 24.9 %, <math>p = 0.419</math>)</p> <p>W.E. Friedel, H. Matthes, P.R. Nock, K.S. Zänker (2009): <b>Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo- and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma:</b> multicenter, controlled, observational cohort study, In: Journal Of The Society For Integrative Oncology, Patienten: 804 Patienten mit primär nicht metastasierten kolorektalen Karzinom im Stadium I-III mit vorheriger Chirurgischer Behandlung à IG (<b>Isador Q (53%), M (40%), P (7%)</b>): 429, KG: 375, <b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Misteltherapie assoziierte NW – sign. Weniger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Misteltherapie assoziierte NW – sign. Weniger therapieassoziierte NW in IG als KG (Inzidenzrate 19,1% vs. 48,3%, <math>p &lt; .001</math> adjustiertes oder zur Entwicklung von NW w Therapie war geringer in IG vs. KG <math>ci .46</math> <math>p = ".003"</math>)</li> <li>Krankheits- und Therapieassoziierte Symptome – signifikant weniger Patienten zeigten persistente Symptome am Ende der adjuvanten Therapie in IG vs. KG = total symptom status (OR of .03, <math>p &lt; .001</math>)</li> <li>Krankheitsfreie Überlebens – DFS: adjusted HR (95% KI) of .68 (.51-.92), <math>p = .013</math> lässt Rückschluss auf ein längeres krankheitsfreie Überleben zu</li> </ul>	



Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>Symptome am Ende der adjuvanten Therapie in IG vs. KG = total symptom status (OR of .03, <math>p &lt; .001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsfreie s Überleben – DFS: adjusted HR (95% KI) of .68 (.51-.92), <math>p = .013</math> lässt Rückschluss auf ein längeres krankheitsfreie s Überleben zu</li> </ul> <p>F. Pelzer, W. Tröger (2018): <b>Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study</b>, In: Journal of alternative and complementary medicine, Patienten: 123 Brustkrebspatienten (stage T1-3N0-2M0) mit durchgemachter OP und adjuvanter Chemotherapieand adjuvant chemotherapy mit 6 Zyklen Cyclophosphamide, Adriamycin und</p>	<p>therapieassoziierte NW in IG als KG (incidence rate 19,1% vs. 48,3%, <math>p &lt; .001</math> adjusted or estimating the risk of developing any at-adr during therapy was lower by in ig vs. kg ci .46 <math>p = .003</math>),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kranheits- und Therapieassoziierte Symptome – signifikant weniger Patienten zeigten persistente Symptome am Ende der adjuvanten Therapie in IG vs. KG = total symptom status (OR of .03, <math>p &lt; .001</math>)</li> <li>• Krankheitsfreie s Überleben – DFS: djusted HR (95% KI) of .68 (.51-.92), <math>p = .013</math> lässt Rückschluss auf ein längeres krankheitsfreie s Überleben zu</li> </ul> <p>W. Tröger, D. Galun, M. Reif, A. Schumann, N. Stankovic, M.</p>		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>5-fluorouracil à Einschluss von 95 Patienten (<b>HxA-Gruppe: 34, IMS-Gruppe: 30</b> à werden zusammen als eine IG (VAE-Gruppe) ausgewertet, KG: 31), <b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsfreie s Überleben: Rückfall oder Metastasen bei IG 15/56 und KG 8/29; p=0.7637; median DFS konnte aufgrund zu geringer Rückfallrate nicht berechnet werden, Keine Unterschiede zwischen Hormon- oder Radiotherapie</li> <li>• Sicherheit (Fieber): Maximaltemperatur IG: 38.6°C und KG: 39.7°C, kein Gruppenvergleich durchgeführt</li> <li>• Neutropenie - 17% IG vs. 27% KG, p=0.178</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse - 26 lokale Hautreaktionen (&gt; 5 cm diameter),</li> </ul>	<p>Milicevic (2013): <b>Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival</b>, In: European Journal of Cancer &amp; Tröger (2014a). <b>Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial.</b> Deutsches Ärzteblatt International. Patienten: 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Pankreaskrebs à IQS-Gruppe: 110 bzw. 96, KG: 110 bzw. 72, <b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-monatiges Gesamtüberleben - (Monate): IG: 4.8, KG: 2.7, hazard ratio 0.49 [0.36–0.65], p &lt; 0.0001; Subgruppenanalyse "schlechte" Prognose</li> </ul>		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>keine NW nach CTCAE; 1x Neutropenisches Fieber in KG)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität - Signifikante und klinisch relevante Unterschiede in 3 von 15 Items: Rollenfunktion (MD: 14.2; <math>p &lt; 0.0001</math>), Schmerz (MD: -13.0; <math>p &lt; 0.0001</math>) und Appetitlosigkeit (MD: -8.1; <math>p = 0.046</math>)</li> </ul> <p>M. Schink, W. Tröger, A. Dabidian, A. Goyert, H. Scheuerecker, J. Meyer, I.U. Fischer, F. Glaser (2007): <b>Mistletoe Extract Reduces the Surgical Suppression of Natural Killer Cell Activity in Cancer Patients. A Randomized Phase III Trial</b>, In: Forschende Komplementärmedizin (2006), Patienten: 49 Patienten mit primärem oder lokal rezidiertem kolorektalen Karzinom, die sich einer offenen</p>	<p>(mind 2 Kriterien: UICC = IV, Alter &gt; 65 years, ECOG <math>\geq</math> 2), IG: 3.4, KG: 2.0, hazard ratio 0.55 [0.37-0.82], <math>p &lt; 0.0031</math>;</p> <p>“gute” Prognose: IG: 6.6, KG: 3.2, hazard ratio 0.43 [0.28-0.65], <math>p &lt; 0.0001</math>, Lebensqualität und Vitalzeichen, Leistungsstatus und Gewicht und begleitende Medikation - (Mittelwert Unterschied zur Baseline Interventions-/ KG mit Interaktion “visit x treatment”)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität : Funktionsskalen IG &gt; KG: Berufliche Leistung: 17.8 [11.9; 23.6], <math>p &lt; 0.001</math>, Emotionalität: 19.5 [13.6; 25.4], <math>p = 0.045</math>, Kognitive Leistung: 18.7 [11.8; 25.6], <math>p = 0.016</math>, Globaler Gesundheitszustand: 26.1 [22.7; 29.6], <math>p &lt; 0.001</math>,</li> </ul>		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>Tumorresektion unterzogen à Einschluss von 32 Patienten (IMS-Gruppe: 16, KG: 16)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterschied der Veränderung der NK-Zellaktivität zwischen den Behandlungsgruppen am Tag 1 nach der OP und Differenz der Veränderung der Expressionsdichte des HLA-DR-Antigens zwischen den Behandlungsgruppen am Tag 7 nach der OP: Die NK-Zellaktivität unterschied sich 24 h nach der Operation signifikant zwischen den Therapiegruppen (<math>p = 0,027</math>). Die absolute Anzahl der HLA-DR-Moleküle auf Monozyten unterschied sich 7 Tage nach der Operation nicht. Die NK-Zellaktivität</li> </ul>	<p>Körperliche Leistung: 22.3 [17.6; 27.1], <math>p &lt; 0.001</math>, kein Unterschied für Soziales Eingebundense in;</p> <p>Symptomskalen IG &gt; KG Schmerzen: -23.0 [-29.0; -17.0], <math>p &lt; 0.001</math>, Appetitlosigkeit: -43.9 [-51.0; -36;7], <math>p = 0.031</math>, Diarrhö -4.5 [-7.3; -1.7], <math>p = 0.028</math>, Schlaflosigkeit: -37.2 [-45.8; -28.6], <math>p &lt; 0.001</math>, Übelkeit und Erbrechen: -10.9 [-16.0; -5.9], <math>p &lt; 0.001</math>, Fatigue: -30.6 [-36.1; -25.0], <math>p &lt; 0.001</math>, Dyspnoe: -3.70 [-6.79, -0.60], <math>p = 0.015</math>, keine Unterschiede für Finanz. Schwierigkeiten, Obstipation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Körpergewicht (% Änderung zur Baseline): IG &gt; KG 8.56 [7.0; 10.0], <math>p &lt; 0.001</math>,</li> </ul>		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>der mit Mistelextrakt behandelten Patienten veränderte sich im Verlauf der Studie nicht signifikant (- 7,9 % 24 h nach der Operation), während sich die HLA-DR-Expression signifikant veränderte (- 38,5 % an Tag 7 nach der Operation)]</p> <p>W. Tröger, S. Jezdić, Z. Ždrale, N. Tišma, H.J. Hamre, M. Matijašević (2009): <b>Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone</b>, In: Breast cancer : basic and clinical research, Patienten: 123 Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium (stages T1-3N0-2M0)à Einschluss von 95 Patienten, Randomisierung in</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) - Anzahl NW und Anzahl Personen: IG: 16 NW (4xRückenschmerzen Grad 2, 2xDyspepsia Grad 2, 1x Dehydration Grad 2, 2x Harnwegsinfekte Grad 1, 2x Abdominalschmerz Grad 1-2) und 1 schwerwiegende NW (Ischämischer Schlaganfall), n = 11, KG: 52 NW (20x Rückenschmerzen Grad 2-3, 11xDyspepsia Grad 2, 6x Dehydration Grad 2, 2x Kopfschmerzen Grad 1-3, 1xLebermetastasen Grad 1, 2xAbdominalschmerz Grad 1-2), n = 34, OR: 0.25 (95% KI = 0.12-0.52) à IG geringere Wsk. für NW als KG,</li> <li>Krankheitsbezogene Symptome (Prävalenz in % (Grad); Mantel-</li> </ul>		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>3 Gruppen, für Auswertung nur relevant: IMS-Gruppe: 30, KG: 31</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität - (Mittelwert Unterschied zur Baseline; IG - KG [KI]) Funktionsskalen IG &gt; KG: Berufliche Leistung: 14.09 [9.02, 19.16], <math>p &lt; .001</math>, Emotionalität: 6.35 [2.15, 10.54], <math>p = 0.001</math>, Soziales Eingebundensein: 7.74 [3.37, 12.12], <math>p &lt; .001</math>, Körperliche Leistung: 3.56 [0.61, 6.51], <math>p = 0.014</math>; keine Unterschiede für Kognitive Leistung, Globaler Gesundheitszustand Symptomskalen IG &lt; KG: Schmerzen: -12.47 [-16.85, -8.08], <math>p &lt; 0.001</math>, Appetitlosigkeit: -6.64 [-12.28, -1.01], <math>p = 0.017</math>, Diarrhö: -6.11</li> </ul>	<p>Haenszel-Parameter): Gewichtsverlust: IG: 97.4 (0), 2.6 (1); KG: 35.3 (0), 49.0 (1), 15.7 (2); 52.23; <math>p &lt; 0.0001</math>, Schmerzen: IG: 5.3 (0), 60.5 (1), 34.2 (2); KG: 23.5 (1), 74.5 (2), 2.0 (3); 26.90, <math>p &lt; 0.0001</math></p> <p>Energieverlust: IG: 48.7 (0), 51.3 (1); KG: 86.3 (1), 13.7 (2); 40.39, <math>p &lt; 0.000</math></p> <p>Übelkeit/Erbrechen IG: 97.4 (0), 2.6 (1); KG: 56.9 (0), 43.1 (1); 32.06, <math>p &lt; 0.0001</math></p> <p>Diarrhö: IG: 100 (0); KG: 94.1 (0), 5.9 (1); 4.54, <math>p = 0.033</math></p> <p>Angst: IG: 100 (0); KG: 94.6 (0), 5.9 (1); 4.00, <math>p = 0.0455</math>,</p> <p>kein Unterschied für Vertigo, Jaundice, Bilirubin, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase), SGPT (erum glutamic pyruvic transaminase) ns.</p>		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p>[-9.47, -2.75], p &lt; .001, Schlaflosigkeit: -8.25 [-13.42, -3.09], p = 0.001, Übelkeit und Erbrechen: -7.58 [-12.25, -2.91], p = 0.001, Fatigue: -4.92 [-8.78, -1.05], p = 0.009, Dyspnoe: -3.70 [-6.79, -0.60], p = 0.015, Finanz. Schwierigkeiten: -8.94 [-14.21, -3.67], p &lt; 0.001, kein Unterschied für Obstipation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie - (Anzahl Fälle): IG: 3 (bei 3 Pat.) KG: 9 (bei 8 Pat.) p = 0.182</li> <li>• Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) - 6 lokale Hautreaktionen (&gt; 5 cm diameter), keine NW nach CTCAE</li> </ul> <p>W. Tröger, Z. Ždrale, N. Stanković, M. Matijašević (2012): <b>Five-year follow-up of patients with early stage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allg. NW: Lokale Hautreaktionen wie Erythema oder Anschwellen, aber alle &lt;5 cm, und gelten deswegen nicht als NW</li> </ul>		



Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	<p><b>breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with viscum album (L.) extract to chemotherapy alone</b>, In: Breast cancer : basic and clinical research, Patienten:123 Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium (stages T1-3N0-2M0)à Einschluss von 95 Patienten, Randomisierung in 3 Gruppen, für Auswertung nur relevant: IMS-Gruppe: 30, KG: 31,</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsfreie s Überleben, Rückfälle + Metastasen - Median (Monaten): Keine Berechnung, max Rezidiv-/Metastasenws k. nur 28% DFS-Rate IG: 6/28, KG: 8/29, p = 0.551, Getrennt nach Zusatztherapie n: RTx: IG: 4/19, KG: 3/18, p = 0.792; AHT:</li> </ul>			

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	IG: 4/18, KG: 4/14, p = 0.659			

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG), der Forschungsgruppe der Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin an den Kliniken Essen-Mitte und der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen unter Leitung von Dr. Petra Klose und Dr. Holger Cramer sowie den Mitgliedern der Arbeitsgruppe E dieser Leitlinie durchgeführt.

## 7.19.12 Johanniskraut

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.71	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad	<p>Es liegen keine Studien vor, die die Wirksamkeit von Johanniskraut auf die Depressivität von onkologischen Patienten untersuchten.</p> <p>In Anlehnung an die NVL Depression kann die folgende Empfehlung für onkologische Patienten gegeben werden:</p> <p>Johanniskrautpräparate sind konventionellen Medikamenten in der Behandlung der leichten bis mittelschweren Depression nicht unterlegen. Patienten, die auf Wunsch Johanniskraut einnehmen, sollen über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten von Johanniskraut mit hohem Gehalt an Hyperforin informiert werden. Sie sollen ebenfalls aufgeklärt werden über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit hohem Gehalt an Hyperforin mit anderen Medikamenten (siehe Onkopedia für Details)</p>	
Level of Evidence	Quellen: Nationale Versorgungsleitlinie Depression	
	Starker Konsens	

Tüpfel-Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.; engl. St. John's Wort) ist in Europa, Westasien, auf den Kanarischen Inseln, in Nordafrika heimisch und in vielen anderen Ländern verbreitet. Sowohl die Blätter als auch die gelben Blütenblätter des Tüpfel-Johanniskrautes weisen eine charakteristische, durchscheinende Punktierung auf. Die drüsigen Ölbehälter der Blüten erscheinen durch die darin enthaltenen Naphthodianthrone (Hypericine) schwarz. Des Weiteren sind in Johanniskraut u.a. Phloroglucinoke (Hyperforine) und Favonoide enthalten, die zur Wirkung beitragen.

Johanniskraut wird in Deutschland vor allem als zugelassenes Arzneimittel genutzt, aber auch als Lebensmittelzutat mit Aromaeigenschaften und als Ausgangsstoff für Aromen [809].

Für die Zubereitung von Arzneimitteln werden die getrockneten, blühenden Triebspitzen mit Blüten, Blättern und Stängel genutzt [914].

Das Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) hat für die EU folgende Johanniskraut-Extrakte für die Behandlung leichter und mittelschwerer Depressionen (entsprechend ICD-10) sowie zur kurzzeitigen symptomatischen Therapie bei leichter depressiver Verstimmung anerkannt („well-established use“):

1. Methanolischer (80% v/v) Trockenextrakt (DER 3-7:1)
2. Äthanolischer (80% v/v) Trockenextrakt (DER 3-6:1)

### 3. Äthanolischer (50-68% v/v) Trockenextrakt (DER 2.5-8:1)

Weitere Johanniskrautextrakte haben in der EU den Status als traditionelles Arzneimittel erhalten. Sie werden oral zur Linderung von vorübergehender mentaler Erschöpfung bzw. lokal in Form von Tinkturen verschiedener Stärke sowie als Auszug mit Pflanzenölen zur Behandlung leichter Hautentzündungen (z.B. Sonnenbrand) oder zur Heilung kleiner Wunden angewendet [915].

Infolge der Verwendung unterschiedlicher Extraktionsprozesse und Lösungsmittel zeigen Johanniskrautpräparate eine große Heterogenität beim Gehalt bioaktiver Substanzen (wie z.B. Hyperforin und Hypericin [916]). Dies erschwert die Vergleichbarkeit klinischer Studien sowie die Bewertung der genauen Wirkungsweise einzelner bioaktiver Substanzen. Ergebnisse von Studien und Fallberichten zu Nebenwirkungen und Interaktionen sind insbesondere, wenn die Johanniskrautzubereitung nicht genau spezifiziert wird, mit großer Vorsicht zu interpretieren.

Es liegt eine große Anzahl randomisierter, kontrollierter klinischer Studien vor, welche sich mit der Wirksamkeit von Johanniskrautextrakten bei den oben genannten Indikationen, möglichen Nebenwirkungen und den Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln befassen. Klinische Studien, welche die Anwendung von Johanniskraut in der onkologischen Therapie untersuchen, existieren bisher nicht.

Experimentelle Versuche weisen auf eine antikanzerogene Wirkung des Johanniskrautes hin. Bestandteile des Johanniskrautes können eine Stimulierung der Caspase-Aktivierung bewirken und somit die Apoptose maligner Zellen induzieren. Zudem hemmen Inhaltsstoffe des Johanniskrautes in vitro das Wachstum von Leukämie-, Glioblastom-, Melanom-, Spinaliom-, Gallenblasenkarzinomzellen sowie von menschlichen Astrozyten. In einer weiteren experimentellen Studie induzierte Hypericin eine Hemmung der Proteinkinase C, was in einer Wachstumshemmung von Tumorzellen resultierte. Des Weiteren werden starke antioxidative und zytotoxische Wirkungen des Johanniskrautes auf maligne Zellen beschrieben [917].

#### Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Johanniskraut treten in der Regel selten auf [916]. Am häufigsten werden gastrointestinale Beschwerden angegeben, selten allergische Hautreaktionen, Müdigkeit oder Unruhe [918]. Johanniskraut besitzt des Weiteren photosensibilisierende Eigenschaften. Vor allem hellhäutige Personen können daher mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit der Haut gegenüber intensiver UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarium) mit Missempfindungen (Kribbeln, Schmerz- und Kälteempfindlichkeit, Brennen) und Rötung der bestrahlten Hautareale oder sogar einer subakuten Neuropathie reagieren. Die Häufigkeit ist nicht bekannt [914]. In Einzelfällen wurden photosensitive Reaktionen nach topischer Anwendung oder oraler Einnahme von Johanniskraut in Verbindung mit Strahlentherapie, Erythrodermie unabhängig von Sonnenexposition, ein Anstieg der Prothrombinzeit, Manie bei bestehender bipolarer Störung, Hypotonie im Rahmen einer Vollnarkose ohne allergische Reaktion oder Abfall der Libido (Normalisierung nach Absetzen des Präparates) beschrieben [640].

#### Wechselwirkungen:

Johanniskraut erhöht klinisch relevant die Aktivität des Cytochrom-P450-Subtyps CYP3A4, die Bedeutung der Induktion von CYP2C9 und CYP2C19 ist eher

fraglich [914]. Somit kann es zu Wirkungsabschwächungen von Arzneimitteln kommen, insbesondere solchen, die von CYP3A4 metabolisiert werden [918]. Johanniskraut erhöht die Aktivität von p-Glykoprotein, das für den transmembranösen Transport wichtig ist [918]. Verantwortlich für diese Wechselwirkungen ist das Hyperforin. Es induziert Dosis-abhängig die Aktivität von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und p-Glykoprotein über die Aktivierung der Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-Systeme. Dementsprechend wurden klinisch relevante Wechselwirkungen durch hyperforinarme Johanniskrautextrakte in bisher vorliegenden Untersuchungen kaum beschrieben [919]. Eine weitere Klärung durch gezielte Studien ist wünschenswert.

Im Folgenden werden relevante Wechselwirkungen - nach Arzneimittelgruppen geordnet - aufgeführt.

#### Antikoagulantien:

Warfarin wird hauptsächlich durch CYP1A2, CYP3A4 und CYP2C19A metabolisiert und ist mit Phenprocoumon strukturverwandt. Klinische Studien zeigen eine Reduktion des INR (International Normalized Ratio) bei gleichzeitiger Verabreichung von Warfarin oder Phenprocoumon [918].

Zusammenfassend sind bei den folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [918], [920], [921]: Clopidogrel, Phenprocoumon, Warfarin.

#### Lipidsenker:

Die Statine Simvastatin und Atorvastatin werden durch CYP3A4 metabolisiert und durch P-Glycoprotein transportiert. Johanniskraut bewirkt bei gesunden Erwachsenen einen Abfall der Plasmakonzentration von Simvastatin und reduziert die Wirksamkeit von Atorvastatin bei Patienten mit hohem Cholesterinspiegel. Durch die gleichzeitige Einnahme von Johanniskrautextrakt können die Serumspiegel von LDL (Low-density Lipoprotein) und Gesamtcholesterin im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo) signifikant erhöht werden [918].

#### Antiretrovirale Arzneistoffe:

Die gleichzeitige Behandlung mit Johanniskraut und Indinavir oder Nevirapin kann zum Wirkungsverlust dieser antiretroviralen Arzneistoffe führen. Indinavir ist ein Substrat von CYP3A4. Eine hochrangig publizierte Studie mit n=8 gesunden Probanden zeigte, dass die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut und Indinavir zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Indinavir um 57% des AUC-Wertes über 8 Stunden ((AUC)0-8, Area under the curve) führt [918], [922]. Für Nevirapin (ein Substrat für CYP3A4 und CYP2B6) sind fünf Fälle von erhöhter Clearance nach Johanniskrautgabe beschrieben [918].

Zusammenfassend wurden für Indinavir, Fosamprenavir, Amprenavir und Nevirapin Interaktionen mit Johanniskrautextrakten beschrieben [918], [920], [921].

Des Weiteren zeigen sich klinisch relevante Interaktionen mit Omeprazol und klinisch vermutlich nicht relevante Wechselwirkungen mit dem antiinflammatorisch wirkenden Fexofenadin.

### Zytostatika:

Die Zytostatika Irinotecan und Imatinib sind Substrate von CYP3A4. In einer unverblindeten, randomisierten Crossover-Studie wurden fünf Patienten mit Tumoren unterschiedlicher Entitäten (kolorektale Tumoren, Bronchialkarzinome, Sarkome) mit Irinotecan und abwechselnd mit und ohne Johanniskraut behandelt. Die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite SN-38 sank um 42% nach der Behandlung mit Johanniskraut [923]. In zwei weiteren Studien stieg die Imatinib Clearance nach der Einnahme von Johanniskraut an, wodurch sich die Wirksamkeit des Zytostatikums reduzierte [924]. Auch für Sorafenib und Larotrectinib wurden relevante Interaktionen beschrieben [921].

### Hormonell wirksame Arzneimittel:

Die Einnahme von Johanniskraut kann zu einer Senkung der Plasmakonzentration der Wirkstoffe oraler hormoneller Kontrazeptiva führen, wodurch es bereits nach einwöchiger Einnahme von Johanniskraut zu Zwischenblutungen kommen kann. Zudem wurden in Großbritannien, Deutschland und Schweden ungewollte Schwangerschaften nach der gleichzeitigen Einnahme von Johanniskraut mit oralen hormonellen Kontrazeptiva berichtet.

Auch für Finasterid, einem 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitor, wurde eine klinisch relevante Interaktion mit Johanniskraut beschrieben [925].

Zusammenfassend sind bei folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [918], [920], [921]: Methotrexat, orale Verhütungsmittel, Tibolon.

### Immunsuppressiva:

Immunsuppressiva sind vor allem bei der Behandlung von Transplantationspatienten von großer Bedeutung. Patienten mit Herz-, Leber- oder Nierentransplantation zeigten einen klinischen Abfall des zuvor stabilen Cyclosporin-Spiegels nach der Einnahme von Johanniskrautextrakt. Dies gilt allerdings nur für Johanniskrautpräparate mit hohem Hyperforingehalt [926]. Weiter bewirkt Johanniskraut bei gesunden Probanden und Patienten mit Nierentransplantation, welche Tacrolimus (ein CYP3A4- und P-Glykoproteinsubstrat) einnahmen, einen Abfall der Tacrolimuskonzentration im Blut [918]. Zwei Patienten zeigten zudem Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation, welche auf die Einnahme von Johanniskraut zurückzuführen sein könnten. Bei weiteren 45 Fällen von Leber- oder Nierentransplantationen wurden Episoden von Abstoßungen und Reduktionen des Cyclosporinspiegels (im Mittel um 49%) [921].

Zusammenfassend sind bei den folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [918], [920], [921]: Cyclosporin, Tacrolimus.

### Kardiovaskuläre Medikamente:

Der Kalziumantagonist Verapamil wird von CYP3A4 metabolisiert. Die Einnahme von Johanniskraut kann die Wirkung von Verapamil stark reduzieren [918].

Zusammenfassend sind für folgende Präparate Interaktionen bekannt [918], [920], [921]: Ambrisentan, Debrisoquin, Digoxin, Ivabradin, Phenprocoumon, Rivaroxaban, Verapamil, Warfarin.

### Zentrales und Peripheres Nervensystem/ Antidepressiva

Johanniskraut interagiert mit 5-HT Wiederaufnahmehemmern wie Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin und Nefazodon und kann ein zentrales Serotoninsyndrom (mit Symptomen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit) hervorrufen. Die Einnahme von Johanniskraut führte zudem in einer klinischen Studie zu einer signifikanten Reduktion der Konzentration von Amitriptylin [918]. Bei fünf älteren Patienten, die verschreibungspflichtige Antidepressiva mit Johanniskraut kombinierten, wurde das zentrale Serotoninsyndrom diagnostiziert [640].

Zusammenfassend sind bei den folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [918], [920], [921]: Amitriptylin, Benzodiazepine, Buspiron, Chlorzoxazon, Methadon, Midazolam, Oxycodon, Sertralin, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs): Venlafaxin, Sertralin, Paroxetin, Nefazodon; Triptane, Zolpidem.

### Toxizität

Aufgrund der langjährigen medizinischen Anwendung liegt eine genügend nachgewiesene Anwendungssicherheit beim Menschen vor. Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung von alkoholischen Johanniskrautextrakten zeigten keine Anzeichen toxischer Wirkungen.

### Kontraindikationen

Johanniskraut darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die einen der folgenden Wirkstoffe bzw. einen Wirkstoff aus einer der folgenden Stoffgruppen enthalten:

Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Tacrolimus zur innerlichen Anwendung, Sirolimus; Antiretrovirale Arzneimittel: Protease-Inhibitoren wie Indinavir, Fosamprenavir, Amprenavir oder Nevirapin; Zytostatika wie Imatinib, Irinotecan. Johanniskraut darf nicht bei Krankheiten oder Behandlungen, die eine Überempfindlichkeit der Haut gegenüber Licht zur Folge haben, angewendet werden (z. B. kutane Porphyrie, PUVA) [640].

### Anwendungsbeschränkungen:

Vor der Anwendung eines Hypericum-Präparates sind die Art der Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und die Konsequenzen zu bedenken.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ sollten die Blutgerinnungswerte regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden und gleichzeitig ein Johanniskrautpräparat einnehmen, können Zwischenblutungen als Folge einer Wechselwirkung auftreten; die Sicherheit der hormonellen Empfängnisverhütung kann herabgesetzt sein, so dass zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden sollten.

Vor geplanten operativen Eingriffen mit Voll- oder Teilnarkose sollten mögliche Wechselwirkungen mit verwendeten Präparaten identifiziert werden. Falls erforderlich, sollte Johanniskraut abgesetzt werden. Nach dem Absetzen normalisieren sich die veränderten Enzymaktivitäten innerhalb 1 Woche.



Während der Anwendung von Johanniskraut sollte eine intensive UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarium) vermieden werden.

Johanniskraut soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und bei Schwangeren sowie während der Stillzeit nicht angewendet werden, da für diese Personengruppen keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

Für konkrete Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion gibt es keine hinreichenden Daten. Die Dauer der Anwendung ist grundsätzlich nicht begrenzt [640].

Die Einnahme von Johanniskraut von Kindern sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen [809].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Johanniskraut wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationsfassung

### 7.19.13 Katzenkralle

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.72	Evidenzbasiertes Statement	neu 2023
Level of Evidence	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Katzenkralle auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Katzenkralle bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Katzenkralle ist eine Lianen-Art, die in den tropischen Gebieten Mittel- und Südamerikas wild wächst. Ihre Dornen ähneln den Krallen einer Katze.

Die Rinde und Wurzeln werden in der traditionellen Medizin zur Behandlung verschiedener Erkrankungen (Magen-Darm, Entzündungen) verwendet und als Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von z.B. Virusinfektionen, Alzheimer, Krebs, Arthritis, Divertikulitis, Magengeschwüren, Kolitis, Gastritis, Hämorrhoiden angeboten.

In der de novo Recherche sowie in der Aktualisierung 2022 wurden keine für die Leitlinie geeigneten hochwertigen Studien zur Wirksamkeit von Katzenkralle gefunden. Aufgrund dessen wurde auf die Formulierung und Konsentierung von Empfehlungen bzw. Statements auf Grundlage von Studien verzichtet.

In-vitro-Studien zeigen, dass Bestandteile dieser Pflanze die Phagozytose verstärken, immunmodulatorische, antivirale und antimutagene Eigenschaften aufweisen und Entzündungen lindern.

Es wurde auch gezeigt, dass Katzenkralle antitumorogene Effekte gegen mehrere Krebszelllinien [927], [928], [929], [930], und antineoplastische Wirkungen in einem Brusttumor-Modell [931], ausgeübt hat. Es wurde auch berichtet, dass sie gesunde hämatopoetische Gewebezellen stimuliert und Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie verbunden sind, verringert [932].

In einer Studie an Brustkrebspatientinnen und einer Studie mit Patienten mit Kolorektalkarzinom reduzierte Katzenkralle die Nebenwirkungen der Chemotherapie [933], [934]. Santo Araujo et al. (2012) haben n = 40 Brustkrebspatientinnen (Stadium II, post OP) abwechselnd in die Gruppe, die zusätzlich zur Chemotherapie Katzenkralle (6 Zyklen, 300mg/Tag/oral) und in die Gruppe, die nur Chemotherapie erhielt, zugeordnet [934]. Gemessen wurden Veränderungen der Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Immunstatus: Die Neutropenie wurde signifikant verringert, die Zahl der Lymphozyten, Monozyten, Leukozyten war in der Katzenkrallen-Gruppe nach dem 3.

Zyklus signifikant höher. Interleukin und T-Zellen unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht.

Farias et al. (2012) haben n = 43 Darmkrebspatienten unter 6 Zyklen FOLFOX4 Therapie zwei Gruppen zugeordnet, die entweder nur Chemotherapie oder zusätzlich täglich 300mg Katzenkrallen (oral) erhielt [933]. Verglichen wurden die Veränderungen des Serum Proteins, Lipidperoxidation, Interleukin, T-Zellen u.a. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

In der Beobachtungsstudie von de Paula et al. (2015) konnte die Lebensqualität bei n = 64 Patienten mit weit fortgeschrittenem Krebs verbessert werden [935]. 300mg Katzenkrallen (oral) wurde täglich über 8 Wochen eingenommen. Die allgemeine Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ C-30, stieg signifikant an, ebenso verbesserte sich die Fatigue, weitere Parameter (Schlaf, Gewicht, Appetit etc.) blieben unverändert. Erhobene Laborparameter zeigten ebenfalls keine Veränderung.

Eine Studie ergab, dass Katzenkrallenextrakt das Überleben pädiatrischer Leukämiezellen stimuliert [936], was darauf hindeutet, dass dieses Phytoarzneimittel möglicherweise nicht für alle Krebsarten sicher ist.

Nebenwirkungen von Katzenkrallen sind selten und meist im Gastrointestinalen Bereich angesiedelt [937].

Katzenkrallen interagiert mit Antikoagulantien und Antihypertensiva [937], und Katzenkrallen hemmt CYP3A4 in vitro, was darauf hinweist, dass es die Serumspiegel von Arzneimitteln wie Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Cyclosporin und einigen Benzodiazepinen erhöhen kann [938]. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkungen ist jedoch nicht bekannt.

Katzenkrallen können zudem die Serumkonzentrationen von Atazanavir, Ritonavir und Saquinavir bei AIDS-Patienten erhöhen [939].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Katzenkrallen wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

### 7.19.14 Leinsamen

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.73	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Leinsamen auf den Krankheitsverlauf beim Prostatakarzinom vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Leinsamen mit dem Ziel, den Krankheitsverlauf beim Prostata-Karzinom zu beeinflussen, gegeben werden.	
	[940], [941]	
	Starker Konsens	

Leinsamen (*Linum usitatissimum* L., semen; engl. Linseed, Flaxseed) sind die Samen des Gemeinen Leins (*Linum usitatissimum* L). Sie werden reif für den medizinischen Gebrauch geerntet [942]. Die Samenschale enthält bis zu 6% Schleimstoffe, die sich insbesondere aus Polysacchariden zusammensetzen, und 4-7% unlösliche Ballaststoffe. Die Samen enthalten 20-27% Eiweiß und 30-45% fettes Öl, das vor allem aus Ölsäure, Linolsäure und der kurzkettigen  $\omega$ -3 Fettsäure  $\alpha$ -Linolensäure besteht [943].

Leinsamen enthalten in ihren Randschichten zudem die schwach antioxidativ wirksamen Lignane Secoisolariciresinoldiglucoisid (369 mg/100g) und Matairesinol (1 mg/100g), die durch Colonbakterien zu den Säugetier-Lignanen Enterodiol und Enterolakton metabolisiert und dann resorbiert werden [943], [944]. Lignane haben phytoöstrogene Wirkungen. Phytoöstrogenen wird eine mögliche protektive Wirkung gegenüber verschiedenen Östrogen-abhängigen Erkrankungen oder Beschwerden wie Brustkrebs, Menopausensymptome, kardiovaskuläre Erkrankungen und Osteoporose zugesprochen. Diese Erkenntnisse beruhen auf epidemiologischen Daten, die zeigen, dass oben genannte Symptome oder Krankheiten in Ländern mit hohem Verzehr an Phytoöstrogenen seltener auftreten als in Ländern mit geringer Aufnahme dieser. Studien, welche diese epidemiologischen Daten im Hinblick auf eine positive gesundheitliche Wirkung von Phytoöstrogenen prüfen, beziehen sich jedoch größtenteils auf Soja-Isoflavone. Die epidemiologische Datenlage mit speziellem Fokus auf Lignane ist gering [944].

Es gibt erste Hinweise darauf, dass Lignane des Leinsamens das Wachstum von insbesondere hormonsensitiven Tumoren, d.h. der Brust, des Endometriums und der Prostata hemmen könnten [943], [944]. Diese Ergebnisse müssen jedoch in qualitativ hochwertigen klinischen Studien überprüft werden.

Leinsamen werden als Quellstoff traditionell zur Behandlung von Obstipation eingesetzt [945], [914]. Diese Eigenschaft wird vor allem dem im Leinsamen enthaltenen hohen Anteil an löslichen und unlöslichen Ballaststoffen (ca. 28 g Ballaststoffe pro 100 g Leinsamen) zugesprochen. Zur Gruppe der löslichen Ballaststoffe zählen vor allem die Schleimstoffe, welche sich zum größten Teil aus den

Zuckern Xylose, Galaktose und Galakturonsäure zusammensetzen. Die Schleimstoffe binden im Darmtrakt Wasser und quellen auf, wodurch sich das Volumen des Darminhaltes vergrößert. Ein voluminöser Stuhl regt die Bewegungen des Darms an, was wiederum den Weitertransport der Nahrungsreste und ihre Ausscheidung beschleunigt. Zusätzlich bewirkt das in den Leinsamen enthaltene Öl einen beschleunigten Weitertransport des Darminhaltes [946]. Zu den unlöslichen Ballaststoffen zählen vor allem die Zellulose und das Lignin. Unlösliche Ballaststoffe binden deutlich weniger Wasser als lösliche. Sie werden jedoch von Bakterien kaum abgebaut, wodurch sie das Stuhlvolumen vergrößern [943], [946].

Ganze Leinsamen passieren oft ohne Veränderung den Magen-Darm-Trakt, wohingegen die enthaltenen Inhaltsstoffe in geschroteten Samen ihre Wirkung direkt entfalten können [946].

Laut der HMPC Monographie ist die medizinische Verwendung von Leinsamen für Verstopfung und für Ansätze, bei denen ein weicher, leicht passierbarer Stuhl erwünscht wird, sowie für die Linderung milder gastrointestinaler Beschwerden gut etabliert („well-established“) [945]. In Deutschland liegen Leinsamen als Arzneistoff (traditionelles Arzneimittel), als Nahrungsergänzungsmittel mit einer Mengenbegrenzung, und als Lebensmittel vor [809].

#### Mortalität (zu Statement 7.73)

Zwei RCTs liegen vor, die sich mit der Wirksamkeit eines erhöhten Konsums von Leinsamenpräparaten auf den PSA-Verlauf bei Patienten mit Prostatakrebs beschäftigen [940], [941]. Klinische Endpunkte wurden nicht untersucht.

Demark-Wahnefried et al. (2008) untersuchten die Wirkung einer mit Leinsamen ergänzten Diät (30 g/Tag) sowie einer fettarmen Diät (< 20% der Kalorienzufuhr aus Fetten) auf die Tumorpherationsrate bei Männern mit Prostatakrebs (n=161) [941]. Die Studienteilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip in vier Gruppen eingeteilt: 1) leinsamenreiche Diät, 2) fettarme Diät, 3) Kombination aus fettarmer und leinsamenreicher Diät, oder 4) gewöhnliche Ernährung. Nach durchschnittlich 30 Tagen zeigten Patienten, die ihre Ernährung mit Leinsamen ergänzten, niedrigere Tumorpherationsraten ( $p < 0,002$ ). Einige Patienten gaben Übelkeit, Durchfall, Libidoverlust/Impotenz und allergische Reaktionen als Nebenwirkungen an. Diese waren unabhängig vom Behandlungsarm.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie von 2004 wurde die Wirkung des Verzehrs von unterschiedlichen Mengen an Phytoöstrogenen auf verschiedene biologische Prostatakarzinommarker bei Männern mit diagnostiziertem Prostatakarzinom untersucht, bei denen eine radikale Prostatektomie geplant war [940]. Die Phytoöstrogene waren in Brot enthalten, von welchem jeder Teilnehmer 4 Scheiben pro Tag konsumierte. Die Studienteilnehmer verzehrten entweder 50 g hitzebehandelten Sojagries pro Tag (enthalten in einem Sojabrot), oder 50 g hitzebehandelten Sojagries und 20 g Leinsamen pro Tag (enthalten in einem Soja-Leinsamenbrot) oder ein Weizenbrot. Der Verzehr von Sojabrot (hoher Phytoöstrogengehalt) senkte den Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) um 12,7%, während das Weizenbrot (niedriger Phytoöstrogengehalt) den PSA-Wert um 40% erhöhte ( $p = 0,02$ ;  $n = 8$  pro Gruppe). Patienten, welche das Soja-Leinsamenbrot erhielten ( $n = 10$ ), zeigten im Vergleich zu Patienten der Gruppe, welche das Sojabrot ohne Leinsamen zu sich nahmen, einen signifikanten Unterschied im freien Androgen-Index (= Testosteron  $\times$  100% / Sexualhormon-bindendes Globulin; 16,4% vs. -15,5%;  $p$

= 0,04), sowie im prozentualen Unterschied des Verhältnisses von freiem zu gesamtem PSA (27,4% vs. -10%;  $p=0,007$ ). Es wurde nicht berichtet, ob die Patienten das Brot durch andere Lebensmittel in ihrer Ernährung ersetzten oder zusätzlich zu ihrer üblichen Ernährung konsumierten. Die Einhaltung der Interventionen wurde durch die Lignan-Konzentration im Urin überprüft. Diese Studie mit einer kleinen Stichprobe an männlichen Probanden gibt erste Hinweise darauf, dass der Konsum von Lebensmitteln mit einem hohen Phytoöstrogengehalt zu einem niedrigeren Risiko für die Entstehung und Progression des Prostatakrebs beitragen könnte.

### Morbidität

Es wurde keine Empfehlung zu diesem Endpunkt formuliert, die Ergebnisse der Evidenz werden dennoch im Folgenden erläutert.

Eine Studie (RCT) wurde eingeschlossen, welche die Wirkung eines Leinsamenextrakts auf die strahlungsinduzierte Xerostomie (trockener Mund) bei Patienten mit Tumoren im Kopf- oder Halsbereich untersuchte [947].

Andersson et al. (1995) führten eine Crossover-RCT mit Patienten ( $n = 20$ ) durch, die sich einer Strahlentherapie wegen Tumoren im Kopf- oder Halsbereich unterzogen [947]. Über einen Zeitraum von drei Wochen verwendete die eine Hälfte der Studienteilnehmer einen Speichelersatz aus Leinsamenextrakt, während die restlichen Teilnehmer ein Natriumcarboxymethylcellulose-Präparat (MAS-84) anwandten. Auf die dreiwöchige Benutzung der Speichelersatzpräparate folgte eine einwöchige „Wash-out“-Phase, in welcher der Speichelersatz durch Wasser ersetzt wurde. Es folgten drei weitere Wochen unter der Verwendung des jeweils anderen Produktes. In dieser RCT konnte gezeigt werden, dass sowohl der Leinsamenextrakt ( $p < 0,001$ ) als auch das Natriumcarboxymethylcellulose-Präparat ( $p < 0,01$ ) die Mundtrockenheit deutlich verbesserte. Der Effekt war in der Leinsamenpräparatgruppe im Vergleich zur MAS-84-Gruppe erhöht. Zudem konnte nach dreiwöchiger Anwendung des Leinsamenpräparates im Vergleich zu vor der Anwendung eine signifikante Verbesserung der Gingivitis ( $p < 0,001$ ) und der Plaques ( $p < 0,01$ ) festgestellt werden. Unter Anwendung des Leinsamenpräparates berichteten eine höhere Anzahl der Studienteilnehmer über eine Verbesserung bei Kau- und Schluckbeschwerden ( $p < 0,001$ ), Geschmacksstörungen ( $p < 0,01$ ) und Sprachstörungen ( $p < 0,001$ ) als unter MAS-84. Nebenwirkungen wurden nicht erfasst.

### Neben- und Wechselwirkungen

Vor allem bei der Einnahme von geschrotetem Leinsamen ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Befindet sich zu wenig Flüssigkeit im Darmtrakt, kann es zu einem Verkleben der Schmierstoffe kommen, woraus im schlimmsten Fall einen Darmverschluss (Ileus) resultieren kann [946]. Eine Flüssigkeitsaufnahme im Verhältnis von 1:10 (Leinsamen zu Flüssigkeit) wird empfohlen [948]. Patienten, die unter Blähungen und Flatulenzen leiden, einmal einen Darmverschluss erlitten haben, bei welchen eine Verengung der Speiseröhre, des Magens oder Darmes vorliegt oder welche gerade an einer Entzündung im Magen-Darm-Bereich erkrankt sind, sollten Leinsamen nicht anwenden [948], [914].

Es gibt einige Hinweise darauf, dass  $\alpha$ -Linolensäuren (ALA) eine Rolle bei der Thrombozytenaggregation spielen könnte [949], und die Blutungszeit leicht und nicht signifikant verlängern könnte [950]. Studien, welche einen klaren Effekt der in Leinsamen enthaltenen ALA auf die Blutungszeit aufzeigen, liegen jedoch nicht

vor [951], [952]. Es existieren keine Hinweise darauf, dass die Einnahme von ALA die Höhe des Blutdruckes beeinflusst [948]. Die Anwendung von Leinsamen bei Kindern unter 12 Jahren wird aus Sicherheitsgründen, wegen fehlender Erfahrung nicht empfohlen. Bei der Einnahme von Medikamenten ist darauf zu achten, dass diese zeitlich versetzt, mindestens  $\frac{1}{2}$  - 1 Stunde oder wenn möglich mehr, nach dem Verzehr von Leinsamen erfolgt, da Leinsamen die Medikamentenaufnahme beeinflussen kann [914]. Diese Empfehlung erscheint plausibel, es liegt jedoch keine spezifische, wissenschaftliche Literatur, welche sich differenziert mit der durch Leinsamen verursachten, verzögerten Resorption von Medikamenten befasst, vor.

#### Toxizität

Die langfristige Sicherheit des Leinsamenkonsums wird bisher in Studien nicht dokumentiert [948]. Studien zur Nutzung verschiedener gesättigter und ungesättigter Fettsäuren fanden Zusammenhänge zwischen der Einnahme von  $\alpha$ -Linolensäuren (ALA) und dem Risiko an Prostatakrebs zu erkranken [953]. Bei Patienten mit Prostatakrebs wurden zudem höhere Blutplasmakonzentrationen von ALA gemessen [954]. Ob eine erhöhte diätetische ALA-Aufnahme das Risiko für Prostatakrebs erhöht, bleibt widersprüchlich. Neuere Daten aus der Kohorte der „US Health Professionals Follow-up Study“ zeigen, dass die Aufnahme von ALA nicht mit einem erhöhten Risiko für fortgeschrittenen oder tödlichen Prostatakrebs korreliert [955]. Kontraindikationen für Leinsamen sind Stenosen oder Verschlüsse eines oder mehrerer Abschnitte des Magen-Darm-Traktes, Schluckbeschwerden, plötzliche, über mehr als zwei Wochen andauernde Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, nicht diagnostizierte rektale Blutungen sowie mangelnde Stuhlentleerung nach Einnahme eines Abführmittels. Da Untersuchungen bei gesunden Frauen vermuten lassen, dass Leinsamen einen oestrogenen Effekt hat, wird die Anwendung bei Frauen mit hormonabhängigen Tumoren nicht empfohlen [945].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Leinsamen wurde von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.



### 7.19.15 Rhabarber

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.74	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Rhabarber-Extrakt ( <i>Rheum officinale</i> Baillon) bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen Rhabarber-Extrakt zur Prophylaxe der Strahlentherapie-induzierten Lungentoxizität bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
	[956]	
	Starker Konsens	

Die beiden medizinisch genutzten Rhabarberarten *Rheum palmatum* L. und *Rheum officinale* Baillon werden den Knöterichgewächsen (Polygonacea) zugeordnet und stammen aus den Hochgebieten Chinas. Der dicke Wurzelstock, Rhei rhizoma wird arzneilich verwendet und enthält die Anthranoide Aloeemodin, Chrysophanol Rheumemodin, Phycion und Rhein, sowie Gerbstoffe, Flavone, Harze, Stärke und Salze. Die Arzneiarten des Rhabarbers entsprechen nicht den im Garten wachsenden Rhabarbersorten, bei welchen vorrangig die Stiele gekocht und kulinarisch genutzt werden. In den Rhizomen der Arznei- und Gartenarten des Rhabarbers sind die gleichen Substanzen enthalten, in letzteren jedoch in wesentlich geringeren Konzentrationen [957], [958].

Rhabarberextrakte wurden als potentielle Phytotherapeutika für die Behandlung von Tumorerkrankungen vorgeschlagen, da in Zellkulturversuchen gezeigt werden konnte, dass Anthranoide der Rhabarberart *Rheum palmatum* zytotoxisch auf bestimmte Krebszelllinien wirken [959]. In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass Aloeemodin die Invasivität menschlicher Krebszellen hemmt [960].

Laut der HMPC Monographie ist der medizinische Einsatz des Rhabarbers als standardisierter Extrakt, entsprechend 20-30 mg Hydroxyanthracen-Derivate pro Tag oder als Teezubereitung entsprechend einer täglichen Dosis von nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracene-Derivate pro Tag für eine kurzfristige Therapie bei gelegentlicher Verstopfung gut etabliert („well established use“) [961]. Die Wurzeln der Rhabarberarten *Rheum palmatum* L. und *Rheum officinale* Baillon liegen beide in Deutschland als Arzneistoff und Nahrungsergänzungsmittel (Lebensmittelzutat mit Aromaeigenschaften, oder Ausgangsstoff für Aromen) mit einer Mengenbegrenzung vor [809].

#### Morbidität (zu Statement 7.74)

Es liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) vor, welche die Einnahme von einem Rhabarberextrakt mit einer Reduktion der strahleninduzierten Lungentoxizität und einer erhöhten Lungenfunktion bei Patienten mit Bronchialkarzinom assoziierte

[956]. Die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund methodischer Schwächen stark beeinträchtigt.

#### Die Ergebnisse im Einzelnen:

Eine häufige unerwünschte Komplikation der Strahlentherapie bei Patienten mit Bronchialkarzinom ist die strahlungsinduzierte Lungentoxizität (RILT). In einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) wurde die Wirkung eines Rhabarberextrakts (*Rheum officinale* Baillon) auf die strahlungsinduzierte Lungentoxizität und die pulmonale Funktion während der Strahlentherapie getestet [956]. 80 Patienten mit Bronchialkarzinom wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Zusätzlich zur Strahlentherapie und im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe, erhielten Patienten der Interventionsgruppe für sechs Wochen täglich einen wässrigen Rhabarberextrakt (20 mg/kg Körpergewicht). Nach der Strahlentherapie wiesen Patienten, welche den Rhabarberextrakt einnahmen, weniger RILT-assoziierte Symptome auf. Dieser Effekt hielt auch nach sechs Monaten an. Bezüglich der pulmonalen Funktion zeigten Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe nach sechs Wochen ein verbessertes forciertes Expirationsvolumen (FEV1;  $p < 0,01$ ; n.s. nach sechs Monaten). Im Hinblick auf die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) konnte nach sechs Wochen kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden, jedoch wiesen Patienten der Verumgruppe nach sechs Monaten eine verbesserte DLCO ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Placebogruppe auf. Vier Patienten, die das Rhabarberextrakt einnahmen, klagten während der Studie über Durchfall, weitere Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

#### Neben- und Wechselwirkungen

Die Verwendung von Rhabarberextrakt kann in seltenen Fällen zu Bauchschmerzen führen [914]. Die Einnahme von Rhabarberextrakt (20 mg/kg Körpergewicht, 1x täglich über einen Zeitraum von 6 Wochen) hatte in wenigen Fällen eine Diarrhoe zur Folge [956]. Aufgrund der abführenden Wirkung von Rhabarber kann seine Verwendung durch Patienten, welche Digitoxine einnehmen, zu einer Hypokaliämie führen. Die Einnahme von Rhabarberextrakt könnte bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die von Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, die Effektivität dieser Medikamente reduzieren. Klinische Belege für die Relevanz dieser Daten fehlen. Die gleichzeitige Einnahme von Melatonin und Rhabarberextrakt könnte zu einer Störung der Verstoffwechslung des Melatonins führen. Die Aussage beruht auf einer Studie an primären humanen Hepatozyten, klinische Belege für die Relevanz der Beobachtung fehlen. Im Mausmodell zeigen sich unter der Einnahme von Rhabarberextrakt folgende Wechselwirkungen: ein erhöhter Methotrexat-Spiegel und eine reduzierte Cyclosporin-Bioverfügbarkeit [640].

#### Toxizität:

Es gibt keine Belege für unerwünschte Ereignisse bei schwangeren und stillenden Frauen, welche durch die Einnahme von Rhabarberextrakten hervorgerufen werden, jedoch ist eine genotoxische Wirkung einiger Anthranoide nachgewiesen. Schwangeren und stillenden Frauen sowie Kindern unter zwölf Jahren wird daher von der Einnahme von Rhabarberextrakten abgeraten [914].

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung von Rhabarber wurde von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von

Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Konsultationssfassung

### 7.19.16 Mariendistel (*Silybum marianum*)

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.75	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Mariendistel auf Mortalität und krankheitsassoziierte und therapieassoziierte Morbidität bei onkologischen Patienten vor. Dies trifft auch auf die chemotherapieinduzierte Hepatotoxizität zu. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Mariendistel bei diesen Patienten gegeben werden.	
	[962], [963], [964], [965], [966]	
	Konsens	

Die Mariendistel, *Silybum marianum*, wächst in Südeuropa, Nordafrika, Westasien, Nord- und Südamerika. Medikamentöse Verwendung finden die Früchte mit einem Wirkstoffgemisch aus Flavonolignan, welche 1,5–3% Silymarin enthalten. Sie sind zudem reich an Fettsäuren und Eiweiß. Die Mariendistel ist in einigen europäischen Ländern (darunter auch Deutschland) als Medikament mit der Bezeichnung „*well-established-use*“ und in anderen nur als „*traditional use*“-Arznei zur Unterstützung der Leberfunktion sowie bei Verdauungsbeschwerden zugelassen [967].

Die Mariendistel wird auf dem deutschen Markt sowohl als Nahrungsergänzungsmittel als auch als Arzneimittel vertrieben. Als Arzneimittel unterliegt sie den strengen Auflagen einer standardisierten Produktion. Die zugelassenen Zubereitungen liegen in unterschiedlich definierten Droge-Extrakt-Verhältnissen vor: 35–40:1, 36–44:1, 25–35:1, 50–60:1, 60–70:1, 40–70:1 [967].

#### Morbidität (zu Statement 7.75)

Der Einsatz von Mariendistelextrakt bei Krebspatienten zur unterstützenden Behandlung von Therapie Nebenwirkungen bei Strahlen- oder Chemotherapie wurden bisher nur in kleinen Pilotstudien untersucht. Es liegen keine systematischen Übersichtsarbeiten und/oder Metaanalysen vor. Die vier vorliegenden RCTs stammen aus dem Iran und untersuchen mögliche Therapieeffekte bei oraler Gabe auf strahlentherapie- bzw. chemotherapieinduzierte orale Mukosiden [962], sowie einen möglichen nephroprotektiven Effekt von Silymarin bei begleitender Einnahme zu einer cisplatinhaltigen Chemotherapie [963], [964]. Mit einer äußerlichen Applikation wurde ein möglicher protektiver Effekt auf das Hand-Fuß

s-Syndrom unter Capecitabine-Einnahme untersucht [965]. In einer nichtrandomisierten Studie wurde ein möglicher protektiver Effekt auf die Radiodermatitis bei adjuvanter Strahlentherapie bei Brustkrebs erforscht [966].

Ein RCT aus Ägypten mit Kindern unter Methotrexat (MTX) untersuchte einen möglichen nephro- und hepatoprotektiven Effekt des Silymarins [968].

### Mukositis

Elyasi et al. (2016) untersuchte ob die Einnahme standardisiert hergestellter Silymarintabletten (3 x 140 mg tgl. ab dem ersten Tag der Bestrahlung (50-70 Gy)) die Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren verzögert oder mildert [962]. Die Patienten in der Silymaringruppe (n = 15) entwickelten signifikant niedriggradigere Mukositiden und wurden später symptomatisch als die Patienten der Placebogruppe (n = 15). Die Studie weist einen niedrigen Risk of Bias auf. Zwischen der Registrierung und der Ausführung gibt es Divergenzen, welche auf Verfälschungen hindeuten: Die Fallzahl im Register ist mit n = 80 angegeben, in der Studie wurden jedoch nur 30 Patienten behandelt. Zielparameter wurden nur im Register definiert, worunter sich zwei Hauptzielparameter befanden. Damit ist die im Report definierte Signifikanzgrenze von  $p \leq 0.05$  falsch. Auch ist die Studie als Pilot ausgegeben, wurde jedoch als normale RCT berichtet.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, dass Mariendistel eine Wirkung zur Linderung der Mukositis bei Kopf-Hals-Tumoren entfaltet.

### Nephrotoxizität

Shahbazi et al. (2015) untersuchten, inwieweit sich oral verabreichtes Silymarin im Rahmen einer Cisplatinbehandlung von Patienten mit Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt, Ovarialkarzinomen und Mesotheliomen günstig auf ausgewählte Nierenwerte auswirkt (n = 30) [964]. Vor Chemotherapiebeginn und über drei Zyklen wurde entweder Silymarin (420 mg/Tag) oder ein Placebo eingenommen. Alle untersuchten Blutparameter (NGAL/Cr: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin/Kreatin, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, FEMg: Fraction Excretion of Magnesium, FENa: Fraction Excretion of Sodium, KCR: Urin-Kalium/Harnstoffstickstoff oder Kreatinin) zeigten nach Interventionsende (3x21 Tage) keine signifikanten Unterschiede zu den Werten der Placebogruppe. Das Biasrisiko dieser Studie ist hoch. Es zeigen sich Divergenzen zwischen den Angaben in der Registrierung und der Berichterstattung. Auch diese Studie ist als Pilotstudie ausgegeben und wurde als normale RCT berichtet.

Momeni et al. (2015) untersuchten, ob Silymarin (2 x tgl. 140 mg oral) einen nephroprotektiven Effekt bei onkologischen Patienten unter Cisplatinbehandlung in einem Beobachtungszeitraum von 14 Tagen hat. 30 Patienten begannen 7 Tage vor Chemotherapiebeginn mit der Silymarineinnahme [963]. Die Serumharnstoff- und Kreatininwerte der Silymaringruppe waren im Verlauf signifikant besser als in der Standardtherapie-Vergleichsgruppe ohne begleitende Silymarineinnahme ( $14 \pm 4.2$  vs.  $18 \pm 8.8$  und  $0.80 \pm 0.19$  vs.  $1 \pm 0.26$  (mean  $\pm$  SD)). Ein Schwachpunkt dieser Studie liegt im hohen Biasrisiko, da die Berichterstattung lückenhaft war.

In einem RCT aus Ägypten wurden Kinder im Alter von 4-13 Jahren (n = 80) mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie unter Methotrexat (MTX) Behandlung mit 420 mg/Tag in drei geteilten Dosen eines standardisiert hergestelltem Silymarin oder Placebo behandelt [968]. Die erste Silymarineinnahme erfolgte jeweils eine Woche nach Beginn der Chemotherapie über einen Zeitraum von sieben Tagen. Nach Therapieende waren die meisten Leber- und Nierenwerte in der Mariendistelgruppe signifikant besser als in der Placebogruppe, darunter Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C, Blut-Harnstoff-Stickstoff, N-Acetyl-beta-Glucosaminidase im Urin. Die Qualität dieses RCTs ist zweifelhaft, denn es fehlen im Bericht wichtige methodische Details.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, dass Mariendistel eine Wirkung zur Linderung der Nephrotoxizität bei unterschiedlichen Krebsentitäten entfaltet.

#### Hand-Fuß Syndrom

Elyasi et al. (2017) untersuchten ob Silymaringel, welches für neun Wochen ab Tag 1 einer capecitabinhaltigen Chemotherapie von Patienten mit einem Ösophagus- bzw. Kolorektalkarzinom 2x täglich äußerlich angewandt worden war, das Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms verhindern oder verzögern kann [965]. Nach drei und sechs Wochen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Nach neun Wochen fiel der Medianwert für den WHO HFS-Score in der Verumgruppe signifikant besser aus: 10% der Verum-Gruppe gegenüber 50% der Placebogruppe hatten einen Score zwischen 2 und 4 auf einer Skala zwischen 0 und 4 ( $p = 0.04$ ). Problematisch sind die hohe Abbrecherquote (12 von 32 Patienten in der Verumgruppe und 9 von 29 in der Placebo-Gruppe), sowie der Umstand, dass der primäre Zielparameter im Text nicht adäquat nachvollziehbar definiert ist. Weitere Schwächen waren die nicht nachvollziehbare Randomisierung und Verblindung und die Bestimmung der Fallzahl, welche im Register mit 40 angegeben worden war. In die Studie wurde 61 Teilnehmer aufgenommen. Sie ist zudem als Pilotstudie ausgegeben und wird als normales RCT berichtet.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, dass Mariendistel eine Wirkung zur Linderung des Hand-Fuß Syndroms bei gastrointestinalen Krebsentitäten entfaltet.

#### Radiodermatitis

Aus Deutschland liegt von Becker-Schiebe et al. (2011) eine kontrollierte, nicht-randomisierte Studie mit 101 Brustkrebspatienten vor [966]. In ihr wurde untersucht, ob eine topisch aufgetragene silymarinhaltige Creme vor dem Auftreten einer Radiodermatitis unter adjuvanter Strahlentherapie (Gesamtdosis 50,4 Gy plus Boost mit 9-16 Gy) bei brusterhaltender Therapie schützen kann. Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten erst bei Auftreten von Hautreaktionen eine panthenolhaltige Salbe zur Behandlung. Der Zeitraum bis zum Auftreten einer Hauttoxizität war in der Silymaringruppe signifikant größer: 45 Tage vs. 29 Tage ( $p < 0,0001$ ). Toxizität der Stufe 3 des RTOG-Hauttoxizitäts-Score erreichten 2% der Silymaringruppe vs. 28% in der Standardgruppe.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, dass Mariendistel eine Wirkung zur Linderung der Radiodermatitis bei Brustkrebs entfaltet.

#### Neben- und Wechselwirkungen

Alle aufgeführten Studien zeigten unerwünschte Ereignisse (UEs). Detailliert berichtet wurden die Ereignisse nicht. Lediglich Shahbazi et al. (2015) haben die UEs der beiden Behandlungsgruppen verglichen und festgestellt, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt [964].

#### Interaktionen:

Es liegen wenige Sicherheitsdaten zu Mariendistel bei Krebs vor. Die nicht systematische Übersichtsarbeit von Goey et al. (2010) hat 10 in-vitro-Studien aufgeführt, in denen inhibierende Effekte von Mariendistelextrakt auf die Aktivität von CYP3A4 gefunden worden waren [747].

In den drei von Goey et al. (2013) untersuchten klinischen Studien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden [747]. So wurde bei Gesunden weder mit Mariendistel-Extrakt (standardisiert auf 80% Silymarin) in einer Dosierung von 2 x tgl. 175 mg über 4 Wochen (n = 12) noch von 3 x 300 mg über einen Einnahmezeitraum von 14 Tagen (n = 19) eine signifikante Beeinflussung der Metabolisierung von Midazolam über CYP3A4 beobachtet. Die dritte klinische Studie untersuchte mögliche Effekte auf die Metabolisierung von Irinotecan durch Mariendistelextrakt bei Krebspatienten in einer Dosierung von 3 x tgl. 200 mg und fand keine klinisch relevanten und/oder statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinen Metaboliten SN-38, SN-38G und APC.

Eine klinische Pharmakokinetik-Studie von Kawaguchi-Suzuki et al. (2014) mit Mariendistelextrakt (standardisiert auf 140 mg Silymarin) ergab unter oraler Einnahme von 3 x tgl. 140 mg über einen Zeitraum von 14 Tagen keine Beeinflussung der Aktivität von CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4/5 [969].

In einem RCT aus Ägypten erhielten 80 Kindern mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie unter Methotrexat (MTX) Behandlung 320 mg/Tag standardisiert hergestelltes Silymarin oder Placebo jeweils eine Woche nach der Chemotherapie (ab Tag 1) [968]. Nach Therapieende waren die Werte von Acetyl-L-Carnitin (ALT), Alanin-Transaminase (AST), Alkalische Phosphatase und Prothrombin in der Mariendistel-Gruppe signifikant besser als in der Placebogruppe, ebenso die Nierenwerte (s.o.). Die Qualität dieses RCTs ist zweifelhaft, denn es fehlen im Bericht wichtige methodische Details.

#### Lebertoxizität

Im Juni 2018 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu Mariendistel herausgegeben [970]. In dem Report wurden alle verfügbaren in vitro, in vivo und klinischen Daten gesammelt und in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit begutachtet. Die Zusammenfassung der klinischen Daten ergibt heterogene Ergebnisse für die Wirksamkeit von Mariendistel bei Lebererkrankungen, wie Hepatitis, Fettleber, Zirrhose und Vergiftung. Die Mehrzahl der vorliegenden Studien sind mit einem standardisiert hergestellten Arzneimittel (meist im Droge-Extrakt-Verhältnis 36-44:1) durchgeführt worden. Sie sind älteren Datums und liegen zeitlich vor Einführung der Good Clinical Practice Normen.

Die finale Nutzen-Risiko Bewertung kommt zu dem Schluss, dass Mariendistel bei diversen Leberschäden sicher und tolerabel ist. Unerwünschte Nebenwirkungen sind selten und schwach, sowie meist im gastrointestinalen Bereich angesiedelt.

#### Antitumorale Wirkungen:

Im Final Assessment Report der EMA (s.o.) wurden zahlreiche experimentelle Laborstudien zu antitumoralen Fragestellungen durchgeführt [970]. Hierzu lagen keine klinischen RCTs vor. Im Report der EMA werden daher keine Aussagen zu einer Wirksamkeit bei Anwendungen im Kontext von onkologischen Erkrankungen gemacht.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Mariendistel wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.



### 7.19.17 Cannabinoide

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.76	Evidenzbasiertes Statement	neu 2023
Level of Evidence <b>2</b>	Es liegen Daten aus 2 RCTs zur Wirksamkeit von 9-Tetrahydrocannabinol (THC) allein bzw. THC und Cannabidiol (CBD) in Kombination auf Symptome von Anorexie/ Kachexie bei onkologischen Patienten vor. Die vorliegenden Daten belegen keine Überlegenheit gegenüber Placebo oder Megestrol Acetat in den untersuchten Dosierungen und Vorgehensweisen. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von THC bzw. THC:CBD bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[971]</a> , <a href="#">[972]</a>	
	Starker Konsens	

7.77	Evidenzbasiertes Statement	neu 2023
Level of Evidence <b>2</b>	Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von CBD und 1 RCT zur Wirksamkeit von THC auf Schmerz bei onkologischen Patienten unter Opioidbehandlung vor, welche keine Überlegenheit zu Placebo zeigt. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von THC oder CBD als Einzelsubstanz bei onkologischen Patienten mit dieser Indikation gegeben werden.	
	<a href="#">[973]</a>	
	Starker Konsens	

7.78	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 5 RCTs (in 4 Publikationen) zur Wirksamkeit der kombinierten Einnahme von THC und CBD auf Schmerz bei onkologischen Patienten unter unzureichend wirksamer Opioidtherapie vor. Eine kombinierte Einnahme von THC und CBD zur Schmerzbehandlung kann ergänzend bei Patienten unter Standardtherapie erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[974]</a> , <a href="#">[975]</a> , <a href="#">[976]</a> , <a href="#">[973]</a>	
	Starker Konsens	

7.79	Evidenzbasiertes Statement	neu 2023
Level of Evidence <b>2</b>	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von THC auf Lebensqualität bei Kopf-Hals Tumorpatienten vor. Weitere 5 RCTs erhoben Lebensqualität als einen sekundären Endpunkt. Die Daten reichen für einen Beleg der Wirksamkeit von THC oder THC:CBD bei dieser Indikation nicht aus. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von THC oder THC:CBD bei onkologischen Patienten mit dieser Indikation gegeben werden.	
	<a href="#">[977]</a> , <a href="#">[972]</a> , <a href="#">[971]</a> , <a href="#">[976]</a> , <a href="#">[973]</a> , <a href="#">[978]</a>	
	Starker Konsens	

7.80	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Es liegen Daten aus 1 aktuellen RCT und einer Metaanalyse mit 5 Studien (4 vor 1995) zur Wirksamkeit von THC/CBD auf chemotherapie-induzierte Übelkeit/ Erbrechen bei onkologischen Patienten vor. THC/CBD kann bei Patienten mit nicht ausreichender Wirksamkeit der leitliniengerechten Antiemese in der Therapie von chemotherapie-induzierter Übelkeit/ Erbrechen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[978]</a> , <a href="#">[979]</a>	
	Starker Konsens	

Cannabinoide sind chemische Verbindungen, die hauptsächlich in der Hanfpflanze (*Cannabis sativa* bzw. *Cannabis indica*) gefunden werden können. Bisher wurden mehr als 144 Cannabinoide in der Cannabispflanze gefunden. Im Folgenden werden entsprechend der Suchergebnisse der Leitlinie nur die wichtigsten kurz erläutert.

Zu den (Phyto-) Cannabinoiden gehören unter anderem Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). THC ist der Hauptwirkstoff von Cannabis. Es ist eine hellgelbe, bei Raumtemperatur ölige oder harzartige Masse und kann unmittelbar aus Drogenhanf gewonnen werden. Ihm wird aufgrund der psychoaktiven Wirkung der Hauptanteil der berauschenden Wirkung zugesprochen. Er wird medizinisch unter der Bezeichnung Dronabinol verwendet. Von THC abzutrennen ist das Phyto-Cannabinoid CBD, welches ebenfalls aus der weiblichen Hanfpflanze gewonnen werden kann. CBD ist im Gegensatz zu THC nicht psychoaktiv. Ihm werden vor allem, schmerzstillende, entzündungshemmende, sowie beruhigende und angstlösende Wirkungen zugesprochen.

Von den Phyto-Cannabinoiden abzutrennen sind synthetische Cannabinoide, wie Nabilon. Dies ist ein vollsynthetisches Derivat des THC und wirkt somit ebenfalls psychoaktiv.

Die in Deutschland verschreibungspflichtigen cannabishaltigen Fertigarzneimittel umfassen Canemes und Sativex sowie das Rezepturarzneimittel Dronabinol. Sativex ist ein Mundspray mit dem Wirkstoff Nabiximol, es enthält Extrakte aus den Blüten und Blättern der Cannabispflanze (THC (Dronabinol) und CBD). Bei Canemes handelt sich um Kapseln mit dem Wirkstoff Nabilon.

Medizinisch werden Cannabinoide etwa bei neuropathischen Schmerzen und Spastiken (Nabiximol), bei Appetitlosigkeit bei HIV/AIDS, sowie Übelkeit und Erbrechen unter einer Chemotherapie (Nabilon, Dronabinol), sowie bei bestimmten kindlichen Epilepsieformen (CBD) eingesetzt.

In der Recherche wurden keine Einschränkungen bezüglich der Art von Cannabinoiden vorgenommen, somit wurden sowohl Phyto-Cannabinoiden jeglicher Art als auch vollsynthetische Derivate gesucht und eingeschlossen. In der onkologischen Behandlung wurde nur Nabilon zur Anwendung bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen zugelassen, alle weiteren hier besprochenen Anwendungsgebiete der verschiedenen Stoffe oder erwähnten Medikamente finden im Rahmen des Off-Label Use statt.

Insgesamt wurden 9 Artikel mit 13 RCTs in die Leitlinie eingeschlossen. Es wurde 1 RCT gefunden, welches sich mit der Verbesserung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen durch THC:CBD beschäftigt [978]. Zu diesem Endpunkt wurde zusätzlich ein SR (7 RCTs, MA über 5 RCTs) mit Studien vor 1995 einbezogen [979]. Ein RCT beschäftigt sich primär mit der Verbesserung von Lebensqualität bei Kopf-Hals-Tumor Patienten durch Nabilon [977]. 2 RCTs beschäftigen sich primär mit Appetit und Gewicht, schließen aber Lebensqualität als sekundäre Endpunkte ein [971], [972]. Und weitere 4 RCTs (5 Publikationen) beschäftigen sich primär mit dem Endpunkt Schmerz bei Patienten unter bestehender Opioidbehandlung [974], [973], [975], [976]. Alle Studien verwenden Formen von Cannabinoiden mit psychoaktiver Wirkung.

Bei komplexeren oder stark fortgeschrittenen Erkrankungen verweisen wir auf die Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung [980].

Im Folgenden eine Übersicht der verwendeten Einzeldosierungen der eingeschlossenen Studien:

Studie	Interventionen	Konzentration Einzeldosis
Johnson et al (2010)	A) THC:CBD über Mundspray B) THC über Mundspray C) Placebo	THC-Konzentration: 27mg/ml & 1 Sprühstoß = 0,1 ml à 1 Sprühstoß mit 2.7mg Wirkstoff CBD-Konzentration: 25mg/ml & 1 Sprühstoß = 0,1 ml à 1 Sprühstoß mit 2.5mg Wirkstoff
Portenoy et al. (2012)	A) Nabiximol* über Mundspray B) gl. Mittel, andere Maximaldosis C) gl. Mittel, andere Maximaldosis D) Placebo	*„Nabiximol is the US Adopted Name for Sativex”
Lichtmann et al. (2018)	A) Nabiximol* über Mundspray B) Placebo	
Fallon et al. (2017)	A) Sativex © /Nabiximol* über Mundspray B) Placebo	
Côté et al. (2016)	A) Nabilon Tabletten (synthetisches THC) B) Placebo	
Grimison et al. (2020)	A) Kapseln THC & CBD B) Placebo	A) THC 2.5mg & CBD 2.5mg B) gl. Dosis
Jatoi et al. (2002)	A) Megestrol Acetate, Oral + Placebo B) Dronabinol, Oral, + Placebo C) Megestrol Acetate + Dronabinol	A) 800mg/Tag B) 2.5mg C) Kombination
Strasser et al. (2006)	A) THC oral B) Cannabis Extract C) Placebo	A) 2.5 mg THC B) 2.5mg THC, 1 mg CBD C) gl. Dosis

### Anorexie/ Kachexie und Lebensqualität (zu Statement 7.76)

In der Studie von Strasser et al. (2006) wurden 243 Patienten mit verschiedenen Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen (etwa die Hälfte unter Chemotherapie) [972]. Randomisiert in 3 Gruppen bekam die erste Interventionsgruppe (A) über 6 Wochen ein Cannabis-Extrakt (2x am Tag enthält 2.5mg THC und 1mg Cannabidiol), eine weitere Interventionsgruppe nur THC (B, 2x am Tag 2.5mg) und eine ein Placebo (C). Gemessen wurde primär der Einfluss auf Appetit (VAS) und Lebensqualität (EORTC QoL-C30 und C2). Nach 6 Wochen konnten keine Unterschiede gefunden werden für Appetit im Vergleich zum Placebo (B vs. C  $p=0.46$ , A vs. C  $p=0.95$ ). Hierbei verbesserten sich B und C in beinahe gleichem Maße (mittlere Verbesserung (SD): B 5.4mm (24.7mm), C 5.8mm (23.8mm)) und A nur geringfügig (0.6mm (18.5mm)). Es zeigte sich ein gesteigerter Appetit bei 69%, 75% und 72% der Patienten ( $p=0.068$ ). Die Lebensqualität veränderte sich kaum von der Baseline zu 6 Wochen und zeigte keine Unterschiede zwischen den Armen zum Ende der Studie (B vs. C,  $p=0.80$ ; A vs. C,  $p=0.43$ ; sowie A vs. B, PP Analyse  $p=0.90$ ). Des Weiteren wurden keine Unterschiede gefunden für die sekundären Endpunkte Gewicht, Stimmung, Übelkeit, funktionale Skalen und einzelne Items des EORTC QLQ-C30, sowie für das Anorexia-Cachexia Modul des EORTC QLQ-C30. Diese aufwändige Studie zeichnet sich durch ein gutes Studiendesign und detaillierte Statistik aus. Es werden jedoch wenig Tabellen mit genauen statistischen Werten der erhobenen Symptome gegeben. Laut Poweranalyse war die Stichprobe zu klein, jedoch wurde die Rekrutierung im Rahmen einer Interim Analyse aufgrund von fehlenden Effekten abgebrochen.

In der Studie von Jatoi et al. (2002) wurden 469 Patienten mit verschiedenen Krebsarten eingeschlossen. Einschlusskriterien waren Gewichtsverlust (mind. Verlust von 2.3kg in den letzten 2 Monaten) und stark verringerte Kalorienaufnahme (weniger als 20 Kalorien/kg Körpergewicht pro Tag) [971]. Randomisiert in 3 Gruppen bekam die erste Interventionsgruppe (A) Megestrol Acetat (800mg 1x täglich) und ein Placebo, eine weitere Interventionsgruppe (B) Dronabinol (2.5mg 2x täglich) plus ein Placebo und eine Gruppe beide Mittel (C). Es wurde kein klares Studienende definiert, die mediane Teilnahmezeit betrug: A 80 Tage, B 57 Tage, C 74 Tage. Zum Ende der Studie zeigte sich ein Vorteil für A über B für Appetitsteigerung (75% vs. 49%;  $p=0.0001$ ), jedoch nicht für A über C (75% vs. 66%;  $p=0.17$ ), sowie ein Vorteil von A über B bezüglich Gewichtszunahme nach Angabe der Patienten (11% vs. 3%;  $p=0.02$ ) und der behandelnden Ärzte (14% vs. 5%;  $p=0.009$ ), jedoch nicht für A über C ( $p=0.49$ ). Es zeigten sich auch einige Vorteile von A über B bezüglich der Verbesserung der QoL bei der Erhebung mit dem FAACT-AN. Hier zeigte sich ein Vorteil für den übergreifenden Wert, als auch für die Einzelskalen physische und emotionale Konstrukte. Bis auf emotionale Konstrukte, bei der A höhere Werte zeigt als C, zeigten sich keine Unterschiede zwischen A und C für den Fragebogen. Bei der Erhebung der QoL mit der „Uniscale“ zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt gibt die Studie Hinweis auf eine Überlegenheit von Megestrol im Vergleich zu Dronabinol in den untersuchten Endpunkten. Die Studie zeichnet sich durch eine große Stichprobe aus. Jedoch gibt es Unklarheiten im Ablauf. So scheint kein klarer Fixpunkt für das Studienende definiert zu sein, im Artikel werden nur mediane Teilnahmezeiten angegeben. Auch sind die Gründe und Zeitpunkte des Ausstiegs von Patienten der Studie nicht deutlich aufgeführt, da keine Flowchart gegeben ist. Unklar ist auch die Analyse: Der Artikel beschreibt, dass nur etwa 45% der Patienten Daten nach einem Monat haben, jedoch wurden laut den Tabellen im Artikel alle Patienten in die Analyse einbezogen. Es gibt keine Angaben zu einer geplanten Intent-To-Treat Analyse, nur die Information, dass Patienten bei ihrem Ausstieg als „Treatment failure“ gewertet wurden.

Da jedoch kein klares Studienende definiert wurde, ist nicht klar, warum und wann die Studie offiziell beendet wurde.

Nabiximol/ Sativex bei verschiedenen Krebsarten mit chronischem Schmerz unter eingestellter Opioidbehandlung, zur Verbesserung von Schmerz, Schlafstörungen und Reduktion der Opioidaufnahme (sowie weitere funktionale Skalen) (zu Statement 7.77 & Empfehlung 7.78)

Es wurden 5 Studien gefunden, welche alle die gleiche Intervention durchführten. Alle verwendeten ein Mundspray mit THC und CBD, welches in 2 Studien klar als das Medikament Sativex® betitelt wird ([974], Artikel enthält 2 Studien), in 2 Studien als Nabiximol (welches der US Name von Sativex ist, [975], [976]) und eine Studie betitelt das Medikament nur als Mundspray, jedoch sind die Inhaltsstoffe gleich und der Artikel beinhaltet als Keyword „Sativex“ [973]. 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]. Auch der Aufbau und die untersuchten Endpunkte ähneln sich zwischen den Studien und unterscheiden sich zumeist nur in der Sortierung der primären und sekundären Endpunkte oder zusätzlichen sekundären Endpunkte. Die Studien von Portenoy et al. (2012) [976] und Johnson et al. (2010) [973] werden in den Artikeln als Vorläuferstudien betrachtet, auf denen aufbauend die Studien von Fallon et al. (2017) [974] und Lichtman et al. (2018) [975] als Follow-up durchgeführt wurden. Es ist zu erwähnen, dass Sativex® nicht offiziell zur Behandlung von Schmerzen bei Krebspatienten zugelassen ist. Zugelassen ist es zur Behandlung von Spastiken bei Multiples Sklerose. Die folgenden Studien stellen also einen Off-Label Use des Medikaments dar.

In der Studie von Portenoy et al. (2012) wurden 360 Patienten mit verschiedenen Krebsarten und chronischen, therapieresistente Tumorschmerzen (Opioid Therapie) in die Studie eingeschlossen [976]. Untersucht wurde in Abhängigkeit der Dosis die Wirkung von Nabiximol (eine Dosis 2.7 mg THC und 2.5mg CBD) hinsichtlich Anzahl der Responder ( $\geq 30\%$  Schmerzreduktion), Anzahl je Verbesserungslevel (10%, 20% etc.-100%), Veränderungen des mittleren täglichen Schmerz, Wert des schlimmsten Schmerzes, Ausmaß der Schlafstörungen, Opioidverbrauch (Score aus Änderung in selbsteingeschätzten Schmerz in Verhältnis zu Opioidverbrauch in Morphin-Äquivalent ml) und weiteren Fragebögen für Schmerz (BPI-SF), Verstopfung, Lebensqualität und Depression. In der Studie wurden vier verschiedene Gruppen verglichen: drei verschiedene Nabiximol-Arme (A niedrige Dosis: 1-4 Sprays/ Tag, B mittlere Dosis: 5-10 Sprays/Tag, C hohe Dosis: 11-16 Sprays/ Tag) und eine Placebogruppe (D). Die Intervention erfolgte für 5 Wochen, wovon 2 Wochen der Eindosierung dienten. 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 signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (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:  $0.9$ ,  $p = 0.76$ ). Kategorisiert nach Verbesserungslevel (10%, 20% etc.-100%) zeigte sich in der Anzahl der Responder Unterschiede zwischen den Gruppen mit Vorteilen von A und B über D (jeweils OR: A+B+C vs. D:  $p = 0.03$ ; A vs. D:  $p = 0.008$ ; B vs. D:  $p = 0.038$ ; C vs. D:  $p = 0.68$ ). Es zeigte sich zudem ein Vorteil in der mittleren Veränderung des Schmerzes und dem Wert des Schlimmsten Schmerzes für A über D (NRS mittlere Veränderung: A vs. D:  $-0.75$  [ $-1.28, 0.22$ ];  $p = 0.006$ ; schlimmster Schmerz (jeweils MD [95% KI]) A vs. D:  $-0.73$  [ $-1.30, -0.17$ ],  $p=0.011$ , sowie das Ausmaß der Schlafstörungen (MD [95% KI] A vs. D:  $-0.88$  [ $-1.45, -0.31$ ],  $p = 0.003$ ) und Opioidverbrauch (OR [95% KI]: A vs. D:  $1.87$ ,  $p = 0.038$ ). 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 sowie die Unklarheit, ob die Gruppen zum Beginn der Studie vergleichbar waren, zu nennen und die hohe Ausfallrate im Verlauf der Studie. Deswegen lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nur mit Vorsicht interpretieren.

In der Studie von Johnson et al. (2010) wurden 177 Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Krebserkrankungen in 3 Gruppen randomisiert. Einschlusskriterium war die Einnahme von Opioiden für mind. 1 Woche [973]. Die erste Interventionsgruppe (A) erhielt über 2 Wochen THC:CBD (eine Dosis 2.7 mg THC und 2.5mg CBD), die andere Gruppe (B) nur THC (eine Dosis 2.7mg) und die letzte Gruppe ein Placebo (C). Verabreicht wurden die Mittel über ein Mundspray, die Dosis variierte je nach Bedürfnissen der Person und pendelte sich nach etwa einer Woche ein. Im Mittel war die Anzahl der täglichen Dosen wie folgt (MW, SD): A 8.75 (5.14), B 8.34 (5.17) und C 9.61 (4.67). Alle Patienten erhielten zusätzlich noch Opioide zur Schmerzbehandlung je nach Bedürfnissen. Untersucht wurde primär die Anzahl der Responder ( $\geq 30\%$  Schmerzreduktion NRS-Skala) und die Einnahme von Opioiden, sowie entsprechende Opioid-Einnahme bei Durchbruchschmerz. Sekundär wurden noch Schlafqualität, Übelkeit, Gedächtnis- und Konzentrationsfunktion, Appetit und QoL (EORTC QLQ-C30) und Schmerz erhoben. Nach 2 Wochen zeigte sich ein Vorteil für das allgemeine Schmerzempfinden (NRS) für A im Vergleich zu C (mittlere Verbesserung -1.37 vs. -0.69;  $p=0.014$ ). Keine Unterschiede wurden gefunden zwischen B und C (-1.01 vs. -0.69;  $p=0.245$ ). Zusätzlich zeigten über 2 Wochen mehr Patienten in A im Vergleich zu C eine Verbesserung von mehr als 30% (23 [43%] vs. 12 [21%]; OR 2.81; 95% KI=1.22, 6.50;  $p=0.006$ ). Es gab keinen Unterschied zwischen B und C (12 [23%] vs. 12 [21%], OR 1.10 (95% KI=0.44, 2.73;  $p=0.28$ ). Gemessen mit dem BPI-SF zeigte sich ein Vorteil für B über C für Schmerz in den letzten 24 Stunden (-3.20 vs. 0.87;  $p=0.048$ ). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen für Anzahl der Tage oder Dosis von Opioidnutzung, sowie Schlafqualität oder Übelkeit. Für Gedächtnis und Konzentration (NRS) zeigte sich eine Verschlechterung in A und B Gruppe im Vergleich zu C (Mittlere Veränderung, Gedächtnis C 0.01, vs. A 0.63,  $p=0.045$ ; vs. B 0.66,  $p=0.053$ ; Konzentration C -0.35, vs. A 0.33,  $p=0.021$ ; vs. B 0.29,  $p=0.028$ ). Bezüglich Appetit (NRS) zeigte sich ein Vorteil von C über A (-0.59 vs. 0.24,  $p=0.016$ ). Für die Messung der Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30 zeigte sich in den Kategorien „kognitive Funktionen“ ebenfalls ein Vorteil für C über die anderen beiden, da diese sich verschlechterten (A -5.33 vs. C 3.68,  $p=0.02$ ; B -6.77 vs. C 3.68,  $p=0.01$ ) und für „Übelkeit und Erbrechen“ ein Vorteil für C über A (A 5.13 vs. C -3.43,  $p=0.02$ ). Für die Kategorie „soziale Funktion“ zeigte sich hingegen ein Vorteil von B über C (B 9.66 vs. C 1.58;  $p=0.038$ ). In dieser Studie wurden sehr viele Symptome erhoben, jedoch keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen, was die Gefahr eines Alpha-Fehlers deutlich erhöht. Dies allein führt dazu, dass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Gestützt wird dies 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, wie das aktuelle Krebsstadium oder die Krebsart für etwa 100 der Patienten.

Die folgenden 3 Artikel weisen eine sehr hohe Ähnlichkeit im Aufbau und den Endpunkten auf und werden auch in den Artikeln als zusammengehörig zitiert. Alle Studien schlossen Patienten mit verschiedenen (teilweise fortgeschrittene) Krebsarten ein, welche trotz (optimierter) Opioid Therapie unter Schmerz leiden. Gemessen wurde in allen Studien die prozentuale Verbesserung des Schmerzempfindens, sowie die Veränderung des mittleren Schmerzes, Wert des schlimmsten Schmerzes, Ausmaß von



Schlafstörung, Menge der Einnahme von Opioiden (inklusive entsprechende Opioid-Einnahme bei Durchbruchschmerz) sowie einige Fragebögen zur eigenen Zufriedenheit, der eigenen Einschätzung der Veränderung und Verstopfung. Unterschiedlich war die Einteilung der primären und sekundären Endpunkte. In Lichtman et al. (2018) [975] und Studie 1 von Fallon et al. (2017) [974] war der primäre Endpunkt die prozentuale Verbesserung des Schmerzempfindens und in Studie 2 von Fallon et al. (2017) [974] die Veränderung des täglichen mittleren Wertes des Schmerzempfindens. Um für multiples Testen zu korrigieren wurde die hierarchische Testung angewendet, so dass die Testung der Endpunkte nacheinander durchgeführt und nur weiter durchgeführt werden kann, wenn der Test zuvor eine Signifikanz aufweist.

In den Studien Lichtman et al. (2018) [975] und Fallon et al. (2017) [974] (2 Studien in einem Artikel) wurden die Patienten in 2 Gruppen randomisiert, wovon die Interventionsgruppe (A) täglich das Mundspray Sativex® (Nabiximol: enthält 27 mg/mL THC und 25 mg/mL CBD) für 35 Tage und die andere ein Placebo (B) bekam. Die ersten 14 Tage dienten der Einstellung der Dosis des Sativex® und diese war über die Studie unterschiedlich von Patient zu Patient. In der ersten Studie von Fallon et al. (2017) war die mittlere Anzahl der täglichen Spraystöße nach Eindosierung 6.3 in A und 7.4 in B; in Lichtman et al. (2018) [975] und der 2. Fallon et al. (2017) [974] Studie nach Eindosierung 6.4 in A und 7.3 in B.

In der Studie von Lichtman et al. (2018) wurden 397 Patienten eingeschlossen [975]. Am Ende der Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der medianen Verbesserung bei der ITT Analyse (A 10.7% vs. B 4.5%; Behandlungsdifferenz 3.41%; 95% KI: 0.00% - 8.16%;  $p=0.0854$ ), aber ein signifikanter Unterschied für die PP Analyse (A 15.5% vs. B 6.3%; Behandlungsdifferenz 5.49%; 95% KI: 0.00% - 11.11%;  $p=0.0378$ ). Da im Hauptsymptom keine Effekte gefunden wurden, wurden die weiteren Analysen nur noch unadjustiert durchgeführt und dienen der Information. Es zeigte sich nur ein Vorteil für Schlafstörungen in A im Vergleich zu B. Es konnten des Weiteren keine Unterschiede für Opioidmengen oder Einnahme von entsprechender Opioid-Einnahme bei Durchbruchschmerz gefunden werden ( $p=0.6410$ ,  $p=0.4217$  und  $p=0.9328$ ). Eine Subgruppenanalyse mit der US-Population im Vergleich zu der restlichen Population, zeigte signifikante Vorteile für A für mittlerem Schmerz gemessen mit der NRS innerhalb der US-Population, jedoch nicht für den Rest der Population. Die Autoren mutmaßen, dass dies dadurch begründet ist, dass die US-Population zu Beginn geringere Opioid Dosen nutzten und weniger neuropathische und gemischte Typen von Schmerz aufzeigten.

In Fallon et al. (2017) wurden 2 Studien berichtet [974]. 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 in 2 Gruppen randomisiert um entweder für weitere 3 Wochen Sativex® oder ein Placebo zu bekommen.

In der ersten Studie wurden 399 und in der 2. Studie (nach Aufteilung Gruppen) 206 Patienten eingeschlossen. Nach 5 Wochen zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied für die primären Endpunkte der beiden Studien, also der prozentualen Besserung des Schmerzempfindens in Studie 1 (A 7.2% vs. B 9.5%, Medianer Unterschied  $p=0.274$ ); sowie der mittleren Veränderung des Schmerzes in Studie 2 (Verschlechterung in beiden Gruppen: A von 3.2 auf 3.7, B 3.1 auf 3.6, Behandlungseffekt  $p=0.917$ ). Somit dienen die folgenden Analysen nur noch der Information: Es wurden keine Unterschiede gefunden für den 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. Eine Subgruppenanalyse über prozentuale Besserung des Schmerzempfindens mit der US-Population zeigte einen Effekt für A ( $p=0.03$ ), insbesondere für Patienten unter 65 Jahren.

Alle 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 alle Studien von einer Pharmaindustrie finanziert.

#### Verbesserung von Lebensqualität bei Kopf-Hals-Tumor Patienten unter Radio-/Chemotherapie (Nabilon) (zu Statement 7.79)

In der Studie von Cote et al. (2016) wurden 56 Patienten mit Kopf-Hals Tumoren in 2 Gruppen randomisiert [977]. Alle Patienten bekamen 7 Wochen Radiotherapie oder eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie. Zusätzlich wurde ein Follow-Up 4 Wochen nach der Radiotherapie durchgeführt. Die Interventionsgruppe (A) erhielt jeden Tag Nabilon (pro Tablette 0.5 mg Nabilon, 1x am Tag vor Radiotherapie und in erster Woche, 2x pro Tag in der 2. Woche, 3. Woche bis Ende der Radiotherapie adjustiert von Radioonkologe bis max. 4 Tabletten) und die Vergleichsgruppe Placebos (B). Am Ende der Studie fanden die Autoren keine Unterschiede zwischen den Gruppen für Lebensqualität allgemein (EORTC QLQ-C30 + EORTC QLQ-H&N35,  $p=0.4270$ ), als auch mit dem VAS erhobenen Schmerz ( $p=0.6048$ ). Des Weiteren wurden keine Unterschiede gefunden für Gewichtsschwankungen ( $p=0.1454$ ), Notwendigkeit einer Ernährungssonde (kein p-Wert), Appetit (Fragebogen (keine weiteren Angaben),  $p=0.3295$ ), Übelkeit und Anzahl verwendeter antiemetischer Medikamente ( $p=0.7105$ ), Stimmung ( $p=0.3214$ ) und Schlaf ( $p=0.4438$ ). Die Stichprobe der Studie war klein und es sind über den Verlauf der Studie 24 Patienten ausgestiegen, laut Autoren war der Drop-Out vergleichbar (kein p-Wert). Die meisten Patienten, die ausstiegen, bekamen Radiochemotherapie. Die Darstellung der Ergebnisse ist nur grafisch, ohne Angabe von statistischen Werten zu den einzelnen Endpunkten. Damit ist eine Transparenz der Analyse und der Ergebnisse nicht gegeben. Trotz vieler Endpunkte und Vergleiche wurde nicht für multiples Testen korrigiert und es gibt keine Angaben zu den individuellen Dosen der Patienten, die ab der 3. Woche nicht mehr standardisiert war. Mit Ausnahme des primären Endpunktes (QoL) gibt es keine klare Angabe ob die finalen Vergleiche nach den 7 Wochen Radiotherapie oder beim Follow-Up weitere 4 Wochen später durchgeführt wurden.

#### Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (TCH:CBD) (zu Empfehlung 7.80)

Die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen gibt keine Empfehlung für die Einnahme von Cannabinoiden [981]. Sie berichten jedoch im Hintergrundtext, dass Cannabinoide im Ausnahmefall zu erwägen sind (z.B. Tetrahydrocannabinol (THC), initial 3 x 5 mg, maximale empfohlene Tagesdosis 50 mg). Die S3-Leitlinie beruft sich wiederum auf die MASCC/ESMO und ASCO Leitlinie, welche aufgrund von potenziellen Nebenwirkungen einen Einsatz nur in Erwägung ziehen, wenn die Patienten eine Intoleranz gegenüber 5HT3-RA, Steroiden und NK1-RA aufweisen. Die S3-Leitlinie berichtet von einer randomisiert kontrollierten Studie von 2017 mit 17 Patienten bei der eine Überlegenheit von Cannabinol gegenüber Placebo in der „Breakthrough“ Emesis nachgewiesen werden konnte [982]. Diese wurde in der

vorliegenden Leitlinie aufgrund von zu geringer Gruppengröße ( $n < 25$ ) und dabei fehlender Poweranalyse ausgeschlossen.

Die S3-Leitlinie Palliativmedizin gibt auf Grundlage von zwei Studien die Empfehlung, dass Cannabinoide (Off-Label Use) bei unzureichendem Ansprechen der ätiologiebasierten Pharmakotherapie von Übelkeit und Erbrechen als Reservemittel bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung eingesetzt werden können [980].

Es wurde ein RCT zu dem Endpunkt Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen in die Leitlinie eingeschlossen. In der Pilotstudie von Grimison et al. (2020) wurden 81 Patienten mit verschiedenen Krebsarten und Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen durch Chemotherapie eingeschlossen [978]. Diese wurden in 2 Gruppen randomisiert, die Interventionsgruppe (A,  $n=40$ ) bekam täglich THC und CBD (1-4 Kapseln THC je 2.5mg/CBD je 2.5mg 3x täglich, Dauer: 1 Tag vor Chemotherapie bis Tag 5) und die andere Gruppe ein Placebo (B,  $n=41$ ). Die Studie hatte ein Cross-Over Design, so dass nach einem Zyklus Chemotherapie die Gruppen getauscht wurden. Im dritten Zyklus konnten die Patienten nach Präferenz entscheiden, welche Intervention sie weiterführen wollten. Erhoben wurde primär eine „Complete Response“ (CR) zu Übelkeit und Erbrechen (definiert als: kein Erbrechen oder Notfallmedikation), sowie sekundär ein Selbstbericht zu verschiedenen Aspekten von Übelkeit und Erbrechen, Lebensqualität mit dem FLIE (2 Skalen: Übelkeit und Erbrechen) und AQOL-8D (11 Skalen), sowie Nebenwirkungen der Cannabiseinnahme. Ausgewertet wurden 72 Patienten. Am Ende von zwei Zyklen (sodass jeder in jeder Gruppe war) zeigte sich für CR ein signifikanter Vorteil für A (25%) im Vergleich zu B (14%; RR 1.77, 90% KI 1.12, 2.79,  $p=0.041$ ). Des Weiteren zeigte der Selbstbericht signifikante Vorteile für A für den prozentualen Anteil für „kein Erbrechen“ ( $p=0.05$ ), „keine Notfallmedikation“ ( $p=0.04$ ), „keine signifikante Übelkeit“ (Übelkeit  $< 2$  auf einer 10-Punkte-Skala,  $p=0.03$ ), Mittlere und Maximale Anzahl Erbrechen pro Tag ( $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ) und Mittlere/Maximale Übelkeitswerte ( $p's < 0.001$ ). Es zeigten sich keine Unterschiede für CR + „keine sign. Übelkeit“ ( $p=0.12$ ). Bezüglich der Erhebung der Lebensqualität zeigte sich im FLIE in beiden Skalen ein sign. Vorteil für A für die Übelkeits-Skala (MD 20.9 auf 100-Punkt Skala,  $p < 0.001$ ) und Erbrechen-Skala (MD 11.9,  $p < 0.001$ ). Für AQOL-8D zeigte sich von insgesamt 11 Skalen ein signifikanter 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,  $p < 0.001$ ), mentaler Gesundheit (MD 0.04, 95% KI 0.01, 0.06,  $p=0.004$ ) und Schmerz (MD 0.08, 95% KI 0.03, 0.13,  $p=0.003$ ). Die Patienten die THC/CBD bekamen hatten mehr Nebenwirkungen, wie Schwindel und Sedierung, die laut den Autoren jedoch tolerierbar waren (für mehr Infos, siehe Nebenwirkungen). Trotz der höheren Nebenwirkungen bevorzugten 83 % der Teilnehmer Cannabis gegenüber Placebo und 15% vice versa ( $p < 0.001$ ) im nächsten Zyklus. Die Studie hat ein aufwändiges Studiendesign. Die Statistik wirkt gut durchdacht und bezieht viele Faktoren mit ein (Einfluss von within-Korrelationen der Patienten, Kontrolle auf Reihenfolge-Effekte), jedoch bleiben ein paar methodische Entscheidungen unerklärt. 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. Aufgrund all dieser Faktoren ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.

Zusatz: Zusammenfassung von Studien vor 1995 für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Es wurde eine Vielzahl von Studien zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vor 1995 veröffentlicht. Die antiemetische Behandlung vor 1995 entspricht nicht mehr den heutigen medizinischen Standards. Das SR von Chow et al. (2020) wurde als Referenz zur Erstellung einer Empfehlung herangezogen [979].

In der Übersichtsarbeit von Tramèr et al. (2001) wurden 30 RCTs eingeschlossen, welche vor 1995 veröffentlicht wurden. Es wurde die Überlegenheit von oralen Cannabinoiden (wie z.B. Dronabinol, Nabilon) gegenüber den damals konventionellen Medikamenten wie Prochlorperazin, Metoclopramid, Chlorpromazin, Thiethylperazin, Haloperidol, Domperidon oder Alizaprid (RR = 1.38 (95% KI 1.18, 1.62)) bei Chemotherapie induziertem Erbrechen dargestellt [983]. Es zeigten sich jedoch keine Vorteile bei Patienten, die eine sehr niedrig- oder sehr hochdosierte emetogene Chemotherapie erhielten. Es wurden zudem Nebenwirkungen berichtet, die von den Autoren als möglicherweise vorteilhaft eingestuft wurden, wie „High“, Sedierung oder Schläfrigkeit und Euphorie und einige die als negativ eingestuft wurden, wie Schwindel, Dysphorie, Depression, Halluzinationen, Paranoia und arterielle Hypotension. Mehr Patienten in den Interventionsgruppen verließen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen.

Das systematische Review von Chow et al. (2020) schloss 7 RCTs über den Einsatz von Cannabinoiden zur Prophylaxe von Chemotherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen ein [979]. Bis auf eine RCT waren alle von vor 1995. Ein RCT von 2007 wurde eingeschlossen [984], welches in unserer Leitlinie nicht den Einschlusskriterien entsprach (zu kleine Gruppengrößen). Eine Metaanalyse aus 5 RCTs zeigte eine Überlegenheit von oralen Cannabinoiden gegenüber Placebo bzw. Prochlorperazine und Ondansetron (OR = 3.45; 95% KI 1.39, 8.58; p = 0.008). Bei der Kontrolle von Erbrechen oder Übelkeit in den einzelnen Metaanalysen (je 5 RCTs), waren orale Cannabinoide vergleichbar effektiv wie Placebo oder andere Maßnahmen, wie Metoclopramid oder Alizaprin (Erbrechen: OR=2.51; 95% KI 0.33, 19.16; p=0.38; Übelkeit: OR = 2.01; 95% KI 0.49, 8.26; p=0.34). Eine höhere Anzahl an Patienten, die orale Cannabinoide zu sich nahmen berichteten Nebenwirkungen, wie Dysphorie (OR=0.17; 95% KI 0.04, 0.67; p=0.01); Euphorie (OR=0.06; 95% KI 0.02, 0.17; p<0.0001) und Sedierung (OR=0.30; 95% KI 0.14, 0.65; p=0.002).

Ein weiteres systematisches Review schloss 30 RCTs von vor 1995 ein, von denen 17 RCTs für Metaanalysen eingeschlossen wurden [985]. Die Autoren führten 4 Metaanalysen zum Vergleich von Cannabinoiden und verschiedenen Medikamenten durch. Hierbei zeigte sich ein Vorteil für Dronabinol vs. Neuroleptika (5 Studien, n=325; RR=0.67; KI=0.47-0.96; p=0.03), jedoch kein Vorteil für Dronabinol vs. Placebo (2 Studien, n=185; RR=0.47; KI=0.19-, 1.16; p=0.10), Nabilon vs. Neuroleptika (3 Studien, n=277; RR=0.88; KI=0.72-1.08; p=0.21) oder Levonantradol vs. Neuroleptika (2 Studien, n=194; RR=0.94; KI = 0.75-1.18; p=0.60). Bis auf letztere zeigt jede Metaanalyse eine signifikante Heterogenität, wodurch die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

#### Zusatz: Begleiterhebung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2022) hat zwischen April 2017 und März 2022 eine nicht-interventionelle Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchgeführt [986]. Eingeschlossen wurden Cannabisarzneimittel, die gesetzlich Versicherten nach Genehmigung der Krankenkassen von Ärztinnen und Ärzten verschrieben wurden und die zur Behandlung der bestehenden Erkrankung bzw. Symptomatik nicht als Fertigarzneimittel zugelassen

waren. Diese umfassten Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon (ggf. als Fertigarzneimittel Canemes®) und Sativex®. Ausgewertet wurden 16.809 vollständige Datensätze (von 21.000 gemeldeten Fällen).

Es zeigte sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bei der Behandlung mit Cannabisarzneimitteln, jedoch eine Gewichtung hin zu männlichen Behandelten bei Cannabisblüten (2/3). Auch das Durchschnittsalter mit 45.5 Jahren war ca. 11.5 Jahre jünger als bei den Behandelten mit Cannabisarzneimitteln. Des Weiteren zeigte sich eine erhöhte Dosierung von THC (über die empfohlene Tagesdosis hinaus). Die häufigsten Verordnungen von Cannabisarzneimitteln wurden von Ärztinnen und Ärzten der Fachrichtung Anästhesiologie vorgenommen, gefolgt von denen der hausärztlichen Versorgung und der Neurologie. Dies steht im Widerspruch zu den Informationen von Krankenkassen, laut denen Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung am häufigsten Cannabisarzneimittel verschreiben. Ebenfalls im Widerspruch zu Informationen der Krankenkassen wurden laut der Begleiterhebung am häufigsten Dronabinol (62,2%) als Cannabisarzneimittel verordnet, gefolgt von Blüten (16,5%), Extrakten (13%) und Sativex® (8%). In nahezu 75% der Fälle wurde durch die Anwendung von Cannabisarzneimitteln eine Besserung der Symptomatik erreicht. Von etwa 70% der Behandelten wurde eine Besserung der Lebensqualität berichtet. Laut Begleiterhebung ist die häufigste Indikation für Cannabisarzneimittel mit mehr als 3/4 der gemeldeten Fälle Chronischer Schmerz. Nebenwirkungen waren häufig, aber in der Regel nicht schwerwiegend (insbesondere Müdigkeit und Schwindel bei Frauen). Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt wurden, bewerten den Therapieerfolg grundsätzlich höher, brechen die Therapie seltener ab und geben seltener Nebenwirkungen an. Jedoch wird die Nebenwirkung „euphorisierende Wirkung“ dreimal häufiger berichtet als bei den anderen Cannabisarzneimitteln. Die Autoren merken zudem an „Bei gleichzeitig sehr hohen THC-Dosen, dem hohen Männeranteil und dem geringen Durchschnittsalter sollten Ärztinnen und Ärzte die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit bei der Therapieplanung mit Cannabisblüten beachten.“

Die Autoren der Begleiterhebung schlussfolgern, dass die Begleiterhebung kaum geeignet ist Aussagen über eine Wirksamkeit der Cannabisprodukte zu treffen. Die Daten bieten lediglich eine „Grundlage um klinische Studien und die Entwicklung zulassungsfähiger Arzneimittel vorzubereiten bzw. bereits begonnene Entwicklungen weiterzuführen“.

#### Nebenwirkungen der eingeschlossenen Studien

In der Studie von Cote et al. (2016) wurden keine Unterschiede für Cannabisassoziierte Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit ( $p=0.3166$ ), Angst ( $p=0.9163$ ) und Xerostomie ( $p=0.8341$ ) berichtet [977].

In Grimison et al. (2020) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Gesamtzahl an mäßigen oder schweren Cannabinoidbedingten (THC und CBD) Nebenwirkungen, mit einer höheren Anzahl in der Interventionsgruppe (31% vs. 7%,  $p=0.002$ ) [978]. Es fanden sich signifikante Unterschiede zur Placebogruppe für Sedierung (19 vs. 4%,  $p=0.002$ ) und Schwindel (10 vs. 1%,  $p=0.03$ ). Keine Unterschiede fanden sich für Desorientierung (3 vs. 0%,  $p=0.5$ ) und Angst (1 vs. 1%,  $p=1$ ).

In der Studie von Strasser et al. (2006) wurden insgesamt 526 Ereignisse berichtet, davon „vielleicht“ Interventionsassoziiert waren 90 (THC A  $n=45$ , THC + CBD B  $n=28$  und Placebo C  $n=17$ ), und „wahrscheinlich“ 20 (B  $n=9$ ; A  $n=7$ ; und C  $n=4$ ) [972].

Temporäre oder permanente Dosisreduktion war notwendig für 78 Patienten (A n=34; B n=30 und C n=14). Nebenwirkungen die über alle Arme mehr als 10x auftraten waren: Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, Schmerzen, Anämie, Schwindel, Dyspnoe, Diarrhoe, Obstipation und Vertigo, hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Häufigkeiten. Von allen Ereignissen waren 241 mild, 227 moderate, 57 schwer (schwer zumeist Schwindel, Übelkeit/Erbrechen und Dyspnoe); insgesamt 82 sehr schwer (mind 5x berichtet): Dyspnoe, Tumor Fortschreiten, Erbrechen, Verschlechterung des allg. Wohlbefindens, Tod, Schmerz, Fieber, Diarrhöe und Exsikkation. 13 sehr schwere Ereignisse waren lebensbedrohlich und 68 benötigten Hospitalisierung. Es werden keine statistischen Vergleiche für die Häufigkeiten zwischen den Gruppen gegeben. Keine Unterschiede wurden gefunden für CannTox Skalen mit Schwindel, Wohlfühl, Hochgefühl, Halluzinationen, Herzklopfen, Panikattacken, Aktivitätsgefühl oder unsicheres Gehen.

In Jatoi et al. (2002) berichten in der Interventionsgruppe mit Megestrol 18 %, in der Gruppe mit Dronabinol 4% ( $p=0.002$ ) und in der Gruppe der Kombination 14% der Männer von Impotenz (über alle Arme  $p=0.0032$ ) [971]. Weitere Ereignisse in der Studie zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Erbrechen, Flüssigkeitsretention, verwirrtes Denken, Schläfrigkeit, Koordinationsverlust, unangebrachtes Verhalten).

In der Studie von Johnson et al. (2010) wurden von 106 Patienten (60%) Nebenwirkungen im Zusammenhang mit THC und CBD berichtet [973]. Diese ( $\geq 3x$  berichtet) umfassten Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Verwirrung, Erbrechen, Hypotension, Hyperkalzämie und gesteigertes Gamma GT. Die meisten Ereignisse waren mild/moderat (keine statistischen Gruppenvergleiche gegeben). Des Weiteren wurde 1 Fall von Synkope wahrscheinlich im Zusammenhang mit THC berichtet.

In Portenoy et al. (2012) berichten die Autoren von negativen Wirkungen von Nabiximol auf kognitive Funktionen (keine Werte gegeben), sowie eine erhöhte Anzahl von Patienten mit Übelkeit und Erbrechen in den 3 Nabiximol-Gruppen (niedrigste zur höchsten Dosierung A, B, C) im Vergleich zur Placebogruppe (MD = 7.57,  $p=0.019$ ), größtenteils verursacht durch die Gruppe mit der höchsten Dosierung ( $p=0.009$ ) [976]. Die Gesamtanzahl an Nebenwirkungen je Patient betrug A: 4.0, B: 4.3, C: 4.1 und D: 3.1. Drop-Outs wegen Nebenwirkungen verteilten sich wie folgt: A: 14.3%, B: 17.2%, C: 27.8%, D: 17.6%. Die Anzahl der Nebenwirkungen durch die Nabiximol-Intervention (Gesamtanzahl an Nebenwirkungen) betrug A: 270, B: 311, C: 334 und D: 215. Schwerwiegende Behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen traten auf bei A: 37.4%, B: 20.7%, C: 27.8% und D: 17.6% der Patienten auf. Laut Autoren traten keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Intervention auf (A+B+ C vs. D: 20.9% vs. 17.6% (A: 27.5%; B: 16.1%, C: 18.9%)). In Post hoc Analysen zeigten sich konfundierende Variablen vor allem durch verstärkte Krankheitsprogression in A. Die häufigsten Nabiximol assoziierten Nebenwirkungen waren (von  $\geq 5\%$  der Patienten berichtet): Krankheitsfortschreiten, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Benommenheit, Desorientierung, Anorexie, Obstipation, trockener Mund, Anämie, Durchfall, Dysgeusie Kopfschmerzen, Asthenie Halluzinationen, verminderter Appetit, Fatigue, Schmerz, Schlaflosigkeit, Stomatitis und Gewichtsabnahme.

In Lichtman et al. (2018) wurden von 70 (35.2%) Patienten in der Nabiximol-Gruppe und von 41 (20.7%) Patienten in der Placebogruppe Nebenwirkungen berichtet [975]. Am häufigsten berichtet wurde Übelkeit (17 (8.5%) vs. 10 (5.1%)) und Schwindel (15 (7.5%) vs. 5 (2.5%)), 1 Fall von Desorientierung und 1 Fall von visuellen Halluzinationen in der Interventionsgruppe und 1 Fall von Erbrechen in der Placebogruppe. Es gab keine Unterschiede für Suizidale Symptomaten.



In der ersten Studie von Fallon et al. (2017) berichteten insgesamt 68% in der Nabiximol-Gruppe (A) und 64% in der Placebogruppe (B) mindestens ein Ereignis [974]. Beurteilt als wahrscheinlich interventionsassoziiert mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  waren gesamt in A n=64 (32.2%) und in B n=41 (20.7%). Ereignisse waren Somnolenz (A n=18 (9%) und B n=6 (3%)), Schwindel (A n=15 (7.5%) und B n=6 (3%)) und Übelkeit (A n=10 (5%) und B n=8 (4%)). Es wurden 2 schwere Nebenwirkungen als Interventionsassoziiert eingestuft: 1 Fall von Konstipation (bei 360mg/ Tag Morphin Äquivalente) und ein Fall von moderater Desorientierung und Somnolenz am 4. Tag (bei täglich 2.5 Spraystößen Sativex). In der 2. Studie von Fallon et al. (2017) wurden im ersten Teil der Studie (alle bekamen Nabiximol) von 60% der Patienten mindestens ein Ereignis berichtet. Als wahrscheinlich Interventionsassoziiert mit Häufigkeit  $\geq 5\%$  beurteilt waren: gesamt n=128 (31.7%), mit Somnolenz bei n=42 (10.4%), Übelkeit bei n=21 (5.2%) und Schwindel bei n=21 (5.2%). Im zweiten Teil der Studie (Einteilung in Nabiximol und Placebo) berichteten insgesamt 72% in der Interventionsgruppe (A) und 62% in der Placebogruppe (B) mindestens ein Ereignis. Beurteilt als wahrscheinlich Interventionsassoziiert mit Häufigkeit  $\geq 5\%$  waren: gesamt A n=16 (15.5%) und B n=12 (11.7%), mit Somnolenz bei A n=6 (5.8%) und B n=0. Mehr als doppelt so viele Patienten in A brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab (n=14 (13.6%) vs. N=6 (5.8%); kein statistischer Vergleich gegeben). Keine der Todesfälle in den beiden Studien stand im Zusammenhang mit der Intervention. Jedoch wurde in der zweiten Studie festgestellt, dass mehr Todesfälle in A auftraten (A n=23 (22.3%) vs. B n=9 (8.7%)). Eine Post-Hoc Analyse zeigt eine signifikante Korrelation zwischen Gruppe und Überlebensstatus (HR=2.682; 95% KI: 1.239, 5.805; p=0.012) und auch der Log-Rank Test zeigt eine Signifikanz für Zeit bis zum Tod (p=0.009). Die Autoren berichten jedoch, dass die meisten Todesfälle nach der Intervention auftraten und diese werden deshalb nicht Interventionsassoziiert eingeschätzt.

#### Nebenwirkungen weiterer Studien

In dem Artikel von Bar-Sela et al. (2020) wurde eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt, mit 102 (68 Immuntherapie und 34 Immuntherapie plus Cannabis) Patienten mit fortgeschrittenem Krebs (mehr als 50% nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), die eine Immuntherapie begannen [987]. Die meisten Patienten in der Cannabisgruppe (71%) verwendeten die geringste monatliche Dosis von 20g, nur etwa 10 Patienten nutzten eine Dosis von 30 oder 40g vor und nach der Immuntherapie. Die Nutzung von Cannabis begann zwischen 2 Wochen und 9 Monaten vor der Therapie. Im Rahmen des gesamten Tumorsprechens (Complete Response (CR) + Partial Response (PR) + Stable Disease (SD)) zeigte die Cannabisgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse (39% vs. 59%; p = 0.035). Es zeigten sich keine Unterschiede für CR oder SD allein (jedoch Trend zu Nachteil von Cannabisgruppe) und PR war vergleichbar zwischen den Gruppen. Patienten in der Cannabisgruppe zeigten mehr Symptome für Krankheitsfortschreiten im Vergleich zur Gruppe ohne Cannabis (n=29 von n=34 (61%) vs. n=27 von n=68 (41%); p=0.035). Die Mediane Zeit zur Tumorprogression war 3.4 Monate (95% KI, 1.8-6.0) in der Cannabisgruppe und 13.1 Monate (95% KI, 6.0-NA) in der Nicht-Cannabisgruppe. Mit einer minimalen Follow-Up Zeit von 7 Monaten, zeigte sich ein Gesamtüberleben in der Cannabisgruppe von 6.4 Monaten (95% KI, 3.2-9.7) und in der Vergleichsgruppe von 28.5 Monaten (95% KI, 15.6-NA; log-rank tests p=0.0025 und p=0.0009). Die Analyse wurde durchgeführt mit einer Adjustierung für Behandlung und zeigte ein signifikantes HR von 1.95 (95% KI, 1.17-3.26) für Zeit zur Tumorprogression und 2.18 (95% KI, 1.241-3.819) für Gesamtüberleben (p=0.011, p=0.007). Andererseits verringerte der Konsum von Cannabis die immuntherapiebedingten Nebenwirkungen (p=0.057). Insgesamt hat der



Cannabiskonsum beträchtliche immunmodulatorische Wirkungen, und seine Verwendung bei Krebspatienten muss aufgrund seiner potenziellen Auswirkungen auf das Immunsystem sorgfältig abgewogen werden, insbesondere während der Behandlung mit einer Immuntherapie.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Cannabinoiden wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung

### 7.19.18 Artemisia annua

Die Empfehlungen und Statements zur Anwendung der jeweiligen Heilpflanze und der aus ihr bzw. ihren Teilen hergestellten Extrakte/ Arzneimittel erfolgen im Rahmen der Leitlinie ausschließlich auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien, die in der Onkologie/ Hämatologie durchgeführt worden sind. Für die Bewertung sicherheitsrelevanter Daten wurden auch weitere Forschungsdaten herangezogen.

7.81	Evidenzbasiertes Statement	neu 2023
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Artemisia annua auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Artemisia annua bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Artemisinin ist ein sekundärer Pflanzenstoff, der in den Blättern und Blüten des einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) vorkommt. *Artemisia annua* wird in Vietnam, China und Afrika vorwiegend zur Behandlung von Malaria eingesetzt.

Eine Publikation von Effert (2017) hat Studien zur krebshemmenden Wirkung von Artemisinin bis 2016 zusammengefasst [988]. Artemisinin kann auf verschiedene Weise gegen Tumore wirken. Die zelluläre Reaktion von Artemisinin und seinen Derivaten bzw. Metaboliten (Dihydroartemisinin, Artesunat, Artemether, Arteether) auf Krebszellen umfasst die Reaktion auf oxidativen Stress durch reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffoxid, DNA-Schädigung und -Reparatur, verschiedene Zelltodarten, Hemmung der Angiogenese und tumorbezogener Signaltransduktionswege und Signalüberträger. In Tierstudien mit Hunden und Katzen konnten Hinweise auf einen positiven Einfluss gefunden werden, wie Stabilisierung des Tumors oder auch Verlängerung der Überlebenszeit nach Sarkom Resektion. Mehrere veröffentlichte Fallberichte und Pilotversuche der Phase I/II deuten auf eine klinische Anti-Krebs-Aktivität hin, wie Krankheitsstabilisierung, verlängertes Überleben bei Aderhautmelanom oder temporäre Regression bei Prostatakarzinom. Die Bioverfügbarkeit von Artesunat (halbsynthetisches Derivat von Artemisinin) ist mit >60% deutlich besser als die von Artemisinin, die Halbwertszeit ist mit <1 Stunde kurz, was die Anwendung von Artesunat-Infusionen in der Onkologie in Frage stellt. Wegen Fällen von Hepatotoxizität empfehlen die Autoren die Kombinationen von Artemisinin-Arzneimitteln mit anderen komplementären und alternativen Arzneimitteln nicht, bis kontrollierte klinische Studien die Sicherheit von nicht zugelassenen Kombinationsbehandlungen belegen.

Entsprechend der Einschlusskriterien der vorliegenden Leitlinie wurden keine randomisiert kontrollierten Studien zum Einsatz von Artemisinin gefunden, welche als Grundlage für eine Empfehlung oder Statement herangezogen werden können.

Es gibt jedoch präklinische Studien und erste Orientierungsstudien mit experimentellen Endpunkten. Hierzu gehört die Studie von Krishna et al. (2015) [989]. In der Studie wurde Artesunat (Arinate®) verwendet. Dies ist ein vom Artemisinin abgeleiteter

halbsynthetischer Arzneistoff, der zur Behandlung der durch Plasmodium falciparum verursachten Malaria eingesetzt wird.

In der doppelblinden Studie von Krishna et al. (2015) wurden 23 Patienten mit kolorektalen Adenokarzinomen in 2 Gruppen randomisiert [989]. Die Interventionsgruppe (A) erhielt vor der Tumorresektion 2 Wochen lang täglich 200 mg Artesunat (Arinate®) während die Kontrollgruppe (B) ein Placebo in gleicher Menge erhielt. Am Ende der Studie trat bei 67% in A und 55% in B eine Apoptose auf (TUNEL Methode). Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. 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). Die weitere Darstellung der Ergebnisse zu den Überlebensdaten ist schwer nachvollziehbar, da wenig statistische Werte gegeben werden und die Beschreibung im Text als auch der grafischen Darstellung des Modells unzureichend ist. Es werden allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen berichtet. Es bleiben viele Fragen in der Methodik offen, insbesondere in Hinsicht auf die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn (nicht alle Patienten haben Informationen abgegeben, kein statistischer Vergleich gegeben) und den Zeitraum der Analyse. Wesentliche Fragen wirft die Fallzahlberechnung auf, die von spontan wenigen Apoptosen im Tumor ausging, welche in der Interventions- wie in der Kontrollgruppe wesentlich überschritten wurde.

#### Nebenwirkungen

In Krishna et al. (2015) werden Nebenwirkungen berichtet, die laut den Autoren potentiell mit der Einnahme von Artesunat verbunden sein könnten [989]: 3 Patienten mit Anämie und Neutropenie (Grad 3, erholten sich nach Studie), sowie 1 Patient/in mit Übelkeit (kein Erbrechen).

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Artemisia annua wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

## 7.20 Sekundäre Pflanzenstoffe

### 7.20.1 Curcumin

7.82	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Curcumin bei oraler, systemischer Applikation auf Mortalität und krankheits- und therapieassoziierte Morbidität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine orale Anwendung von Curcumin bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[990]</a> , <a href="#">[991]</a> , <a href="#">[992]</a>	
	Starker Konsens	

7.83	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Kurkuma bei topischer Applikation auf die Reduktion der strahlentherapieassoziierte Mukositis bei Kopf-Hals-Tumorpatienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine topische Anwendung von Kurkuma bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[993]</a> , <a href="#">[994]</a>	
	Starker Konsens	

Curcumin zählt zu den sekundären Pflanzenstoffen aus der Gewürzpflanze Kurkuma (*Curcuma longa*), die unter anderem in der Gewürzmischung Curry enthalten ist. Curcumin hat antioxidante Eigenschaften und wirkt antiinflammatorisch. Es verlangsamt sowohl die Cyclooxygenase 2 als auch die Lipoxygenase. Untersuchungen im Labor zeigten, dass man durch Curcumin das Wachstum von Krebszellen hemmen und die Wirkung einer Chemotherapie auf Tumorzellen verstärken kann.

Insgesamt konnten fünf randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden, die die Wirksamkeit von Curcumin in der Krebsbehandlung untersuchten [\[990\]](#), [\[991\]](#), [\[993\]](#), [\[994\]](#), [\[992\]](#). Taleban und Rastmanesh (2013) [\[991\]](#), und Hejazi et al. (2016) [\[990\]](#) untersuchten dabei zwei verschiedene Endpunkte in der derselben Stichprobe

Morbidität (zu Statement 7.82)

Progressionsfreies Überleben

Keine der eingeschlossenen Studien betrachtete die Wirksamkeit von Curcumin bezüglich des Überlebens, stattdessen untersuchten alle Studien verschiedene Facetten der Morbidität. In der ersten Studie von Hejazi et al. (2016) war das progressionsfreie Überleben, das innerhalb von einem Jahr untersucht wurde, Gegenstand der

Untersuchung [990]. In dieser monozentrischen, doppelt verblindeten, zweiarmigen randomisiert kontrollierten Studie wurden 40 Prostatakrebspatienten verglichen. Ein Arm begann eine Woche vor der Radiotherapie und während der gesamten Radiotherapie dreimal täglich jeweils zwei 500mg Curcumin-Kapseln einzunehmen und der Kontrollarm bekam stattdessen nur ein Placebo aus Reismehl. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen hinsichtlich des progressionsfreien Überleben, das sie mithilfe des PSA-Spiegels ermittelten (Mittelwertveränderung des PSA-Spiegel (ng/ml) in dem Zeitraum zwischen einer Woche vor der Radiotherapie und drei Monate nach der Radiotherapie: Curcumin: 0.12 (SD = 0.16), Placebo: 0.13 (SD = 0.06),  $p = 0.78$ ). An dieser Studie gab es zahlreiche Kritikpunkte. So schrieben die Autoren, dass sie das progressionsfreie Überleben innerhalb eines Jahres untersuchen, betrachten jedoch nur den Zeitraum bis einschließlich drei Monate nach der Radiotherapie. Zudem wurde nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht, ohne dass eine Poweranalyse durchgeführt wurde und die beiden Arme unterschieden sich schon zu Beginn der Studie bezüglich der antioxidativen Kapazität ( $p = 0.045$ ). Wegen dieser methodischen Mängel und da nur diese Studie, die Wirksamkeit zum progressionsfreien Überleben untersucht, können zu diesem Zeitpunkt noch keine validen Aussagen und Empfehlungen zu diesem Thema getroffen werden.

#### Lebensqualität

In der zweiten Studie zu demselben Datensatz von Prostatakrebspatienten [991] wurde untersucht, inwiefern Curcumin die Lebensqualität verbessern kann. Die Lebensqualität wurde mithilfe des Prostatamoduls des Lebensqualitätsfragebogens der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-PR25) untersucht. Mit Ausnahme der Harn-Symptom-Skala, bei denen der Curcumin-Arm drei Monate nach der Radiotherapie signifikant weniger Symptome als der Kontrollarm berichtete (Mittelwertunterschied: -14.1 (95% KI -24.7; -3.4),  $p = 0.011$ ), zeigten sich keine weiteren signifikante Unterschiede in den anderen Skalen (Lebensqualität hinsichtlich Blasen-Symptome: 5.4 (95% KI -4.5; 15.4),  $p = 0.275$ , behandlungsbezogener Symptome: 7.9 (95% KI -3.1; 18.9),  $p = 0.155$  und sexueller Aktivität: -3.5 (95% KI -19.0; 12.0),  $p = 0.652$ ). Wegen den oben bereits genannten Kritikpunkten dieser Studie, können diese Ergebnisse höchstens als erste Hinweise zur Wirksamkeit von Curcumin bezüglich der Lebensqualitätsverbesserung gewertet werden und reichen noch nicht aus, um eine Empfehlung auszusprechen.

#### Toxizität der Radiotherapie (zu Statement 7.83)

Die meisten Daten gab es zum Einfluss von Curcumin auf die Toxizität von Radiotherapie: Mansourian et al. (2015) [993], Rao et al. (2014) [994] sowie Ryan et al. (2013) [992]. Zwei der Studien untersuchten, inwiefern Curcumin das Auftreten von mit der Radiotherapie assoziierter oraler Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren verringert [993], [994]. In der ersten doppelt verblindeten Studie von Mansourian et al. (2015) wurden zwei Arme (N = 37) im Zeitraum der Radiotherapie verglichen, von denen ein Arm dreimal täglich den gesamten Mundraum mit einem topischen Kurkuma-Gel bestreichen sollte und der Kontrollarm stattdessen ein Placebo-Gel verwendete. Die beiden Arme unterschieden sich signifikant in Verteilung der aufgetretenen Mukositis-Fälle ( $p$

In der anderen Studie von Rao et al. (2014) wurden insgesamt 79 Patienten mit Kopf-Hals-Tumor auch während der Radiotherapie untersucht [994]. Im Gegensatz zur Studie von Mansourian et al. (2015) mussten Patienten im Interventionsarm den Mund nicht

mit einem Gel bestreichen, sondern hatten die Anweisung den Mund während der Radiotherapie sechsmal täglich mit 10ml Curcumin-Mundspülung zu spülen [993]. Der Kontrollarm dagegen sollte den Mund zweimal täglich mit einer Povidon-Iod-Mundspülung spülen. Aus einer Grafik konnte entnommen werden, dass der durchschnittliche Mukositis-Grad (wöchentlich erhoben mithilfe des RTOG grading) im Curcumin-Arm in Woche eins bis sieben jeweils niedriger war als im Kontrollarm ( $p < 0.001$ ). Zusätzlich dazu wurden im Kontrollarm mehr Fälle von unerträglicher Mukositis berichtet (Curcumin: 14/39, Povidon-Iod: 34/40,  $p < 0.0001$ ). Abgesehen von der Mukositis wurden in dieser Studie sekundär einige Parameter allgemeiner Toxizität untersucht. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen hinsichtlich der Anzahl an Patienten, bei denen eine Therapieunterbrechung notwendig war (Curcumin: 7 (17.95%), Povidon-Iod: 9 (24%)) und hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl verlorener Tage (Curcumin: 7 (SD = 0), Povidon-Iod: 7.25 (SD = 0.56)). Im Gegensatz dazu haben die Patienten im Curcumin-Arm über die Studiendauer signifikant weniger Gewicht verloren als der Kontrollarm (Curcumin: 3.92 (SD = 2.13), Povidon-Iod: 4.45 (SD = 2.15),  $p < 0.001$ ).

In beiden Studien vermindern mögliche Verzerrungsrisikos die Validität der Ergebnisse. In der Studie von Mansourian et al. (2015) wurde, ohne dass eine Poweranalyse durchgeführt wurde, nur eine sehr kleine Stichprobe betrachtet ( $N = 37$ ), was unter anderem die Generalisierbarkeit deutlich einschränkt. In der Studie von Rao et al. (2014) war ein bedeutender Unterschied in den beiden Interventionen, dass die Interventionsgruppe den Mund täglich sechsmal und die Kontrollgruppe nur zweimal spülen musste. Davon abgesehen besteht in beiden Studien weitere unklare Verzerrungsrisikos, da durch die sehr schlechte Berichtsqualität in beiden Studien wichtige Angaben fehlten (z.B. gab es in beiden Studien keine Angaben zum Compliance und in der Studie von Rao et al. (2014) konnten die Ergebnisse teilweise nur ungenauen Grafiken entnommen werden).

In einer weiteren sehr kleinen Studie ( $N = 30$ ) wurden Brustkrebspatientinnen hinsichtlich der Schwere der Radiodermatitis und der feuchten Desquamation untersucht [992]. Der Interventionsarm nahm sieben Wochen während der Radiotherapie dreimal täglich je vier 500mg Curcumin-Kapseln ein und der Kontrollarm stattdessen ein Placebo. Die Autoren fanden einen signifikanten Gruppenunterschied in der Schwere der Radiodermatitis am Ende der Radiotherapie, wobei die Intensität im Curcumin-Arm niedriger war als im Kontrollarm (-0.8 (SD = 0.8, 95% KI -1.4; -0.2),  $p = 0.008$ ). Zusätzlich dazu rechneten die Autoren ein Modell über die Zeit. Hier zeigte sich ohne die Berücksichtigung der Zeit kein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0.963$ ), aber eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit ( $p = 0.007$ ) wies auf einen unterschiedlichen Verlauf der beiden Arm über der Zeit hin. Der Grafik war zu entnehmen, dass die beiden Arme bis Woche vier einen ähnlichen Verlauf vorwiesen, aber dann stiegen die Werte in A weniger steil an und fielen in Woche sieben sogar ab. Beim Kontrollarm stiegen die Intensitätswerte kontinuierlich weiter. Zudem tauchten im Interventionsarm weniger Fälle von feuchter Desquamation auf (Curcumin: 28.6%, Placebo: 87.5%,  $p = 0.002$ ). Sekundäre Endpunkte dieser Studie waren die Dermatitis-Röte, die Schmerzen und weitere Toxizitätssymptome (wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Depressivität, Appetit usw.). In allen diesen drei Endpunkten fanden die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen. Auch diese Studie birgt ein großes Verzerrungsrisiko. Der größte Kritikpunkt ist die sehr kleine Stichprobe. Zum einen schränkt diese wie oben schon beschrieben, die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein und zum anderen funktionieren die gewählten statistischen Modelle (u.a. eine ANOVA) bei so kleinen Stichproben nicht zuverlässig. Außerdem wurden in

dieser Studie sehr viele Einzeltests durchgeführt, was die Wahrscheinlichkeit, dass Ergebnisse fälschlicherweise signifikant werden, deutlich hebt.

Alles in allem ist die Evidenzlage auch hinsichtlich Toxizität von Radiotherapie sehr schwach, denn zu allen Einzelaspekten der Toxizität gab es nur ein bis zwei Studien und alle Studien wiesen jeweils erhebliche methodische Probleme auf. Davon abgesehen lagen nur Daten von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren oder mit Brustkrebs vor. Aus diesem Grund bieten diese Ergebnisse lediglich erste Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von Curcumin, die Toxizität während der Radiotherapie zu mildern.

#### Nebenwirkungen

Von den fünf eingeschlossenen Studien lassen sich keine Aussagen über die Nebenwirkungen von Curcumin ableiten. Während in drei der Studien laut Angabe der Autoren keinen Nebenwirkungen auftraten [990], [991], [992], gab es in den restlichen beiden Studien keine Angaben zu Nebenwirkungen von Curcumin [993], [994]. In Studien mit niedrigerem Evidenzlevel oder in präklinischen Studien gibt es jedoch Hinweise, auf potentielle Neben- und Wechselwirkungen von Curcumin. So fand zum Beispiel eine Übersichtsarbeit, die Fallberichten und Fallserien analysiert und zusammenfasst, dass Curcumin allergische Kontaktekzeme auslösen kann [995]. Zudem zeigten die Autoren einer Fall-Kontroll-Studie mit dem Ziel die Körperzusammensetzung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu untersuchen, dass Patienten mit Curcumin-Behandlung einen stärkeren subkutanen Muskel- und Fettverlust vorwiesen als die unbehandelten Kontrollen. Davon abgesehen war das Überleben bei den Curcumin-Patienten mit Sarkopenie signifikant kürzer als bei den Kontrollpatienten mit Sarkopenie. Bei Patienten ohne Sarkopenie fanden sich keine Unterschiede [996]. Im Tierversuch verstärkte Curcumin außerdem die Bildung und Progression von Lungenkarzinomen [997].

Davon abgesehen sprechen in vitro und/oder in vivo Daten unter anderen für eine Interaktion zwischen Curcumin und Docetaxel, Radatio, Irinotecan, Doxorubicin, Idarubicin, Cyclophosphamid, 5-FU, Histonde-acetylaseinhibitoren und der partiellen partieller Hepatektomie [998], [999], [1000], [1001], [1002], [1003], [1004], [1005], [1006], [1007], [1008], [1009], [1010]. In den meisten Fällen verringerte Curcumin die Wirkung, das hing jedoch teilweise auch vom Zeitpunkt der Curcumingabe und der Dosis ab.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Curcumin wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.



## 7.20.2 Isoflavone

7.84	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse mit 9 RCTs zur Wirksamkeit von Isoflavonen beim Prostatakarzinom vor. Isoflavone sollen nicht zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[1011]</a>	
	Starker Konsens	

7.85	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad	Es liegen Daten kleiner randomisierter Studien zum Einfluss von Isoflavonen auf unterschiedliche Nebenwirkungen der Androgendeprivation/Androgensuppression bei Patienten mit Prostatakarzinom vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Isoflavonen zur Reduktion von Nebenwirkungen der Androgendeprivation/Androgensuppression beim Prostatakarzinom gegeben werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[1012]</a> , <a href="#">[1013]</a> , <a href="#">[1014]</a> , <a href="#">[1015]</a>	
	Starker Konsens	

7.86	Evidenzbasierte Empfehlung	2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse über 4 randomisierte Studien zum Einfluss von Isoflavonen auf menopausale Symptome/ Nebenwirkungen der endokrinen Therapie bei Patientinnen mit Brustkrebs vor. Isoflavone sollen nicht zur Reduktion von menopausalen Symptomen bei Brustkrebs empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[1016]</a>	
	Konsens	

Isoflavone bezeichnen Stoffe, die alle zu der Gruppe der Phytoöstrogene zählen. Dabei sind die bekanntesten Isoflavone Genistein (das Isoflavon der Sojabohne) und Daidzein. In der de-novo Recherche wurden weiterhin die verschiedenen Bezeichnungen Biochanin A und B, Formononetin, Formononetol, Daidzin, Equol, Iridin, Glycetin, Ononin, Orobol, Pratensein, Prunetin, Pterocarpin, Puerarin, Rotenone und Santal aufgenommen. Häufig werden Isoflavone zur Behandlung von

Wechseljahresbeschwerden genutzt. In Hinblick auf die Prävention hormonabhängiger Tumore durch Isoflavone gibt es in Asien Hinweise auf eine günstige Wirkung. In Europa findet man jedoch eher widersprüchliche Befunde, die dafürsprechen, dass bei höherem Phytoöstrogenspiegel ein erhöhtes Krebsrisiko besteht. Labor- und Tierexperimente zeigten, dass Isoflavone das Wachstum von Brustkrebs sogar eher fördern.

Ein spezielles Phytoöstrogen-Isoflavon, nämlich Equol ist ein Daidzein-Metabolit von Darmbakterien. Es werden bei Menschen zwei Phänotypen unterschieden: Equolproduzenten und Nichtproduzenten [1017]. Die Prävalenz von Equolproduzenten bei westlichen Erwachsenen liegt bei 20 bis 35% gegenüber 50 bis 55% bei asiatischen Erwachsenen [1018]. Interindividuelle Unterschiede in den Phänotypen werden auf Unterschiede im Mikrobiom des Darms zurückgeführt [1019]. Zudem konnten Assoziationen zu bestimmten Genen gefunden werden [1020]. Studien, die die Wirksamkeit einer Isoflavon-Einnahme untersuchen, sollten daher auch den Isoflavon-Blutspiegel als Moderatorvariable beachten.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass hier nur die Wirkstoffgruppe der Isoflavone beurteilt werden und nicht z.B. Soja als Nahrungsmittel als Ganzes, da darin auch andere Wirkstoffe enthalten sein können.

#### Übersicht zur Evidenz

Die Recherche wurde auf der ersten Evidenzebene durchgeführt. Zum Prostatakarzinom wurde eine relevante Metaanalyse (über 6 relevante RCTs) eingeschlossen und darüber hinaus 5 weitere RCTs (in 6 Veröffentlichungen). Die Ergebnisse werden mit einem systematischen Review verglichen, welches sich auf die gleichen Primärstudien bezieht wie die Metaanalyse.

Zu Brustkrebs wurde ein systematisches Review (über 4 RCTs) eingeschlossen. Es wurden keine weiteren Primärstudien zu Brustkrebs oder Studien zu anderen Krebsarten gefunden.

15 weitere systematische Reviews wurden geprüft, hier aber nicht weiter aufgeführt. Die Gründe dafür sind, dass entweder nur ein bis zwei relevante Studien eingeschlossen worden oder dass eingeschlossene Studien nicht nach einem Risk of Bias untersucht worden waren. Relevante Primärstudien wurden herausgesucht und eingeschlossen. Darüber hinaus wurden 11 RCTs mit multiplen Interventionen gefunden, die hier ebenso nicht beachtet werden. Eine Liste mit den ausgeschlossenen Studien ist im zusätzlichen Dokument Literaturlisten zu finden.

Es ist anzumerken, dass sich die folgenden Bewertungen nicht auf Soja und Sojaprodukte beziehen in der Ernährung beziehen.

#### Prostatakrebsverlauf und Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgen-suppression (zu Empfehlungen 7.84 & 7.85)

Die Autoren einer Metaanalyse haben auf 5 Datenbanken nach RCTs mit Phytoöstrogenpräparaten bei Männern mit Prostatakarzinom oder hohem Risiko für ein Prostatakarzinom gesucht und dabei insgesamt acht Studien in elf Veröffentlichungen gefunden [1011]. Davon wurden sechs Studien an Patienten mit einem bereits bestehenden Prostatakarzinom durchgeführt: vier Studien im Frühstadium mit geplanter Prostatektomie [940], [1021], [1022], wobei eine Studie in zwei Veröffentlichungen beschrieben wird [1023], [1024], eine Studie mit *watchfull waiting*

[1025], und eine Studie mit *active surveillance* [1026]. Die Dosierungen und Präparate waren unterschiedlich: 40-80 mg Isoflavonpräparat (Prevastein HC®) täglich für 4-12 Wochen [1021], [1023], [1024], 30mg synthetisches Genistein-Aglycon täglich für 3-6 Wochen [1022], Genistein-kombiniertes Polysaccharid mit 450 mg Genistein und 300 mg Daidzein täglich für 6 Monate [1026], Sojaproteingetränk mit 60mg Genistein täglich für 12 Wochen [1025], oder Brot mit Sojaproteinkörnern mit 117 mg Isoflavone täglich für 22-27 Tage [940]. Die Kontrollgruppen haben in vier Fällen ein Placebo bekommen [1026], [1025], [1023], [1024], [1022], in einem Fall Weizenbrot [940], und in einem weiteren Fall gab es keine Kontrollgruppe ohne Isoflavone, da es sich um eine Dosisfindungsstudie handelte [1021]. Die Stichprobengrößen lagen zwischen 29 und 76 Teilnehmern, mit einem Schnitt von 53 Teilnehmern und einem Drop-out von insgesamt 13%. Als primäre Endpunkte des systematischen Reviews wurden die fünf-Jahres-Überlebensrate, Progression der Krebserkrankung und als sekundäre Endpunkte auch die PSA-Entwicklung und andere nicht-patientenrelevante Outcomes festgelegt.

Keine der gefundenen Studien hatte die Überlebensrate untersucht. In einer Studie wurde der Gleason-Score als Maß für die Progression betrachtet, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm zeigten (keine Angabe des p-Werts) [1021]. Fünf Studien untersuchten den PSA -Wert [940], [1026], [1025], [1021], [1022], wobei nur eine einen signifikanten Unterschied zwischen den Armen zeigte, nämlich zugunsten des Interventionsarms (Veränderung des PSA-Levels -12.4% vs. 40%,  $p=0.02$ ) [940]. In dieser Studie wurde ebenso eine Änderung des Verhältnisses von freiem PSA zum Gesamt-PSA festgestellt, die bei Brot mit Soja-Körnern eine signifikant größere Änderung ergab als bei Weizenbrot (27,4% gegenüber -15,6%,  $P = 0,01$ ) [940]. In einer Metaanalyse [1011] über 6 Studien, in 7 Publikationen (inklusive einer Studie an Patientinnen mit hohem Risiko für ein Prostatakarzinom) konnte kein signifikanter Effekt gefunden werden (Mittelwertsdifferenz = -0.01, 95% KI: -0.74; 0.72,  $p= 0.98$ ,  $I^2= 0\%$ ). Eine Subgruppenanalyse, in der nur die fünf Studien eingeschlossen wurden, in denen die Teilnehmer ein bereits bestehendes Karzinom aufwiesen, zeigte ebenso keine sig. Effekte (p-Wert k.A.). Eine weitere Subgruppenanalyse, die den Unterschied zwischen den Interventionen (Tabletten vs. Nahrungsmittel) betrachtete, ergab auch keine signifikanten Effekte (p-Wert k.A.).

Der Risk of Bias wurde von den Autoren mit dem Cochrane Tool bewertet, wobei die Studien insgesamt gut abschnitten. In zwei Studien wurden drei bis vier Domänen mit einem „unklaren“ Biasrisiko und der Rest mit einem niedrigen Biasrisiko bewertet [940], [1022], in zwei Studien waren zwei Domänen in der Bewertung „unklar“ [1026], [1025], und eine Studie durchgehend „niedrig“ [1023], [1024]. Die Studie zur Dosisfindung wurde nicht bewertet [1021]. Methodisch merken die Autoren an, dass ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann, die Stichprobengrößen gering waren und die Interventionsdauer unter sechs Monaten lag, was aber eher ein Problem für die Studien darstellte, an denen Risikopatienten teilnahmen, da es länger dauern kann, bis sich ein manifester Krebs entwickelt. Eine weitere mögliche Einschränkung ist laut Autoren eine zu niedrige Power. Zwar haben drei Studien eine Poweranalyse durchgeführt [1026], [1025], [1022], aber nur eine hat die errechnete Teilnehmeranzahl erreicht [1022], und in allen Studien waren die Effekte kleiner als erwartet, so dass auch die jeweils berechnete notwendige Stichprobengröße eher zu klein ausgefallen sein könnte.

Die Autoren schlussfolgern selbst, dass aufgrund der Studienlage keine klaren Aussagen zur Wirkung einer Isoflavon-Gabe auf die Progression des Prostatakarzinoms oder den PSA-Spiegel getroffen werden können. Die Metaanalyse ist insgesamt von

guter Qualität, da die Studienauswahl und Datenextraktion im Vier-Augen-Prinzip durchgeführt, die Studien sehr ausführlich in den Evidenztabelle dargestellt, der Risk of Bias mit dem Cochrane Tool ausgewertet und auch methodische Einschränkungen der Studie offen diskutiert wurden. Nachteile sind ein fehlendes Studienprotokoll, die recht enge Suchstrategie mit der eine Studie übersehen wurde, die zum damaligen Zeitpunkt bereits veröffentlicht war [1014], und dass mögliche Interessenskonflikte der Primärstudien außer Acht gelassen wurden. Einer der Autoren der Metaanalyse arbeitete selbst als beratender Direktor für Forschung und Entwicklung bei MediHerb (Integria) Australia, die eine Sojatablette herstellten. Der Erstautor der Metaanalyse (van Die) ist zudem mit diesem Autor verwandt.

In einem weiteren Systematischen Review [398], wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie in der eben dargestellten Metaanalyse (van Die et al., 2014 [1011]). Hier werden zunächst die zwei Studien betrachtet, die eine Genistein-Supplementation durchgeführt haben. Für die eine Studie, in der die Patienten vor Prostataktomie drei bis sechs Wochen lang 30 mg Genistein oder einen Placebo zu sich genommen hatten, werden Unterschiede zugunsten der experimentellen Gruppe hinsichtlich prozentualer Veränderung des PSA-Spiegels hervorgehoben, die allerdings nicht signifikant geworden seien ( $p = 0,051$ ) [1022]. Dem wird eine andere Studie gegenübergestellt, die an Patienten mit watchfull-waiting durchgeführt wurde, die für 12 Wochen 60 mg Genistein pro Tag eingenommen hatten [1025]. Hier sei gar kein Effekt auf die durchschnittliche PSA-Entwicklung gefunden worden. Letztere Studie weist laut Autoren ein geringeres Verzerrungspotential auf, was sich auch mit der Einschätzung der Autoren der Metaanalyse [1011] deckt. Die Autoren bestätigen ebenso, dass in den Studien, die Präparate mit Isoflavonkombinationen verwendet haben [1027], [1026], [1021], kein Einfluss des jeweiligen Präparats auf die PSA-Entwicklung festgestellt werden konnte. Die eine Studie, welche positive Effekte zeigte [940], wurde ebenso in vier von sieben Kriterien des Cochrane RoB Tools mit einem unklaren Verzerrungsrisiko eingeschätzt, da Randomisierungsprozess, verdeckte Zuteilung und Verblindung nicht näher beschrieben seien. Unklar sei zudem, ob alle 29 Teilnehmer ausgewertet wurden (intent-to-treat-Analyse) und ob die Adhärenz ausreichend war.

Zusätzlich zu den eben genannten Studien der Übersichtsarbeiten wurden in der de-novo Recherche der Leitlinienautoren 4 weitere RCTs gefunden, die ebenso den PSA-Wert erhoben haben [1012], [1028], [1013], [1014]. Auch die Studie von Bosland et al. (2013) soll hier näher beschrieben werden [1027].

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelt-verblindeten Studie wurden 177 Patienten mit Prostatakrebs (T1c/ T2), Prostataentfernung innerhalb der letzten 4 Monate und mit hohem Risiko für ein Rezidiv angewiesen, zwei Jahre lang täglich ein Getränk entweder mit 20 g Sojaprotein (mit allen Arten von Isoflavonen, auch Genistein, Daidzein, Glycitein) oder mit 20 g Kalzium Kaseinate (Placebo) zu sich zu nehmen [1027]. Zusätzlicher Soja-Konsum wurde untersagt und die Adhärenz durch den Isoflavon- Blutspiegel, Tagebucheinträgen und Fragebögen kontrolliert. Es zeigte sich eine sehr gute Adhärenz (96% der Teilnehmer haben mehr als 90% der Präparate eingenommen). Untersuchte Endpunkte waren die biochemische Rezidivrate (Entwicklung eines PSA-Spiegels von  $\geq 0,07$  ng/ml) und die Zeit bis zum Rezidiv. Für beides wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen gefunden ( $p = 0.89$ ,  $p = 0.62$ ). Auch eine Subgruppenanalyse für ausschließlich adhärente Teilnehmer ergab keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivrate ( $p = 0.81$ ). Die Studie ist methodisch sehr gut (Poweranalyse, transparente Berichterstattung, nachvollziehbare statistische Berechnungen) und zeigt auf dem Cochrane RoB 2.0 Tool auf allen Domänen einen niedrigen Risk of Bias.

In einer weiteren randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelt verblindeten Studie wurden über 80 Patienten mit lokalem Prostatakrebs (T1-T2) eingeschlossen, die vor einer Prostataentfernung standen [1028]. Sie sollten bis zum Zeitpunkt der OP (2-6 Wochen) täglich Kapseln mit 51 mg Isoflavonen oder einem Placebo zu sich nehmen. Die Studie war gut geplant, z.B. wurden nur Teilnehmer aufgenommen, die vorher kein Soja/ Isoflavon zu sich genommen hatten und die Teilnehmer waren dazu angehalten, während der Studienzeit keine anderen pflanzlichen Mittel oder Vitaminpräparate zu sich zu nehmen. Leider konnten die Daten vieler Teilnehmer nicht ausgewertet werden, da es entweder Probleme bei der Laboranalyse gab, die OP früher stattfand als geplant oder die Teilnehmer die Studie aus anderen Gründen abbrachen. Die meisten Daten zum PSA-Wert lagen zum Zeitpunkt nach 2 Wochen vor (Attrition nach 2 Wochen 21%, nach 4 Wochen 82%). Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen ( $p < 0.05$ ). Der Phytoöstrogen-Blutspiegel wurde zwar erhoben, aber in den Berechnungen nicht als Moderator aufgenommen. Zudem ist nicht erkennbar, ob eine intent-to-treat-Analyse durchgeführt wurde. Das Biasrisiko wurde mit dem Cochrane RoB 2.0 Tool für die Domäne 2 als hoch und für die Domänen 3 und 5 als bedenklich eingestuft.

In einer kleinen randomisiert, placebo-kontrollierte und doppelt verblindeten Studie nahmen insgesamt 39 Patienten mit Prostatakrebs, bei denen eine ADT-Hormontherapie durchgeführt wurde, über 12 Wochen täglich ein Getränkepulver mit 120 mg Isoflavonen ( $n = 17$ ) oder ein Milch-Protein-Getränk (Placebo,  $n = 16$ ) zu sich [1013], [1014]. Es wurde eine ganze Batterie von Tests und Fragebögen angewendet und neben verschiedenen Laborparametern, BMI, Gewicht, kognitiven Leistung (generelle Intelligenz, visuell-räumliche Orientierung, sprachliches Lernen und Gedächtnis, Feinmotorik), sexuelle Schwierigkeiten, vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen), Schlafqualität und allgemeiner Lebensqualität auch der PSA-Wert erhoben. Die Autoren berichten, dass keine signifikanten Unterschiede in den PSA-Werten der Teilnehmer gefunden werden konnten, ohne jedoch konkrete Daten dafür zu berichten. Aufgrund von multiplem Testen und einem hohen selection bias sind v.a. die signifikanten Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten (s.u.).

In einer letzten kleinen ebenso randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelt verblindeten Studie nahmen 42 Patienten mit Prostatakrebs mit Beginn einer Radiotherapie 6 Monate lang täglich Tabletten mit 200 mg Soja-Isoflavonen oder Placebo-Tabletten [1012]. Nach 1, 3 und 6 Monaten wurde der PSA-Wert erhoben und den Patienten wurden (durch die Autoren selbst erstellte) Fragebögen bezüglich urogenitaler, gastrointestinaler und erektiler/sexueller Symptome mitgegeben. Der PSA-Wert zeigte eine deutliche Reduktion in beiden Armen (Median, Reduktion in %: Isoflavone Prä: 3.7 ng/ml, Post: 0,9 ng/ml, 75.70% vs. Placebo Prä: 4.9 ng/ml, Post: 2.0 ng/ml, 59.20%). Statistische Tests wurden aufgrund eines hohen Drop-outs (keine genauen Angaben in Bezug auf den PSA-Wert) nicht durchgeführt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur eine RCT einen signifikanten Effekt zugunsten eines Isoflavon-Präparats hinsichtlich des PSA-Levels und des Verhältnisses von freiem PSA zum Gesamt-PSA zeigte [940]. In dieser Studie nahmen insgesamt 29 Patienten mit einem Frühstadium eines Prostatakarzinoms mit geplanter Prostatektomie für 22-27 Tage Brot mit Sojaproteinkörnern mit 117 mg Isoflavonen oder Weizenbrot zu sich. Die Qualität der Studie wurde von den Autoren der Metaanalyse [1011], und des systematischen Reviews [398], mit dem Cochrane RoB Tool in jeweils vier Domänen mit einem „unklaren“ Biasrisiko bewertet. Es gab nur wenig bis keine Angaben zum Randomisierungsprozess, zur verdeckten Zuteilung, Verblindung, Adhärenz und den statistischen Analysen (intent-to-treat-Analyse). In

einer Zusammenrechnung mit vier weiteren RCTs konnte zudem kein signifikanter Effekt gefunden werden [1011]. Ein Nachteil ist, dass die Power der anderen Studien fraglich war. In weiteren fünf randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelt verblindeten Studien [1012], [1027], [1028], [1013], [1014], wurde ebenso kein statistisch signifikanter Effekt gefunden, darunter auch eine zuverlässige Studie mit hoher methodischer Qualität und niedrigem Risk of Bias, die an 177 Patienten mit Prostatakrebs nach Prostataentfernung und mit hohem Risiko für ein Rezidiv über zwei Jahre durchgeführt wurde [1027].

#### Sexuelles Funktionsniveau

In der kleinen, bereits erwähnten Studie von Ahmad et al. (2010) mit 42 Prostatakrebs-Patienten wurden u.a. (durch die Autoren selbst erstellte) Fragebögen bezüglich erektiler und sexueller Symptome ausgeteilt [1012]. Nach 3 Monaten gaben allerdings nur 26 Teilnehmer ihre Fragebögen zurück, nach 6 Monaten 27, so dass ein Drop-out von ca. 36 % vorliegt. Die Ergebnisse wurden daher nicht statistisch ausgewertet. In der Soja-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach 3 und nach 6 Monaten eine positivere Entwicklung des Erektionsvermögens (Fähigkeit zur vollständigen Erektion zu T1: A = 69.2% vs. B = 61.5%; zu T2: A = 77% vs. B = 57.1%; Verminderung der Fähigkeit für Erektionen zu T1: A = 15.4% vs. B = 46.2%, zu T2: A = 15.4% vs. B = 57.1%; Funktion wie vor RTX oder besser zu T1: A = 84.6% vs B = 61.5%, zu T2: A = 84.6% vs. B = 57.1%). Die Ergebnisse sind aber aufgrund der kleinen Stichprobe und mangelnder statistischer Tests nicht vom Zufall unterscheidbar.

In der Studie von Sharma et al. (2009), in der eine ganze Batterie von Fragebögen und Tests an 39 Prostatakrebs-Patienten unter ADT-Hormontherapie durchgeführt wurde, wurde auch das sexuelle Funktionsniveau mit dem Watts Fragebogen (4 Unterskalen) und dem International Index of Erectile Function (5 Unterskalen) erhoben [1014]. Dabei wurden nach 6 und nach 12 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und dem Placeboarm gefunden. Allerdings wurde die Adhärenz der Teilnehmer nicht überprüft.

#### Vasomotorische Symptome: Hitzewallungen

In der eben erwähnten Studie von Sharma et al. (2009) zeigten sich bereits zur Baseline Unterschiede zwischen den Armen bezüglich der vasomotorischen Symptome (Hitzewallungen), die mit dem Blatt-Kupperman Fragebogen erhoben wurden [1014]. Ein Gruppenvergleich nach 6 und 12 Wochen wurde daher nicht durchgeführt. Aber auch innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen über die Zeit.

In einer weiteren randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelt verblindeten Studie wurden 120 Patienten mit Prostatakrebs unter Hormontherapie in eine von vier Gruppen eingeteilt: A: „Soja alleine“: Soja-Pulver (20 g Sojaprotein mit 160 mg Isoflavone) mit Placebo-Pille, B: „Venlafloxin alleine“: Venlafloxin (75 mg) mit Placebo-Pulver (20 g Milch-Protein), C: „Soja mit Venlafloxin Kombination“: Soja-Pulver (20 g Sojaprotein mit 160 mg Isoflavone) mit Venlafloxin (75 mg), D: „Nur Placebos“: Placebo-Pulver (20 g Milch-Protein) und Placebo-Tablette [1015]. Alle Präparate wurden täglich für 12 Wochen eingenommen. Die Teilnehmer sollten täglich die Anzahl und Intensität ihrer Hitzewallungen (1= mild, 2=moderat, 3= stark) notieren. Für jede Woche wurde die Anzahl der Hitzewallungen, die durchschnittliche Intensität und die Kombination aus beiden Parametern (Hot flash symptom severity score (HFSS): Anzahl x Intensitäts-Durchschnitt) berechnet. In allen Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede



zwischen den Armen gefunden werden. Auch nachdem die Gruppen A und C (Soja) sowie B und D (kein Soja) zusammengerechnet und verglichen wurden, konnten keine signifikanten Effekte gefunden werden. Dies änderte sich auch durch weitere Berechnungen nicht, in denen die Baseline-Merkmale als Kovariaten einbezogen wurden und eine Subgruppenanalyse für alle Teilnehmer mit mindestens 80% Adhärenz durchgeführt wurde. Die Autoren fassen zusammen: „Bei Männern mit Androgenmangel erwiesen sich weder Venlafaxin noch Soja als wirksam bei der Verringerung von Hitzewallungen. Interventionen, die zur Verringerung von Hitzewallungen bei Frauen wirksam erscheinen, haben bei Männern möglicherweise nicht den gleichen Effekt.“ Die Studie ist qualitativ sehr hochwertig und weist ein geringes Verzerrungsrisiko auf allen Domänen des Cochrane RoB 2.0 Tools auf.

Insgesamt spricht die Datenlage dafür, dass eine Isoflavon-Gabe bei Männern mit Prostatakrebs unter Hormontherapie keinen Effekt auf vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen hat.

#### Urogenitale und Gastrointestinale Symptome

Urogenitale und gastrointestinale Symptome wurden nur in der Studie von Ahmad et al. (2010) untersucht [1012]. Hier zeigte sich das gleiche Problem, dass nur 26 (T1) bis 27 (T2) von 42 Teilnehmern ihre Fragebögen zurückgaben und die Ergebnisse nicht statistisch ausgewertet wurden. Tendenziell zeigte sich in der Soja-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach 3 und 6 Monaten eine positivere Entwicklung der Inkontinenz (T1: A = 15.4% vs. B = 23.1%; zu T2: A = 7.7 % vs. B = 28.6%) und des Harndrangs (Große/mittlere Probleme mit dem Harndrang zu T1: A = 0% vs. B = 30.8%; zu T2: A = 0% vs. B = 0%; Funktion wie vor RTX oder besser zu T1: A = 92.3% vs. B = 92.3%; zu T2: A = 92.3% vs B = 85.7%). Nach 6 Monaten war auch eine bessere Entwicklung der Darmkrämpfe/Durchfall (T1: A = 15.4% vs. B = 7.7%; zu T2: A = 7.7% vs. B = 21.4%) und Schmerzen bei der Verdauung (Großer/ mittlerer Schmerz beim Stuhlgang zu T1: A= 7.7% vs. B = 0%; zu T2: A = 7.7% vs B = 14.3%) zu beobachten. Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Stichprobe und mangelnder statistischer Tests nicht vom Zufall unterscheidbar.

Es gibt daher keine belastbaren Daten zu urogenitalen und gastrointestinalen Symptomen bei Patienten mit Prostatakrebs.

#### Lebensqualität

In der gut durchgeführten Studie von Vitolins et al. (2013) an 120 Prostatakrebs-Patienten unter Hormontherapie, die über 12 Wochen Soja mit oder ohne Venlafaxin oder entsprechende Placebos zu sich nahmen, schnitten die Patienten, die Soja bekommen hatten, in einigen Bereichen der Lebensqualität (erhoben mit dem FACT) besser ab, als die Patienten, die kein Soja bekommen hatten [1015]. Dies betrifft die Unterskalen der emotionalen Lebensqualität (MW (SD): Soja: 21.1 (1.3), Kein-Soja: 19.0 (1.4),  $p = 0.29$ ), der funktionalen Lebensqualität (Soja: 16.4 (1.8), Kein-Soja: 13.6 (1.9),  $p = 0.041$ ), die Gesamtskala (FACT-G Soja: 81.9 (4.3), Kein-Soja: 74.7 (4.5),  $p = 0.025$ ) aber auch die Skala der Prostatakrebs-spezifische Beeinträchtigungen (FACT-P Soja: 112.5 (6.0), Kein-Soja: 103.8 (6.2),  $p = 0.048$ ). Subgruppenanalysen für Teilnehmer mit mindestens 80% Adhärenz führten nach Angaben der Autoren zu keiner Veränderung der Ergebnisse. Leider gibt es keine Angaben zur klinischen Relevanz. Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass es (in anderen Studientypen) bisher widersprüchliche Ergebnisse zum Einfluss von Soja/Isoflavonen auf die Lebensqualität von



Krebspatienten gibt und der Zusammenhang in weiteren Studien untersucht werden sollte.

Weitere Untersuchungen in einer randomisiert kontrollierten Studie bemühte ebenso Sharma et al. (2009) an den 39 Prostatakrebs-Patienten unter ADT-Hormontherapie. Hier wurde die Lebensqualität mit dem SF-36 (10 Unterskalen) und die Schlafqualität mit der Epworth Sleepiness Skala ermittelt und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen nach 6 und nach 12 Wochen gefunden [1014]. Allerdings wurde die Adhärenz der Teilnehmer nicht überprüft.

Insgesamt ist die Datenlage zum Einfluss einer Isoflavon-Gabe auf die Lebensqualität von Patienten mit Prostatakrebs wenig belastbar. Eine gut durchgeführte RCT an 120 Betroffenen unter Hormontherapie zeigte kleine signifikante Effekte.

#### Kognitives Funktionsniveau

Die Studie von Sharma et al. (2009) an 39 Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT-Hormontherapie (12 Wochen entweder ein Getränk mit 120 mg Isoflavone-haltigem Pulver oder mit Milch-Protein) testete am ausgiebigsten verschiedene kognitive Leistung (generelle Intelligenz, visuell-räumliche Orientierung, sprachliches Lernen und Gedächtnis, Feinmotorik) [1014]. Die einzigen 3 statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Armen wurden in folgenden Merkmalen gefunden: die kognitive 3-D-Rotations-Verarbeitung (eine von drei Unterskalen des Cube Comparison Tests zur Erhebung der visuell-räumlichen Orientierung) fiel nach 12 Wochen zugunsten der Placebogruppe aus (MW (SD): Arm A: 13,69 (2.06), Arm B: 8.27 (0.74),  $p = 0.015$ ); die feinmotorische Schnelligkeit mit der dominanten Hand (eine von vier Skalen des Grooved Pegboard Test zur Erhebung der Feinmotorik) nach 6 Wochen zugunsten der Isoflavone-Arms (MW Sekunden (SD): Arm A: 89.93 (4.32), Arm B: 78.73 (3.34),  $p = 0.049$ ) und feinmotorische Fehler mit der nicht-dominanten Hand ebenso nach 6 Wochen aber zugunsten des Placeboarms (Anzahl Fehler MW (SD): Arm A: 0.07 (0.07), Arm B: 0.4 (0.13),  $p = 0.04$ ). Nach 12 Wochen waren beide letzteren Effekte nicht mehr signifikant. Da insgesamt über 100 statistische Tests ohne eine geeignete statistische Korrektur durchgeführt wurden, liegt multiples Testen vor. Alle Ergebnisse können rein zufällig zustande gekommen sein. In Anbetracht der durchgeführten Fülle an Fragebögen und Tests sind die Effekte eher spärlich. Weiterhin kritisch anzumerken sind die kleine Stichprobengröße, fehlende Überprüfung der Adhärenz und eine mangelhafte Berichtsqualität. Die Ergebnisse sind schwer zuzuordnen und Methodik- und Ergebnisteil decken sich nicht: im Methodikteil erwähnte Tests (Identical Pictures Test, Trail Making Test) werden in den Ergebnissen nicht aufgeführt und anderes herum werden Ergebnisse von Fragebögen berichtet, die vorher in der Planung nicht vorkommen. Die fünfte Domäne des Cochrane RoB 2.0 Tools zur selektiven Berichterstattung wurde daher mit einem hohen Verzerrungsrisiko eingeschätzt.

Der Einfluss einer Isoflavon-Gabe auf das kognitive Funktionsniveau bei Patienten mit Prostatakrebs wurde in keiner weiteren Studie untersucht. Insgesamt deutet die Datenlage darauf hin, dass es keine bedeutsamen Effekte für Patienten unter einer ADT-Hormontherapie gibt, auch wenn dieses Ergebnis wenig belastbar ist.

#### BMI/ Gewicht

Eine Veröffentlichung von Napora et al. (2011) [1013], welche sich auf die gleiche Studie wie Sharma et al. (2009) [1014] bezieht und daher die gleichen methodischen Mängel aufweist, berichtet ebenso die Effekte einer Isoflavone-Einnahme auf den BMI

und das Gewicht. Interventions- und Kontrollarm wiesen laut Angabe der Autoren keine signifikanten Unterschiede auf. Konkrete Zahlen werden nicht berichtet.

#### Nebenwirkungen

Laut der Autoren der Metaanalyse von van Die et al. (2014) berichteten 7 der 8 eingeschlossenen Studien die Nebenwirkungen einer Isoflavon-Gabe [1011]. Zwei der Studien hätten es jedoch versäumt, den Arm anzugeben, in dem die Ereignisse auftraten. Die berichteten Nebenwirkungen seien überwiegend mild gewesen, obwohl in einer Studie Bauchschmerzen gemeldet worden seien, die als (mittelschwere) Ereignisse des Grades II eingestuft wurden [1023], [1024]. In den Studien, in denen Interventions- und Placeboarm miteinander verglichen wurden, seien die Nebenwirkungen mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Armen aufgetreten [1023], [1024], [1022]. In einer Studie seien die Nebenwirkungen, die als „wahrscheinlich mit der Intervention verbunden“ eingestuft wurden, sogar häufiger im Placebo-Arm als im Interventionsarm gefunden worden [1023], [1024].

Ein ähnliches Bild zeigt sich in den weiteren Studien, die hier dargestellt wurden: Bosland et al. (2013) [1027] und Vitolins et al. (2013) [1015] berichten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen. Hamilton-Reeves et al. (2013) beobachtete weniger Nebenwirkungen im Interventions- als im Placeboarm (Intervention: 2 Fälle mit milden (Grad 1) gastrointestinalen Beschwerden und 2 Fälle mit milden (Grad 1) „generellen“ Beschwerden; Placebo: 6 Fälle mit milden gastrointestinalen Beschwerden und 3 Fälle mit milden „generellen“ Beschwerden), gibt aber nicht an, wie die Nebenwirkungen erhoben wurden [1028]. In der Studie von Ahmad et al. (2010) wurden die CTCAE angewendet und keine Nebenwirkungen gefunden, die laut der Autoren im Zusammenhang zum Wirkstoff standen [1012].

Insgesamt lässt die Datenlage vermuten, dass eine Isoflavon-Gabe bei Patienten mit Prostatakrebs zu keinen Nebenwirkungen führt.

#### Brustkrebs

##### Menopausale Symptome und Lebensqualität (zu Empfehlung 7.86)

Ein systematisches Review von Leggett et al. (2015) [1016] fasst alle vier relevanten RCTs zum Thema Soja/Isoflavone bei Brustkrebspatientinnen zusammen, die auch in der Recherche der Leitlinienautoren gefunden wurden [1029], [1030], [1031], [1032]. Alle vier RCTs waren doppelt verblindet und placebokontrolliert, zwei im Cross-Over-Design. Die Patientinnen hatten alle Brustkrebs in der Vorgeschichte, in drei Studien nahmen sie weiterhin Tamoxifen. Als Outcomes wurden die Symptome der Menopause, v.a. Hitzewallungen, und Lebensqualität untersucht. Die Stichprobengrößen reichten von n= 62 bis 175 und die Isoflavon-Dosis (teilweise direkt durch Tablettengabe, teilweise durch ein Sojagetränk) von 70 bis 342 mg über einen Zeitraum von 4 bis 12 Wochen. Zwei Studien berichteten über eine leichte Verringerung der Wechseljahrsbeschwerden, insbesondere über Hitzewallungen, allerdings in beiden Armen, also auch im Placeboarm [1030], [1032]. Eine andere Studie ergab, dass Soja/Isoflavone die Symptome der Menopause im Vergleich zur Placebogruppe nicht reduzierte [1029], während Quella et al. (2000) [1031], sogar über einen leichten Trend zur Verbesserung der Hitzewallungen in der Placebogruppe berichtete. Alle Ergebnisse der Gruppenvergleiche waren jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Der Risk of Bias der Primärstudien wurde ausführlich mit dem Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Manual bewertet. Alle vier RCTs haben dabei eine insgesamt positive

Bewertung bekommen, aufgrund klarer Randomisierung, doppelter Verblindung, adäquater Power, guter Vergleichbarkeit der Gruppen, validierten Outcomes und Intention-to-treat Analysen in der statistischen Auswertung.

Aufgrund dieser Datenlage lässt sich schlussfolgern, dass eine Isoflavon-Gabe vermutlich keinen Einfluss auf menopausale Symptome und Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs hat.

#### Nebenwirkungen

Da das systematische Review von Leggett et al. (2015) [1016] keine Angaben zu den Nebenwirkungen macht, wurden die darin eingeschlossenen Primärstudien durchsucht. In den Studien von MacGregor et al. (2005) [1029] und Quella et al. (2000) [1031] wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen gefunden. In der ersten Studie wurden die Nebenwirkungen mit den CTCAE erhoben, in der zweiten wurden die Teilnehmer bezüglich Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Flatulenz befragt.

In der Studie von Van Patten et al. (2002), welche ebenfalls eine Erhebung mit den CTCAE durchführte, wurden in der Sojagruppe jedoch häufigere und schwerwiegendere gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen berichtet (Völlegefühl: Soja 17%, Placebo 8%; Flatulenz: Soja 10%, Placebo 0%; gastrointestinaler Effekt insgesamt: Soja 47%, Placebo 22%) [1032]. Laut Autoren schieden mehr Frauen in der Sojagruppe aus diesem Grund aus der Studie aus. Vier Frauen, die Soja konsumierten (darunter eine Frau, die Tamoxifen einnahm) und eine Frau, die das Placebo-Getränk konsumierte, berichteten zudem über vaginalen Ausfluss. Diese hingen aber laut der Autoren eher mit endogenem Östrogen und der Einnahme von Tamoxifen zusammen als mit der östrogenen Aktivität von Phytoöstrogenen. Alle eingeschlossenen Frauen waren postmenopausal, litten unter moderaten Hitzewallungen und waren zuvor wegen Brustkrebs im Frühstadium behandelt worden. Sie nahmen für 12 Wochen entweder ein Sojagetränk mit 90 mg Isoflavonen oder ein Placebo-Reisgetränk.

Die Frage, ob Phytoöstrogen das Brustkrebswachstum negativ beeinflussen, also sogar fördern kann, wurde in keiner klinischen Studie behandelt. Es gibt demzufolge bisher keinen Hinweis für eine Förderung von Brustkrebs aufgrund der Gabe von Phytoöstrogenen auszugehen.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Isoflavone wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

### 7.20.3 Epigallocatechingallat

7.87	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat auf die Tumorentwicklung <sup>1</sup> und den PSA-Wert <sup>2</sup> bei onkologischen Patienten bzw. Patienten mit Prostatakarzinom <sup>2</sup> vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die in den Studien untersuchten Parameter gegeben werden.	
	<a href="#">[1033]</a> , <a href="#">[1034]</a> , <a href="#">[1035]</a>	
	Starker Konsens	

7.88	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat auf Körpergewicht/BMI und Körperfettanteil bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die in der Studie untersuchten Parameter gegeben werden.	
	<a href="#">[1036]</a>	
	Starker Konsens	

7.89	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat auf Geruchskontrolle/ Wundheilung/ Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die in der Studie untersuchten Parameter gegeben werden.	
	Starker Konsens	

7.90	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>2b</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat zur Prävention Radiotherapie-induzierter gastrointestinaler Beschwerden bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die Prävention Radiotherapie-induzierter gastrointestinaler Beschwerden bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[1037]</a>	
	Starker Konsens	

Epigallocatechingallat (EGCG) beschreibt das wichtigste Catechin aus Grünem Tee und hat antioxidative Eigenschaften. Eine Vielzahl sekundärer Pflanzenstoffe, so auch EGCG, soll das Wachstum von Krebszellen hemmen, da es zahlreiche Stoffwechselfvorgänge in der Tumorzelle beeinflusst. Präklinische Studien zeigten eine antiangiogenetische Wirkung von EGCG, indem es die Bindung von VEGF an seinen Rezeptor und die Aktivität von Wachstumsfaktoren hemmt, die bei der Angiogenese erforderlich sind (z. B. Interleukin-8).

Es soll darauf hingewiesen werden, dass hier nur der Wirkstoff Epigallocatechingallat beurteilt wird und nicht z.B. grüner Tee als Ganzen, in dem auch andere Wirkstoffe vorhanden sein können.

#### Recherche

In der Recherche, die auf der ersten Evidenzebene durchgeführt wurde, wurden insgesamt sieben randomisiert-kontrollierte Studien zu unterschiedlichsten Themen gefunden. Hierzu zählen zwei Studien zur Behandlung des Prostatakarzinoms vor Prostatektomie [\[1034\]](#), [\[1033\]](#), eine Studie zur Behandlung des oberflächlichen Basalzellkarzinoms [\[1035\]](#), eine Studie zur Kontrolle des Körpergewichts bei ehemaligen Brustkrebspatientinnen [\[1036\]](#), eine Studie zur Verminderung der Geruchsbildung bei onkologischen Wunden [\[1038\]](#), eine Studie zur Prävention von Radiotherapie-induzierten gastrointestinalen Beschwerden [\[1037\]](#), und eine Phase-IB Studie zur Überprüfung der Verträglichkeit verschiedener Dosierungen von EGCG bei hormonrezeptor-negativen Brustkrebs [\[1039\]](#). In Bezug auf Verträglichkeit und Nebenwirkungen wurden darüber hinaus drei weitere systematische Reviews gefunden, die einen umfassenden Überblick über die Datenlage einschließlich präklinischer Studien und Studien an gesunden Probanden liefern [\[1040\]](#), [\[1041\]](#).

#### Tumorentwicklung und PSA-Wert (zu Statement 7.87)

Die Studien von Henning et al. (2015) [\[1034\]](#) und Nguyen et al. (2012) [\[1033\]](#), zur Behandlung des Prostatakarzinoms vor Prostatektomie untersuchten unter anderem den Effekt von EGCG auf den PSA-Wert. Bei Henning et al. (2015) wurden drei Arme miteinander verglichen, in denen jeweils Grüner Tee (N = 34), schwarzer Tee (N = 26) oder Wasser (N = 33) getrunken wurde [\[1034\]](#). Bei Nguyen et al. (2012) hingegen wurde ein Arm mit Polyphenon E (Wirkstoff EGCG, N = 25) mit einem Placebo-Arm (N = 25) verglichen [\[1033\]](#). Die EGCG-Dosis variierte in den unterschiedlichen Armen zwischen 28 und 800mg. Die Interventionen erfolgten jeweils bis zur radikalen Prostatektomie.

Diese Dauer betrug bei Henning et al. (2015) im Durchschnitt 31 Tage und bei Nguyen et al. (2012) drei bis sechs Wochen. Es wurden jeweils vor (T0) und nach der Intervention (T1) PSA-Werte bestimmt. Bei Henning et al. (2015) zeigte sich eine kleine, aber signifikante Abnahme des Serum-PSA-Wertes im Grüner-Tee-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bzw. Arm mit Wasser ( $p = 0.04$ ; PSA in Grüner-Tee-Arm ( $n = 30$ ):  $T0 = 9.6 \pm 5.2$  zu  $T1 = 8.4 \pm 4.3$ , Kontroll-Arm ( $n = 30$ ):  $T0 = 9.9 \pm 8.5$  zu  $T1 = 10.0 \pm 9.0$ ). Im Schwarzer-Tee-Arm gab es keinen Unterschied zum Kontroll-Arm ( $p > 0.05$ ; PSA Schwarzer-Tee-Arm ( $n = 23$ ):  $T0 = 9.2 \pm 4.3$  zu  $T1 = 9.6 \pm 6.0$ , Kontroll-Arm ( $n = 30$ ) siehe oben). Bei Nguyen et al. (2012) zeigten die PSA-Werte auch eine stärkere Verringerung im Polyphenon-Arm als im Placebo-Arm, allerdings war diese statistisch nicht signifikant (Polyphenon-Arm:  $-0.66 \pm 2.56$ , Placebo-Arm:  $-0.08 \pm 1.28$ ng/ml;  $p = 0.26$ , N (%): Reduzierung des PSA Polyphenon-Arm: 14 (58.3), Placebo-Arm: 8 (36.4), kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0.15$ )). Henning et al. (2015) untersuchten außerdem noch die Tee-Polyphenol-Aufnahme im Prostatagewebe und die Ausscheidung im Urin [1034]. Hierbei zeigte sich nur im Grüner-Tee-Arm eine Polyphenol Aufnahme im Prostatagewebe bei 94% der Teilnehmer. Im Morgenurin fanden sich bei allen Teilnehmern im Grüner-Tee- und Schwarzer-Tee-Arm (allerdings signifikant geringer) Tee-Polyphenole. In den Urinproben aus dem Kontrollarm und in den Urinproben aus allen drei Armen vor der Intervention fanden sich keine Tee-Polyphenole. Bei beiden Studien ist positiv anzumerken, dass die Kontrolle der Therapieadhärenz erfolgte. Zu bemängeln ist jedoch, dass beide Studien eine per-Protokoll-Analyse anstelle einer Intention-to-Treat-Analyse gemacht haben. Dies kann zu einer Verzerrung und Überschätzung der Ergebnisse führen. Außerdem ist die Berichterstattung in der Studie von Nguyen et al. (2012) etwas knapp, es gibt keine genauen Angaben zum Randomisierungsprozess, zur Verblindung oder zum Erhebungsort [1033]. Bei Henning et al. (2015) hingegen zeigt sich eine hohe Attrition und es ergeben sich Unstimmigkeiten bezüglich der Gruppengröße für die PSA-Werte (anscheinend wurden nicht alle Patienten ausgewertet, jedoch gibt es keine Informationen über fehlende Daten). Es kann insgesamt keine eindeutige Aussage zur positiven Wirkung von Grünem Tee auf den PSA-Wert getroffen werden.

In der Studie von Kessels et al. (2017) zur Behandlung des oberflächlichen Basalzellkarzinoms wurde der Effekt von EGCG in Form einer Salbe in Bezug auf Tumorfreiheit und -größe untersucht [1035]. Es wurden zwei Arme miteinander verglichen, in denen der eine topische Sin catechin-Salbe (enthält EGCG, 10%, 1g enthält 55-72 EGCG) erhielt ( $N = 21$ ) und der andere eine Placebo-Salbe ( $N = 21$ ). Die Salben wurden jeweils zweimal täglich für sechs Wochen vom Patienten selbst aufgetragen. Die Dosis von EGCG in der Wirkstoffsalbe lag bei 55-72mg pro 1g Salbe (dünne Schicht der Sin catechine- [10%] oder Placebosalbe zweimal täglich [morgens und abends]). Nach acht Wochen (direkt vor der OP) zeigte sich durch histologische Untersuchungen kein Unterschied zwischen den Armen in der Tumorfreiheit (Sin catechin-Arm: 1 Fall (5 %), Placebo-Arm: 2 Fälle (10%),  $p > 0.99$ ). Die Tumorgöße wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: nach drei Wochen, nach sechs Wochen und ebenfalls nach acht Wochen. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen ( $p = 0.15$ ). Es wurde eine Poweranalyse durchgeführt und die Kriterien erfüllt. Außerdem erfolgte die Kontrolle von zeitgleichen, vom Experiment unabhängigen Interventionen und der Therapieadhärenz. Die Kritikpunkte an der Studie sind die kleine Stichprobengröße und die fehlenden Angaben zu demographischen Daten. Die Studie gibt keinen Hinweis auf einen Einfluss von EGCG auf Tumorfreiheit oder -größe. Jedoch kann keine eindeutige Aussage aufgrund einer Studie getroffen werden.

#### Körpergewicht/ BMI/ Körperfettanteil (zu Statement 7.88)

Die Studie von Stendell-Hollis et al. (2010) untersuchte den Effekt von EGCG in Form von Grünem Tee auf das Körpergewicht, den BMI und Körperfettanteil bei Brustkrebspatientinnen [1036]. Es wurde ein Grüner-Tee-Arm (koffeinfrei, N = 29) mit einem Kräuter-Tee-Arm (N = 25) verglichen, wobei die tägliche EGCG-Dosis im Grüner-Tee-Arm 128.84mg betrug. Nach sechs Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gewichts ( $p = 0.23$ ), BMI ( $p = 0.22$ ) und Körperfettanteil ( $p = 0.21$ ) zwischen beiden Gruppen. Positiv anzumerken sind unter anderem eine Run-in Periode, die Kontrolle der Therapieadhärenz und anderer Rahmenbedingungen. Hingegen kritisch zu betrachten sind die kleine Stichprobengröße, hohe Attrition und die per-Protokoll-Analyse anstelle einer Intention-to-Treat-Analyse, was zu einer Verzerrung und Überschätzung der Ergebnisse führen kann. Die vorliegende Studie gibt keinen Hinweis auf eine positive Wirkung von EGCG auf das Körpergewicht/ den BMI/ Körperfettanteil. Jedoch kann keine eindeutige Aussage aufgrund einer Studie getroffen werden.

#### Geruchskontrolle/ Lebensqualität/ Wundheilung (zu Statement 7.89)

In der zweiarmigen Studie von Lian et al. (2014) zur Verminderung der Geruchsbildung bei onkologischen Wunden wurde der Effekt von Grünem Tee in Bezug auf den Geruch der Wunde, der Lebensqualität der Patienten und der Wundheilung mit der Behandlung mittels Metronidazol verglichen [1038]. Dazu wurden die Wunden der Patienten für sieben Tage nach genauen Vorgaben entweder mit Beuteln aus Grünem Tee (N = 15) oder Metronidazol-Puder (N = 15) beim Bandwechsel behandelt. Für die Erhebung der zu untersuchenden Endpunkte wurden für den Geruch der Wunde die Verbal Numerical Scale (VNS) täglich verwendet, für die Lebensqualität ein Fünf-Punkte-Fragebogen und für die Wundheilung wurden Kameraaufnahmen verwendet (jeweils an Tag 1 und Tag 7). Insgesamt zeigten alle Patienten aus beiden Armen eine Reduzierung des Geruchs ( $p > 0.05$ ) und eine Verbesserung der Lebensqualität (Verbesserung der Geruchskontrolle nach Tag 7 ( $p = 0.00$ ), Beeinträchtigung im täglichen Leben ( $p = 0.00$ ), körperliche Beschwerden ( $p = 0.00$ ), Appetit ( $p = 0.00$ ), soziale Aktivitäten ( $p = 0.00$ )). Unterschiede zwischen dem Grüner-Tee- und Metronidazol-Arm gab es diesbezüglich nicht. Außerdem gab es keinen Unterschied zwischen beiden Armen bezüglich des Heilungsprozesses ( $p > 0.05$ ). Somit hat sich gezeigt, dass die Behandlung der Wunden mit Grünem Tee genauso effektiv ist wie die mit Metronidazol. Es wurde eine Poweranalyse durchgeführt und die Kriterien erfüllt. Außerdem positiv zu bemerken sind die Kontrolle von Störfaktoren und strukturierte Schulungen für alle Datensammler, um die interne Konsistenz zu gewährleisten. Methodische Mängel an der Studie sind die kleine Stichprobengröße, fehlende Angaben zur Verblindung und keine ausreichend gegebene bezüglich der Größe der Wunden (größere Wunden im Grüner-Tee-Arm im Vergleich zum Metronidazol-Arm ( $p < 0.04$ )). Gerade die Größe der Wunden könnte ein sehr entscheidender Einflussfaktor für die erhobenen Endpunkte sein. Des Weiteren wurde das Tool zur Bewertung der Lebensqualität nicht validiert.

#### Prävention Radiotherapie-induzierter gastrointestinaler Beschwerden (zu Statement 7.90)

Bei der Studie von Emami et al. (2014) wurde der Effekt von EGCG zur Prävention von Radiotherapie-induzierten gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall und Erbrechen) untersucht [1037]. Dazu wurden zwei Arme miteinander verglichen, die jeweils entweder eine Tablette aus grünem Tee (N = 21, 450mg) oder eine Placebo-Tablette (N = 21) erhielten. Beide Arme erhielten die Tablette jeweils einmal täglich für fünf Wochen



während der Bestrahlung. Die Häufigkeiten von Durchfall und Erbrechen wurden mittels Tagebucheinträgen erfasst, die Schwere des Durchfalls mittels Common Terminology Criteria (CTC) und die Schwere des Erbrechens mittels Functional Living Index Emesis (FLIE). Es zeigten sich Gruppenunterschiede bezüglich der Häufigkeit von Durchfall. Eine Reduktion des (Radiotherapie-induzierten) Durchfalls durch Grünen Tee konnte statistisch jedoch nicht nachgewiesen werden (Woche 2: kein Unterschied der Häufigkeit ohne Durchfall, Grüner-Tee-Arm: N = 16, Arm B: N = 18 (p = 0.4); Woche 3-5: Signifikant geringere Häufigkeit von Durchfall in Grüner-Tee-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm; Woche 3: Ohne Durchfall, Grüner-Tee-Arm: N = 14, Placebo-Arm: N = 9 (p = 0.04); Woche 4: Ohne Durchfall, Grüner-Tee-Arm: N = 16, Placebo-Arm: N = 7 (p = 0.002); Woche 5: Ohne Durchfall, Grüner-Tee-Arm: N = 17, Placebo-Arm: N = 8 (p = 0.002)). Bei der Reduktion von Erbrechen zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Insgesamt ist die Berichterstattung in der Studie mangelhaft und es ergeben sich einige Unstimmigkeiten. Beispielsweise gibt es keine detaillierten Informationen über den Randomisierungsprozess und kaum Angaben von demographischen Variablen (Krebsart, Stadium, Erstdiagnose, Medikamenteneinnahme, Komorbiditäten, vorherige Erfahrungen fehlen). Im Text wurden nur gerundete und keine genauen p-Werte angegeben, die unstimmtig mit Angaben aus den Tabellen sind (Alter, Gruppenvergleiche). Außerdem ist es unklar, zu welchem Vergleich der p-Wert in der Tabelle gehört, bzw. was verglichen wurde (Auftreten von Erbrechen oder das nicht-Auftreten). Im Text wird die Angabe gemacht, dass über die vier Wochen im Durchschnitt öfter Erbrechen und Durchfall im Placebo-Arm auftaucht. Dies ist statistisch nicht hinterlegt und somit eine irreführende Berichterstattung. Des Weiteren wird im Ergebnisteil von der Häufigkeit des Erbrechens und Durchfalls während der ersten Woche berichtet, aber die Messung begann offiziell erst in der zweiten Woche. Die statistischen Ergebnisse sind nicht nachvollziehbar und die Interpretation der Ergebnisse durch die Autoren ist fehlerhaft und missverständlich.

Insgesamt ist die methodische Qualität der vorgestellten Studien eher gut bis mittelmäßig. Auch wenn häufig die Therapieadhärenz kontrolliert wurde [1034], [1035], [1033], [1036], gab es in allen Studien mehrere Kritikpunkte. Unter anderem waren es insgesamt relativ kleine Stichprobengrößen [1037], [1035], [1038], [1033], [1036]. Außerdem wurde oft eine per-Protokoll-Analyse anstelle einer Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt, was zu einer Verzerrung und Überschätzung der Ergebnisse führen kann [1034], [1033], [1036]. Bei zwei Studien ist die Berichterstattung lückenhaft [1037], [1033].

#### Nebenwirkungen:

Die Studie von Stendell-Hollis et al. (2010) enthält keine Informationen zu Nebenwirkungen [1036]. In den Studien von Emami et al. (2014) [1037], Henning et al. (2015) [1034] und Lian et al. (2014) [1038] sind laut Angabe der Autoren keine Nebenwirkungen aufgetreten, allerdings wurde nicht beschrieben, ob die Nebenwirkungen überhaupt systematisch erfasst wurden. In den Studien von Crew et al. (2012) [1039] und Nguyen et al. (2012) [1033] wurden die Nebenwirkungen mittels CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) erfasst und bei Kessels et al. (2017) [1035] mittels Erhebung durch den Arzt und Tagebucheinträgen.

In der Phase-IB Studie von Crew et al. (2012) wurde die Verträglichkeit verschiedener Dosierungen von EGCG bei hormonrezeptor-negativem Brustkrebs überprüft [1039]. Dazu wurde in dieser Dosis-eskalierenden-Studie zunächst einigen Teilnehmern 400mg EGCG (in Form von Polyphenon-E-Kapseln) zweimal täglich verabreicht. Sobald jemand über eine starke Nebenwirkung (Grad II nach CTCAE) berichtet hat, wurde erneut

geschaut und berechnet, wie wahrscheinlich es ist, dass auch der nächste solche Nebenwirkungen bekommt. Davon abhängig entschied sich, wie viel mg der nächste Teilnehmer erhält. Auf diese Art und Weise wurden stufenweise über einen langen Zeitraum mehrere Teilnehmer eingeschlossen. Letztendlich erhielten 16 Teilnehmer 400mg, 11 Teilnehmer 600mg und 3 Teilnehmer 800mg EGCG zweimal täglich für 6 Monate (insgesamt 30 Teilnehmer EGCG). Die Kontrollgruppe mit insgesamt 10 Teilnehmern erhielt ein passendes Placebo. Am Ende der Studie wurde aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen eine Dosis von 600mg EGCG zweimal täglich als maximal tolerierte Dosis definiert. Bei den dabei aufgetretenen fünf Dosis-limitierenden-Toxizitäten in den Polyphenon-Armen handelt es sich in Arm A (400mg EGCG zweimal täglich) um rektale Blutungen (Grad III, insgesamt 6.25%), in Arm B (600mg EGCG zweimal täglich) um Gewichtszunahme (Grad II), Verdauungsstörung (Grad III) und Schlafstörung (Grad III) (insgesamt 27%) und in Arm C (800mg EGCG zweimal täglich) um Transaminasenerhöhung (ALT, Grad III, insgesamt 33%). Insgesamt traten überwiegend Grad I Nebenwirkungen gastrointestinalen Ursprungs auf, dabei gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen. In der Studie von Nguyen et al. (2012) traten insgesamt eher gastrointestinale Nebenwirkungen Grad I oder II auf [1033]. In dem Placebo-Arm traten im Vergleich zum Polyphenon-Arm häufiger Kopfschmerzen, Fieber, Gliederschmerzen und Muskelschmerzen auf. Ob sich die Gruppen statistisch unterscheiden, wurde nicht untersucht. Auch wenn keine Nebenwirkungen in der Studie von Stendell-Hollis et al. (2010) berichtet wurden, haben vier Probanden aufgrund von Intoleranz beziehungsweise nicht Mögens des Tees (unklar welcher Arm) die Studie abgebrochen [1036]. In der Studie von Kessels et al. (2017) zur Behandlung des oberflächlichen Basalzellkarzinoms traten im Arm mit der Sinecatechin-Salbe signifikant häufiger Nebenwirkungen auf [1035]. Dazu zählen moderate bis ernsthafte Hautrötungen (T0: Baseline, T1: nach 3 Wochen, T2: nach 6 Wochen, T3: nach 8 Wochen; Sinecatechin-Arm: T1: 10%, T2: 12%, T3: 9%, Placebo-Arm: T1: 6%, T2: 2%, T3: 2%), Ödeme (Sinecatechin-Arm: T1: 2%, T2: 6%, T3: 3%, Placebo-Arm: T1: 0%, T2: 0%, T3: 0%), Erosionen (Sinecatechin-Arm: T1: 5%, T2: 7%, T3: 4%, Placebo-Arm: T1: 1%, T2: 0%, T3: 0%), Verkrustungen (Sinecatechin-Arm: T1: 3%, T2: 10%, T3: 6%, Placebo-Arm: T1: 2%, T2: 0%, T3: 0%) und Juckreiz (Sinecatechin-Arm: T1: 10%, T2: 13%, T3: 12%, Placebo-Arm: T1: 3%, T2: 0%, T3: 1%).

In den drei weiteren systematischen Reviews von Bedrood et al. (2018) [1040], Fritz et al. (2013) [1042] und Sarma et al. (2008) [1041] fanden sich insgesamt sowohl präklinisch, als auch in Fallberichten und vereinzelt klinischen Studien überwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen (wie Übelkeit und Erbrechen), Lebertoxizität und Nebenwirkungen, die das Nervensystem betreffen (Stimulation, wahrscheinlich durch das Koffein). In der Zusammenfassung von Bedrood et al. (2018) fanden sich in Tierversuchen vor allem Leberprobleme als akute und subakute Nebenwirkungen. Besonders ausgeprägt waren diese Nebenwirkungen und die gastrointestinales Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen), wenn die Einnahme des Präparates aus Grünem Tee nüchtern erfolgte [1040]. Außerdem zeigten präklinische Studien, dass Grüner Tee hemmende Effekte auf die intestinale Absorption und auf metabolisierende Enzyme hat. Deshalb ist bei der gleichzeitigen Gabe mit anderen Medikamenten, die von den Enzymen metabolisiert werden Vorsicht geboten und von der allgemeinen Nüchtereinnahme abzuraten. Allerdings gibt es insgesamt nur ungenügend Daten bezüglich der genauen Interaktionen. In der Übersicht von Fritz et al. (2013) fanden sich zwei klinische Studien an Patienten mit Lungenkrebs [1042]. Dabei wurden als Dosis-limitierende-Toxizitäten Grad III Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bluthochdruck, Obstipation und Tremor berichtet. Da eine ausreichende klinische Datenlage und Evidenz fehlen, wird empfohlen, Grüner-Tee-Extrakt nicht zusammen mit Bortezomib

einzunehmen, da präklinische Studien Interaktionen mit Chemotherapeutika zeigten. In der Zusammenfassung von Sarma et al. (2008) wurde Grüner-Tee-Extrakt vom Dietary Supplement Information Expert Committee (DSI EC) als Sicherheitsstufe Klasse 2 eingestuft [1041]. Des Weiteren wurde aufgrund der gesammelten Daten (unter anderem Lebertoxizität und häufigere Nebenwirkungen bei Nüchtereinnahme) die Empfehlung herausgegeben, dass Grüner-Tee-Extrakt zusammen mit Nahrung eingenommen werden soll und dass man einen Arzt aufsuchen soll, wenn man Symptome wie Bauchschmerzen, dunklen Urin oder einen Ikterus (Gelbsucht) bemerkt.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Epigallocatechingallat wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationsfassung

## 7.20.4 Lycopin

7.91	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>1a</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Lycopin auf die Senkung der Mortalität oder der krankheits- oder therapieassoziierten Morbidität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Lycopin bei diesen Patienten gegeben werden.	
	<a href="#">[398]</a> , <a href="#">[1043]</a> , <a href="#">[1044]</a> , <a href="#">[1045]</a> , <a href="#">[1046]</a> , <a href="#">[1047]</a> , <a href="#">[1048]</a> , <a href="#">[1049]</a>	
	Starker Konsens	

Lycopin wird zu den Nicht-Provitamin A Carotinoiden gezählt und kommt besonders in Tomatenprodukten vor. Es wird angenommen, dass Lycopin eine antioxidative Wirkung besitzt und es gilt als einer der effektivsten Radikalfänger. Des Weiteren soll Lycopin das Zellwachstum hemmen und die Apoptose, eine Form des programmierten Zelltods, unterstützen.

### Lycopin bei Prostatakrebs

In einem systematischen Review von Hackshaw-McGeagh et al. (2015) zu verschiedenen Interventionen der Prostatakrebsprävention und -behandlung wurde eine ausführliche Recherche auf sechs Datenbanken inkl. Handsuche durchgeführt [\[398\]](#). Die Recherche ist ausführlich dargestellt und schloss alle RCTs bis zum Juli 2014 mit ein. Alle eingeschlossenen Studien wurden mit dem standardisiertem Cochrane-RoB Instrument bewertet und die Bewertung in die Diskussion der Ergebnisse einbezogen. Insgesamt wurden 52 Studien gefunden, darunter drei RCTs zu einer reinen Lycopin-Gabe bei Patienten mit einem Prostatakrebs in verschiedenen Stadien und drei RCTs, in denen Lycopin zusammen mit anderen Substanzen als Multipräparat verabreicht wurde. Alle drei Studien zur reinen Lycopin-Gabe haben eine oder mehrere Lycopin-Gruppen (mit verschiedenen Dosen von 2 mg bis 45 mg) mit einer Kontrollgruppe, die nichts bekommen hat, in Hinblick auf die Entwicklung der PSA-Werte, Anzahl der Knochenmetastasen, Uroflowmetrie und Mortalität [\[1043\]](#), hinsichtlich der PSA-Entwicklung und des Gleason-Scores [\[1045\]](#) und hinsichtlich der PSA-Entwicklung allein [\[1046\]](#) verglichen. Keine der Studien war placebokontrolliert. Alle drei Studien haben laut Autoren ein sehr hohes Verzerrungsrisiko (Unklarheiten über die verdeckte Zuordnung der Teilnehmer zu den Gruppen, keine Verblindung, selektives Berichten von Ergebnissen) und/oder gravierende methodische Mängel (keine Vergleichbarkeit der Gruppen, keine Angaben zu den Studienabbruchern). Die Autoren des systematischen Reviews schließen, dass auf Grundlage dieser Evidenz keine Aussage über die Wirksamkeit einer Lycopin-Gabe auf die Tumorentwicklung getroffen werden kann [\[398\]](#).

In einer weiteren RCT wurden drei Gruppen von jeweils 21-26 Patienten mit einer geringen Belastung für ein Prostatakrebs verglichen, welche alle in einem Active Surveillance Programm waren [\[1044\]](#). Die Einteilung in die Gruppen war doppelt verblindet. Die Patienten haben drei Monate lang zwei Mal täglich eine Lycopin-Tablette (15mg), eine Fischöl-Tablette oder ein Placebo bekommen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung der PSA-Werte zwischen den Gruppen gefunden werden, weder vor noch nach der Intervention (Mittelwertsdifferenz Prä-

Postintervention: Arm A: 0.53 ng/ml, Arm B: 0.20 ng/ml, Arm C: -0.46 ng/ml,  $p(AC) = 0.26$ ,  $p(BC) = 0.39$ ). Allerdings war die Stichprobe insgesamt sehr klein, was die statistische Berechnung unzuverlässig macht. Darüber hinaus hat die Studie andere methodische Mängel: neun Prozent der Teilnehmer haben nach der Gruppenzuteilung ihre Teilnahme zurückgezogen. Es ist nicht klar, ob dies etwas mit dem (negativen) Effekt der Intervention zu tun haben könnte.

In der gut durchgeführten RCT von Paur et al. (2017) wurden 86 Prostatakrebspatienten ohne Metastasen jeweils drei Wochen vor der geplanten Prostataentfernung oder Radiotherapie zufällig in eine von drei Gruppen eingeteilt [1048]. Die erste Gruppe sollte täglich eine Mindestmenge von Tomatenprodukten zu sich nehmen, um 30 mg Lycopin aufzunehmen, die zweite Gruppe erhielt noch zusätzlich eine Tasse Grün- und Schwarztee, 330ml Granatapfel- und Traubensaft, 200mg Sojaisoflavone, 200µg 1-Selenemethionin und 3.13g n-3 Fettsäuren täglich und die dritte Gruppe sollte ihre normalen Essgewohnheiten beibehalten. Die Compliance wurde überprüft und war in beiden Gruppen sehr hoch (Arm A= 99%, Arm B= 96-99%). Weder Teilnehmer noch Studienleiter waren verblindet. Nur die Datenerhebung erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit. Allerdings wurden verschiedene objektive Parameter wie Blutwerte und das prostataspezifische Antigen (PSA) erhoben. Die Gruppen waren vor Beginn dieser Ernährungsumstellung in allen relevanten Parametern vergleichbar. Kurz vor der OP/Radiotherapie, also nach drei Wochen, wurden die PSA-Werte erneut erhoben. Obwohl gezeigt werden konnte, dass sich die Lycopin-Werte im Blut bei den beiden Gruppen, die eine Ernährungsumstellung vorgenommen haben, ungefähr verdoppelt hatten, während sie in der dritten Gruppe gleich blieben (Veränderungen im Median von T0 zu T1 (Range): Arm A: 0.25 (-0.12, 0.68), Arm B: 0.32 (-0.29, 0.75), Arm C: -0.02 (-0.15, 0.53),  $p(ABC) < 0.001$ ,  $p(AB) < 0.05$ ,  $p(BC) < 0.05$ ), konnten keine Unterschiede in der PSA-Entwicklung zwischen den Gruppen gezeigt werden (Veränderungen im Median von T0 zu T1 (Range): Arm A: 0.00 (-3.30, 2,40), Arm B: 0.14 (-12.40, 4.80), Arm C: 0.41 (-8.53, 4.0),  $p = 0.416$ ). Aus den Ergebnissen einer post-hoc Analyse lässt sich aber vermuten, dass bestimmte Patienten von der Ernährungsumstellung womöglich doch profitiert hatten. Bei Patienten im mittleren Risikobereich (basierend auf einer Risikoklassifizierung nach der Operation) und Patienten, die einen besonders starken Lycopin-Anstieg im Blut hatten, sank der PSA-Wert. Diese Entwicklung war im ersten Arm der reinen Lycopin-Gabe signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe, allerdings nicht im zweiten Arm der Lycopin-Plus-Gabe (Arm A: -0.23 (-1.12, 1.90), Arm B: 0.28 (-0.78, 1.20), Arm C: 0.45 (-0.26, 2.24),  $p(AC) = 0.016$ ,  $p(BC) = 0.094$ ). Da diese Ergebnisse erst in nachträglichen Analysen gefunden wurden, müssen sie zunächst repliziert werden, bevor sie statistische Gültigkeit erlangen.

Insgesamt ist die Datenlage zur Behandlung des Prostatakrebses mit einer Lycopin-Gabe bei einer Population von Patienten mit Krebs kaum aussagekräftig. Die vorhandenen Studien weisen ein hohes Verzerrungsrisiko oder erhebliche methodische Mängel auf. Die Ergebnisse sind zudem heterogen. Die größte Studie mit einem geringen Verzerrungsrisiko und guter Methodik [1048] konnte trotz eines deutlichen Lycopin-Anstiegs im Serum keinen Unterschied in der Entwicklung des PSA-Werts vom Zeitpunkt vor der Intervention bis nach der Intervention zeigen. Gleichzeitig lieferte diese Studie einen Hinweis darauf, dass Patienten unter bestimmten Bedingungen von einer Lycopin-Gabe profitieren könnten, nämlich bei einer sehr guten Lycopin Aufnahme im Serum und einer Erkrankung im mittleren Risikobereich. Gleichzeitig könnten diese Ergebnisse von begleitenden Nahrungsmitteln abhängig sein. Darüber hinaus sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass die diagnostische Bedeutung des PSA-

Werts und dessen Entwicklung sehr unterschiedlich ist, je nachdem ob es sich um die Früherkennung eines Prostatakrebses handelt, um die Aktive Überwachung (active surveillance) oder um die Diagnostik eines Rezidivs. Bei Letzterem ist auch die erfolgte Therapie von Bedeutung. Für nähere Information wird auf die „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ verwiesen [1050].

#### Lycopin bei high-grade Gliom

Bezüglich der Wirkung von Lycopin bei Patienten mit einem high-grade Gliom gibt es eine sehr knapp beschriebene RCT, in der 50 Patienten nach der OP sechs Wochen lang mit einer Radiotherapie und begleitender Chemotherapie behandelt wurden und zusätzlich täglich 8 mg Lycopin oder einen Placebo zu sich nehmen sollten [1049]. Die Entwicklung des Glioms wurde nach den sechs Wochen der Intervention mit MRT, SPECT und den McDonald Kriterien überprüft und in die folgenden vier Gruppen einer Ansprechrates eingeteilt: complete response (CR), partial response (PR), progressive disease (PD), stable disease (SD). Tendenziell sprachen mehr Patienten in der Lycopin-Gruppe auf die Behandlung an, diese Ergebnisse waren aber nicht signifikant (Anzahl Patienten CR/PR/PD/SD/NA: Arm A: 10/10/3/1/1, Arm B: 5/6/8/1/5,  $p = 0.100$ ). Zudem wurde das progressionsfreie Überleben ermittelt. Auch hier zeigten sich tendenziell positive, aber nicht signifikante Ergebnisse (Mittelwert der Wochen mit PFS: Arm A: 40.83, Arm B: 26.74,  $p = 0.089$ ). Da zu Beginn der Studie keine Poweranalyse durchgeführt wurde, lässt sich nicht sagen, ob das Ausbleiben der Signifikanz an der kleinen Stichprobengröße oder an einem tatsächlich fehlenden Effekt liegt. Aus dieser Studie lassen sich keine Aussagen über die Wirksamkeit einer Lycopin-Gabe beim high-grade Gliom ableiten.

#### Lycopin zur Prävention von Nierenschädigungen

Der Effekt einer Lycopin-Gabe zur Prävention von Nierenschädigungen durch eine Cisplatin-Chemotherapie wurde in einer RCT mit einer Stichprobe von 120 Patienten verschiedener Krebsentitäten untersucht [1047]. Alle Patienten erhielten neben der Chemotherapie auch eine Standardbehandlung zur Prävention von Nierenschädigungen mit Hydratation und Magnesiumsulfat. Die Patienten im Behandlungsarm erhielten zusätzlich vom ersten Tag vor der CTx bis zum dritten Tag nach der CTx alle 12 Stunden 25 mg Lycopin. Die Studie war doppelt verblindet, aber nicht placebo-kontrolliert. Zur Bestimmung der Nierentoxizität wurden Harnstoff, Serumkreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate zu Beginn der Studie, sieben Tage nach CTx und 21 Tage nach CTx erhoben. Es wurde eine ANOVA über die drei Zeitpunkte berechnet. Für die Werte des Harnstoffs wurde die Interaktion zwischen Zeit und Gruppe signifikant: Im Behandlungsarm verbesserten sich die Werte in der ersten Woche, stiegen dann aber fast aufs Ausgangsniveau wieder an. Im Kontrollarm stiegen die Werte hingegen direkt vom Ausgangsniveau weiter leicht an (Mittelwert des Harnstoffs in mg/dL (SD): Arm A T1: 29.29 (9.25), T2: 16.17 (8.97), T3: 26.82 (9.27), Arm B T1: 26.62 (9.80), T2: 25.55 (7.72), T3: 30.74 (11.65),  $p < 0.001$ ). Für die glomeruläre Filtrationsrate wurde der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppe ebenso signifikant: im Behandlungsarm blieben die Werte unverändert, während sie sich im Kontrollarm leicht verschlechterten (Mittelwert der glomeruläre Filtrationsrate cc/min (SD): Arm A T1: 66.67 (18.75), T2: 69.22 (20.28), T3: 67.14 (20.10), Arm B T1: 72.06 (17.39), T2: 71.92 (17.17), T3: 65.01 (20.77),  $p = 0.004$ ). Beide Interaktionseffekte sind allerdings in einer sehr geringen Größenordnung und klinisch nicht relevant. Hinsichtlich des Serumkreatinins gab es keine signifikant unterschiedliche Entwicklung zwischen den Gruppen (Mittelwert des Serumkreatinins



in mg/dL (SD): Arm A T1: 1.05 (0.23), T2: 1.12 (0.65), T3: 1.09 (0.42), Arm B T1: 1.00 (0.24), T2: 1.00 (0.22), T3: 1.17 (0.51),  $p = 0.131$ ). Ein direkter Gruppenvergleich wurde zu keinem Zeitpunkt für keinen der Endpunkte signifikant (Harnstoff: T1:  $p = 0.691$ , T2:  $p = 0.059$ ; Serumkreatinin: T1:  $p = 0.416$ , T2:  $p = 0.402$ ; glomeruläre Filtrationsrate: T1:  $p = 0.447$ , T2:  $p = 0.587$ ). Weiterhin ist anzumerken, dass keine Angaben zu Attrition und Drop-out gemacht wurden. Zudem geht aus der Studie nicht hervor, ob eine intent-to-treat-Analyse durchgeführt wurde. Insgesamt sprechen die Ergebnisse gegen einen Effekt. Allerdings wurde Lycopin auch nur während der CTx über vier Tage hinweg verabreicht und die Serumwerte von Lycopin wurden nicht erhoben. Auf Grundlage dieser schwachen Evidenz lassen sich keine Aussagen zu einer Lycopin-Gabe zur Prävention von Nierenschädigungen bei einer Cisplatin-Chemotherapie machen.

#### Nebenwirkungen von Lycopin

Zu den möglichen Nebenwirkungen einer Lycopin-Gabe bei Männern mit Prostatakrebs wurden in der de novo Recherche acht RCTs und über die Handsuche eine einarmige Studie gefunden. Die Stichproben der Studien sind mit 15 bis 69 Teilnehmern in den Behandlungsarmen durchweg sehr klein. Es wurden Dosierungen von täglich 4 bis 45 mg über einen Zeitraum von drei Wochen bis zu vier Monaten getestet. Nur in drei Studien wurden die Nebenwirkungen systematisch mit den CTCAE beurteilt. In zwei dieser Studien wurden keine Nebenwirkungen gefunden [1051], [1052]. In einer Studie wurden Nebenwirkungen berichtet, aber nachweislich kein Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe festgestellt [1046]. Die anderen Studien zeigen heterogene Ergebnisse. In drei Studien wurden nach Angabe keine Nebenwirkungen berichtet, in den anderen drei Studien wurden zwei bis zu 18 Fälle mit vorwiegend gastrointestinalen Beschwerden registriert, die einen vermutlichen Zusammenhang zu Lycopin haben können. Zu anderen Krebsentitäten wurden keine klinischen Studien gefunden, die die Nebenwirkungen untersucht haben.

In zwei RCTs, in denen Nebenwirkungen bei Prostatakrebs systematisch mit den CTCAE erfasst wurden, wurden die Ergebnisse leider sehr knapp dargestellt. In der Studie von Datta et al. (2013) wurde an einer kleinen Stichprobe von 20 Männern die Verträglichkeit der täglichen Einnahme von 118 ml, 237 ml oder 355 ml Tomatensaft (ca. 8 mg, 16 mg, 24 mg Lycopin) während der Radiotherapie überprüft [1051]. Die Lycopin-Werte im Serum stiegen nachweislich in den Gruppen, die 237 oder 355 ml Tomatensaft zu sich genommen hatten. Nach Angabe wurden keine gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet. Wie lange die Studie durchgeführt wurde und ob auch andere Symptome erhoben wurden, bleibt offen. In der RCT von Grainger et al. (2008) nahmen 41 Männer mit rezidivierendem asymptomatischem Prostatakrebs vier Wochen täglich mindestens 25 mg Lycopin oder 40 g Sojaprotein [1052]. Danach nahmen alle Teilnehmer für vier weitere Wochen sowohl Soja als auch Lycopin. Drei Patienten hätten über Verstopfung (Grad I) geklagt während sie das Sojaprotein konsumierten und ein Patient habe ein Aufflammen der Gicht angezeigt (Grad I) obwohl der Studienarzt keine körperliche oder labortechnische Bestätigung der Diagnose habe finden können. Mit einer labortechnischen und klinischen Ermittlung der Toxizität, einschließlich der Nieren- und Leberenzyme, anderen Blutchemikalien, kompletten Blutbildern und Vitalzeichen, seien keine weiteren signifikanten Veränderungen über die Studienzeit gefunden worden.

Bei Kumar et al. (2008) findet sich ebenso eine ausführlichere Darstellung [1046]. Es wurden alle Nebenwirkungen systematisch erfasst und nach den CTCAE bewertet, unabhängig davon, ob ein Bezug zur Lycopin-Gabe vermutet wurde oder nicht. Jeweils



10-14 Teilnehmer nahmen über einen Zeitraum von durchschnittlich 30 Tagen 0, 15, 30 oder 45 mg Lycopin ein. Die berichteten Nebenwirkungen (alle Grad 1) umfassten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Geschmacksveränderungen, die von zwei Probanden (45 mg) berichtet wurden, sowie metabolische/ Laborveränderungen bei Serumglukose, Gesamtproteinen oder Albumin, ALT, Zunahme von Natrium, Hyperphosphatämie und Hyper- und Hypokalzämie. Dabei ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Art der Symptome ( $p = 0.43$ ), der Schweregrade ( $p = 0.21$ ), der vermutlichen Gründe ( $p = 0.38$ ) oder der Vorhersehbarkeit nach Einschätzung der behandelnden Ärzte ( $p = 0.12$ ).

Drei weitere Studien fanden keine Nebenwirkungen: Bei Kucuk et al. (2001), einer Phase-II RCT mit insgesamt 26 Patienten (Interventionsarm:  $n=15$ , Kontrollarm:  $n=11$ ), die über drei Wochen täglich 30 mg Lycopin zu sich nahmen und am Ende der Studie einer vollständigen körperlichen Untersuchung und einer Laboruntersuchung, einschließlich eines vollständigen Blutbildes und Chemieprofils, unterzogen worden, wurden keine möglichen Nebenwirkungen gefunden [1045]. In der RCT von Ansari and Gupta (2003) nahmen 27 Prostatakrebs-Patienten im Behandlungsarm täglich 4 mg Lycopin über einen unbestimmten Zeitraum [1043]. Laut Autoren hätten alle Teilnehmer das Lycopin gut vertragen. Das gleiche gilt für die dritte Studie [1048], die oben bereits näher beschrieben wurde. Hier hatten 56 Teilnehmer in den Behandlungsarmen entweder Lycopin alleine oder Lycopin zusammen mit anderen Nahrungsmitteln wie grünem Tee über einen Zeitraum von drei Wochen eingenommen.

In zwei Studien wurden Nebenwirkungen gefunden: In der ersten Studie mit 22 Patienten im Behandlungsarm, die über 12 Wochen täglich 30 mg Lycopin einnahmen, wurden drei Fälle mit Nebenwirkungen registriert, die einen möglichen Zusammenhang zu Lycopin haben könnten: zwei Fälle mit Verdauungsstörungen, ein Fall mit Migränekopfschmerzen [1044]. In der zweiten Studie bekamen 69 Patienten mit Verdacht auf Prostatakrebs ab dem 21. Tag vor der Biopsie täglich 30 mg Lycopin. Zwei Fälle von gastrointestinalen Beschwerden seien berichtet worden. Die betreffenden Personen hätten die Studie abgebrochen [1053]. Zuletzt sei auf eine einarmige Studie verwiesen, in der 46 Männer mit asymptomatischen androgenunabhängigem Prostatakrebs über vier Monate täglich 30 mg Lycopin über ein Ergänzungsmittel auf Tomatenbasis zu sich nahmen [1054]. Nach Angabe wurden alle Symptome erfasst, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zu Lycopin vermutet wurde. Ein Patient erlitt eine Hypotonie IV Grades und starb an hämorrhagischem Fieber. Nach Einschätzung des behandelnden Onkologen habe dieses Ereignis nicht in direktem Zusammenhang mit der Lycopin-Gabe gestanden. Weitere Vorfälle, jeweils mit dem Schweregrad IV, waren Diarrhoe, Anämie und Prostata-Blutung. Weniger schwerwiegende Symptome, die womöglich auf Lycopin zurückzuführen seien, waren Diarrhoe (18 Fälle), Übelkeit (12 Fälle), Bauchschmerzen (8 Fälle), Blähungen (4 Fälle), Erbrechen (4 Fälle), Anorexie (1 Fall) und Dyspepsie (1 Fall). 59 % der Männer gaben in einem Fragebogen an, dass sie weniger Nebenwirkungen erwartet hätten. Die Autoren schlussfolgerten, dass Lycopin nicht harmlos sei und bei einem bemerkenswerten Anteil der Teilnehmer gastrointestinale Beschwerden verursacht habe.

#### Schlussfolgerung

Weitere Studien zur Wirkung von Lycopin haben gezeigt, dass die Resorption sehr wahrscheinlich von begleitenden Nahrungsmitteln abhängig ist. In einer Studie von Borel et al. (2016) sank die Serumkonzentration von Lycopin um 83%, wenn die gesunden Teilnehmer der Studie ( $n = 10$ , Cross-over Design) zu 19 mg Lycopin auch gleichzeitig 500 mg Kalzium zu sich nahmen [1055]. Zudem wird der Spiegel von

Lycopin vermutlich von einer Kombination von Genen beeinflusst. In einer anderen Studie konnten Borel et al. (2015) in multivariaten statistischen Analysen an einer Stichprobe von 33 gesunden Männern 28 Einzelnukleotid-Polymorphismen in 16 Genen ausfindig machen, die einen deutlichen Zusammenhang zum Lycopin-Stoffwechsel aufwiesen [1056]. Eine weitere genetische Beeinflussung der Wirkung von Lycopin wurde in einer Fall-Kontroll-Studie von van Gils et al. (2002) beschrieben: Hier war eine geringe Lycopin-Einnahme nur in Kombination mit einer Schwäche des DNA-Reparatursystems, nämlich der Basenexzisionsreparatur (BER), mit einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs assoziiert [1057].

Zukünftige Studien sollten bei einer Lycopin-Gabe also auch den Serumspiegel erheben und ggf. sogar interindividuelle Unterschiede im Stoffwechsel mitberücksichtigen, wenn sie die Wirkung von Lycopin beurteilen wollen.

#### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Lycopin wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

### 7.20.5 Resveratrol

7.92	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence <b>5</b>	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Resveratrol auf die Senkung der Mortalität oder der krankheitsassoziierten oder therapieassoziierten Morbidität, sowie zur Verbesserung von Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Resveratrol bei diesen Patienten gegeben werden.	
	Konsens	

Resveratrol ist ein Stilben-Derivat, was man insbesondere in Beeren, Erdnüssen, Weintrauben und Wein findet. Resveratrol hat antiinflammatorische Eigenschaften, hemmt die Cyclooxygenase 2 und beeinflusst die Blutgerinnung. Außerdem ist es ein Antioxidans und kann im Labor das Wachstum von Tumorzellen vermindern sowie die Apoptose von Tumorzellen fördern. Dem widersprechend besteht allerdings der Verdacht, dass Resveratrol das Wachstum von Tumoren fördert, da es zur Gruppe der Phytoöstrogene gehört.

In der de novo Recherche wurde nur eine randomisiert kontrollierte Studie gefunden, in der eine Resveratrolgabe an Krebspatienten erfolgt ist [1058]. Allerdings wurden keine patientenrelevanten Daten erhoben, außer der Erhebung von Nebenwirkungen nach einem standardisierten Verfahren (s.u.). Darüber hinaus wurden sechs Reviews mit einem systematischen Suchansatz zu Resveratrol bei Krebs gefunden [1059], [1060], [1061], [1062], [1063], [1064]. Eine Arbeit bezog sich allein auf Analkrebs [1063], und eine andere auf die Behandlung von Hörverlust bei einer Cisplatin-Gabe [1060]. Die anderen vier hatten keine Einschränkungen auf Krebsentitäten oder Outcomes und suchten Studien zu Resveratrol entweder direkt [1062], [1064], oder indirekt über die Suche nach Studien mit Pflanzen- und Zusatzstoffen in der Krebsbehandlung [1059], [1061]. Keine der Arbeiten fand randomisiert kontrollierte Studien zu einer Resveratrolgabe an Krebspatienten, die die Morbidität oder Mortalität untersucht haben. Darüber hinaus wurden dazu auch keine nicht-randomisierten oder nicht-kontrollierten Studien, also keinerlei klinische Studien gefunden.

Die Frage nach der Toxizität von Resveratrol wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit erörtert [1064], die allerdings nur eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie an Krebspatienten und sonst vier Studien an gesunden Probanden und Tierversuche aufführt. Aufgrund der Tierversuche sei Resveratrol im Allgemeinen gut verträglich. In der ersten Studie mit acht gesunden Probanden, die acht Tage lang zweimal täglich 2000 mg Resveratrol eingenommen hätten, hätten sechs Probanden leichte episodische Diarrhoe und lockeren Stuhl gehabt, typischerweise zu Beginn der achttägigen Behandlungsperiode. Einer der Probanden habe einen vorübergehenden Hautausschlag und Kopfschmerzen entwickelt [1065]. In einer anderen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie sei jeweils zwei gesunden Freiwilligen sechsmal täglich 25, 50, 100 oder 150 mg Resveratrol verabreicht worden. Die Gabe erfolgte zwei Tage lang. Die Nebenwirkungen seien „mild“ und „in allen Gruppen ähnlich“ gewesen. Trotz der hohen Dosierungen und des kurzen Dosierungsintervalls sei es aber zu relativ niedrigen Plasmakonzentrationen von Resveratrol gekommen

[1066]. Die Exposition mit bis zu 270 mg Resveratrol habe in einer weiteren Studie an 19 Teilnehmern mit Übergewicht und leicht erhöhtem Blutdruck keine Beschwerden verursacht [1067]. In einer weiteren Arbeit seien zwei weitere Studien beschrieben worden, allerdings ohne experimentelle Details vorzulegen [1068]: Nach einer 28-tägigen Exposition mit 2,5 g oder 5 g Resveratrol seien Nebenwirkungen aufgetreten, die „im Allgemeinen milder Natur und reversibel“ waren. Zuletzt wird auf eine einarmige Studie an 20 Patienten mit Kolonkarzinom verwiesen [1069]. Die Teilnehmer hätten acht Tage lang vor einer chirurgischen Resektion täglich 0,5 oder 1,0 g Resveratrol erhalten und keine Nebenwirkungen bekommen. Die Autoren des systematischen Reviews fassen zusammen, dass keine validen Daten zur Toxizität bei einer dauerhaften Einnahme von Resveratrol bei Menschen vorliegen [1064]. Hinsichtlich Kurzzeit- oder Akutstudien wurden einmal häufige gastrointestinale Beschwerden/Durchfall bei hohen Dosen (2,5 g oder 5 g pro Tag) beobachtet und sonst nur geringfügige und inkonsistente Nebenwirkungen.

In der de novo Recherche wurde eine weitere Studie gefunden, welche die Nebenwirkungen von Resveratrol untersuchte [1058]. Die neun Teilnehmer dieser randomisiert kontrollierten Studie hatten ein kolorektales Karzinom im Endstadium mit Lebermetastasen und einer Lebenserwartung von weniger als drei Monaten. Sechs Patienten waren im Behandlungsarm, drei im Kontrollarm. Die Patienten haben 14 Tage vor der operativen Entfernung der Lebermetastasen einmal am Tag eine Resveratrol-Lösung (5,0 g) oder ein passendes Placebo bekommen. Die Nebenwirkungen wurden mittels der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria durch eine tägliche Tagebuchführung erhoben. Die beiden Gruppen waren vor der Behandlung vergleichbar. In beiden Gruppen traten verschiedene Symptome auf, nämlich Magen-Darm-Beschwerden, v.a. Durchfall (vorzugsweise im Behandlungsarm A: fünf von sechs Patienten; Kontrollarm B: einer von drei Patienten), Schüttelfrost (Arm A: 1/6, Arm B: 0/3), Lethargie (nur in Arm B: 1/3), periphere Neuropathie (nur in Arm A: 1/6), Hauterkrankungen mit Ausschlag, Reizung, Gefäßveränderung oder Rötung (Arm A: 2/6, Arm: B 0/3). Der Schweregrad dieser Symptome war laut Angabe der Autoren „überwiegend mild“ ausgeprägt (Grad 1). Genauere Angaben zu den Schweregraden fehlen. Ein Patient brach die Studie wegen Durchfall ab. Die Gruppenzugehörigkeit dieses Patienten wird nicht genannt. Ein weiterer Patient starb nach der OP an einer Bauchfellentzündung und Leberversagen, was aber laut des Studienleiters nicht durch Resveratrol verursacht worden sei. Die Autoren schließen, dass eine 14-tägige Einnahme von Resveratrol (5,0 g) bei Darmkrebspatienten gut verträglich ist. Eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse ist wegen der kleinen Stichprobengröße nicht möglich. Allerdings weisen sie ebenso auf die Möglichkeit von gastrointestinalen Beschwerden, v.a. Durchfall, bei hohen Dosierungen von Resveratrol hin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es keinerlei klinische Studien gibt, die einen Einfluss einer Resveratrol-Gabe auf patientenrelevante Parameter untersucht haben. Die Toxizität wurde über Tierversuche und gesunde Probanden hinaus lediglich in einer sehr kleinen RCT (n = 6 im Behandlungsarm, Howells et al., 2011 [1058]) und einer einarmigen Studie (n = 20, Pawar et al., 2010 [1070]) jeweils an Patienten mit kolorektalem Karzinom überprüft. Hier zeigt sich die Möglichkeit von gastrointestinalen Beschwerden, v.a. Durchfall, bei hohen Dosierungen von Resveratrol (2,5 g oder 5 g pro Tag). Allerdings sind die Daten insgesamt inkonsistent. Valide Daten bezüglich einer dauerhaften Einnahme von Resveratrol bei Menschen liegen nicht vor.

### Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Resveratrol wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationssfassung

## 8 Forschungsfragen

Im Rahmen der Erstellung dieser Aktualisierung wurden von den Arbeitsgruppen Themen mit besonderem Forschungsbedarf herausgestellt. Basierend auf dem PICO-Schema wurden detaillierte Fragestellungen herausgearbeitet. Eine Übersicht dieser Forschungsfragen findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

**Tabelle 18: Übersicht Forschungsfragen**

	Patient(in)	Intervention (diagn./therapeutisch)	Vergleichsintervention	Outcome	Studiendesign/ggf. Mindestnachbeobachtungszeit
1	<p>Klinische Frage: Wie ist der Stellenwert der Therapieoptionen zur Verbesserung der Lebensqualität nach gynäkologischen Krebserkrankungen?</p> <p>Schlüsselfrage: Ist bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder einer gynäkologischen Krebserkrankung die Durchführung von Mindfulness Based Reduction wirksamer als Homöopathie hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität?</p>				
	Patientinnen mit Mammakarzinom  Endometrium-/ Vulva-/ Zervix-/ Ovarialkarzinom	Mindfulness Based Stress Reduction	Homöopathie	Lebensqualität	
2	<p>Klinische Frage: Welche Methode ist hinsichtlich der langfristigen Reduktion eines postoperativen Lymphödems am effektivsten?</p> <p>Schlüsselfrage: Ist Schwimmen hinsichtlich der Reduktion von Lymphödemem gleichwertig mit der Lymphdrainage bei Patientinnen mit erfolgter pelviner oder paraaortaler Lymphonodektomie?</p>				
	Patientinnen mit pelviner/ paraaortaler Lymphonodektomie	Sport (Schwimmen)	Lymphdrainage	Lymphödem der Beine	
3	Prostata-CA (I-III) post Diagnostik (≤ 1 Jahr)	Achtsamkeitstraining (z.B. MBSR) 8-wöchiges Gruppenprogramm	Routineversorgung (TAU)  + aktive Kontrollgruppe: z.B. Walking, Achtsamkeitsbu	Motivation; Distress; Ängstlichkeit und Achtsamkeit; QoL; Rezidiv;	Prä-Post Intervention, post 3, 12 Monate

	Patient(in)	Intervention (diagn./therapeutisch)	Vergleichsintervention	Outcome	Studiendesign/ggf. Mindestnachbeobachtungszeit
			ch, Schulung etc.	Posttraumatisches Wachstum	
4	PatientInnen mit Krebserkrankungen	Vielversprechende* MBM-Therapien zur supportiven Therapie in der Begleitbehandlung unter onkologischer Therapie	Je nach Intervention: therapeutischer Standard resp. Placebo resp. keine Intervention	Beschwerden im Zusammenhang mit der Erkrankung und/oder der antitumoralen Therapie	RCT (wenn möglich)
5	Pat. mit Mamma-Ca, 18-85 J., neoadjuvante Chemotherapie	Mistelpräparat als s.c. Injektion begleitend zur neoadjuvanten Chemotherapie	Placebopräparat als s.c.-Injektion begleitend zur neoadjuvanten Chemotherapie	Lebensqualität und Fatigue unter der neoadjuvanten CHT orientierende Untersuchung des Therapieansprechens im Verlauf anhand des Biopsats und des Tumorresektats in der Histologie	RCT (soweit ein lektinärmeres Mistelpräparat Verwendung finden würde, als Doppelblindstudie)
6	Patienten mit Krebserkrankungen	Vielversprechende* Phytotherapeutika zur supportiven Therapie in der Begleitbehandlung unter onkologischer Therapie	Je nach Intervention: therapeutischer Standard resp. Placebo resp. keine Intervention	Beschwerden im Zusammenhang mit der Erkrankung und/oder der antitumoralen Therapie	RCTs (wenn möglich)



## 9 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 vorgegeben 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.

Aus diesen Gründen konnten basierend auf dieser Leitlinie keine Qualitätsindikatoren abgeleitet werden.

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.

In der Aktualisierung dieser Leitlinie wurde im Anschluss an die formalen Konsensuskonferenzen im Februar und März 2023 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.

Genaue Informationen zum Ablauf der Erstellung können im Leitlinienreport der Leitlinie unter 5. Ableitung der Qualitätsindikatoren eingesehen werden.

Der erstellte Fragebogen, sowie die Handouts finden sich im Anhang.

## 10 Änderungen im Rahmen der Aktualisierung 2021/2011

**Tabelle 19: Änderungen in Empfehlungen und Statements in der Aktualisierung**

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
4.2	4.2	modifiziert 2023
Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei onkologischen Patienten während Radiotherapie vor. Akupunktur kann nicht zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen während Radiotherapie erwogen werden.	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei onkologischen Patienten während Radiotherapie vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Akupunktur zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen während Radiotherapie bei Patienten mit dieser Indikation gegeben werden.	
4.26	4.28	modifiziert 2023
Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von in Deutschland registrierten homöopathischen Einzelmitteln alleine zur Mortalität und krankheits- und therapieassoziierten Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von in Deutschland registrierten homöopathischen Einzelmitteln alleine bei diesen Patienten gegeben werden.	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von in Deutschland registrierten homöopathischen Einzelmitteln (bewährte Indikation als auch individuelle Indikation) alleine zur Mortalität und krankheits- und therapieassoziierten Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von in Deutschland registrierten homöopathischen Einzelmitteln alleine bei diesen Patienten gegeben werden.	
7.2	7.7	modifiziert 2023
Es liegen heterogene Daten aus einem Review und einer RCT zur Wirksamkeit von Carnitin zur Reduktion von Fatigue bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin zur Reduktion von Fatigue gegeben werden. Anmerkung: Carnitin sollte nicht bei Patienten mit Polyneuropathie oder bei Einsatz einer Therapie, die eine Polyneuropathie induzieren kann, gegeben werden.	Es liegen widersprüchliche Daten aus einem Review mit Metaanalyse und zwei RCTs zur Wirksamkeit von Carnitin zur Reduktion von Fatigue bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin zur Reduktion von Fatigue gegeben werden.  Anmerkung: Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
7.3	7.8	modifiziert 2023
Es liegen Daten aus 3 RCTs zur Wirksamkeit von Carnitin zur Verbesserung der peripheren Neuropathie bei onkologischen Patienten vor. Carnitin soll nicht zur Verbesserung der peripheren taxaninduzierten Neuropathie bei diesen Patienten empfohlen werden.	Es liegen Daten aus 3 RCTs und einer Follow-up Studie zur Wirksamkeit von Carnitin zur Verbesserung der peripheren Neuropathie bei onkologischen Patienten vor. Carnitin soll nicht zur Verbesserung der peripheren taxaninduzierten Neuropathie bei diesen Patienten gegeben werden.	
	7.13	neu 2023
	Es liegen Daten aus einem RCT zur Wirksamkeit von Carnitin auf die Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nach Leberteilentfernung bei Patienten mit Leberzellkarzinom und Gallengangskarzinom vor. Carnitin kann präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nach Leberteilentfernung mit dem Ziel der Senkung der Komplikationsraten bei diesen Patienten erwogen werden.	
	7.14	neu 2023
	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Frage der Wirksamkeit von Carnitin auf die Ejektionsfraktion nach Anthracyclin-Chemotherapie bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Carnitin mit dem Ziel, die Ejektionsfraktion positiv zu beeinflussen bei diesen Patienten gegeben werden.	
7.13	7.15	modifiziert 2023
Es liegen Daten aus einer randomisiert kontrollierten Studie zur protektiven Wirkung von Natriumselenit auf radiotherapieassoziierte Nebenwirkungen bezüglich der oralen Mukosa bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren	Es liegen Daten aus zwei randomisiert kontrollierten Studie zur protektiven Wirkung von Natriumselenit/ Selenium auf radiotherapieassoziierte Nebenwirkungen bezüglich der oralen Mukosa bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren vor. Natriumselenit kann zur Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
mit Selendefizit vor. Natriumselenit kann zur Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen bei diesen Patienten erwogen werden.	bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren und Selendefizit erwogen werden.	
	7.29	neu 2023
	25-OH-Vitamin D Spiegelkontrollen sollten durchgeführt werden <![if !supportLists]><![endif]> zur Erfolgskontrolle nach Substitution eines nachgewiesenen Vitamin D Mangels <![if !supportLists]><![endif]> bei Substitution mit hohen Dosen (über 4.000 I.E. pro Tag) <![if !supportLists]><![endif]> und/ oder bei eingeschränkter Nierenfunktion.	
7.27	7.30	modifiziert 2023
Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Vitamin D auf Mortalität und Morbidität/Toxizität bei onkologischen Patienten und normalem Vitamin D Spiegel vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen Vitamin D Gabe über die Kompensation eines Mangels hinaus bei diesen Patienten gegeben werden.	Es liegen keine ausreichenden Daten aus SRs/RCTs zur Wirksamkeit von Vitamin D auf Mortalität, Morbidität/Toxizität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten ohne Spiegelmessungen vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen Vitamin D Gabe über die Kompensation eines Mangels hinaus bei diesen Patienten gegeben werden.	
	7.48	neu 2023
	Es liegen keine Daten aus RCTs zum Einsatz von Methadon mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Tumorthherapie zu verbessern vor. Jedoch liegen Daten aus mehreren systematischen Reviews, prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien, Fallserien und Fallberichten zu relevanten Neben- und Wechselwirkungen von Methadon (Obstipation, Ileus,	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	Herzrhythmusstörungen, Atemdepression, Bewusstseins Einschränkungen) vor.  Methadon soll aufgrund der mangelnden Daten zur Wirksamkeit und angesichts des erhöhten Neben- und Wechselwirkungsrisikos nicht mit dem Ziel der Steigerung der Wirksamkeit der Tumorthapie erwogen werden.	
	7.49	neu 2023
	Patienten sollten auf die mögliche absorbierende Wirkung von Zeolithen hingewiesen werden, die einem Wirkverlust von oralen oder dem enterohepatischen Kreislauf unterliegenden Medikamenten führen können.	
	7.50	neu 2023
	Es liegen nicht ausreichende Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Zeolith zur Verbesserung der peripheren Neuropathie, sowie hämatologischer Toxizität und Lebertoxizität unter Oxaliplatin Chemotherapie bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Zeolith zur Verbesserung der peripheren Neuropathie, sowie hämatologischer und Lebertoxizität bei diesen Patienten gegeben werden.	
7.52	7.59	modifiziert 2023
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Boswellia serrata bei Patienten mit Hirntumoren vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen Boswellia serrata auf die Behandlung zerebraler Ödeme bei Patienten mit Hirntumoren gegeben werden.	Es liegen Daten aus einer RCT zur Wirksamkeit von Boswellia serrata auf zerebrale Hirnödeme bei Patienten mit Hirntumoren unter Strahlentherapie vor. Boswellia serrata kann ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie mit dem Ziel der Verminderung des zerebralen Ödems bei Patienten mit Hirntumoren erwogen werden.	
7.63	7.68	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
Es liegen Daten aus 2 systematischen Reviews mit insgesamt 8 RCTs und 9 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 erwogen werden.	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 diesen Patienten angewendet werden.	modifiziert 2023
	7.72	neu 2023
	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Katzenkrallen auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Katzenkrallen bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
	7.76	neu 2023
	Es liegen Daten aus 2 RCTs zur Wirksamkeit von 9-Tetrahydrocannabinol (THC) allein bzw. THC und Cannabidiol (CBD) in Kombination auf Symptome von Anorexie/ Kachexie bei onkologischen Patienten vor. Die vorliegenden Daten belegen keine Überlegenheit gegenüber Placebo oder Megestrol Acetat in den untersuchten Dosierungen und Vorgehensweisen. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von THC bzw. THC:CBD bei diesen Patienten gegeben werden.	
	7.77	neu 2023
	Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von CBD und 1 RCT zur Wirksamkeit von THC auf Schmerz bei onkologischen Patienten unter Opioidbehandlung vor, welche keine Überlegenheit zu Placebo zeigt. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von THC oder CBD als	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	Einzelsubstanz bei onkologischen Patienten mit dieser Indikation gegeben werden.	
	7.78	neu 2023
	Es liegen Daten aus 5 RCTs (in 4 Publikationen) zur Wirksamkeit der kombinierten Einnahme von THC und CBD auf Schmerz bei onkologischen Patienten unter unzureichend wirksamer Opioidtherapie vor. Eine kombinierte Einnahme von THC und CBD zur Schmerzbehandlung kann ergänzend bei Patienten unter Standardtherapie erwogen werden.	
	7.79	neu 2023
	Es liegen Daten aus 1 RCT zur Wirksamkeit von THC auf Lebensqualität bei Kopf-Hals Tumorpatienten vor. Weitere 5 RCTs erhoben Lebensqualität als einen sekundären Endpunkt. Die Daten reichen für einen Beleg der Wirksamkeit von THC oder THC:CBD bei dieser Indikation nicht aus. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von THC oder THC:CBD bei onkologischen Patienten mit dieser Indikation gegeben werden.	
	7.80	neu 2023
	Es liegen Daten aus 1 aktuellen RCT und einer Meta-Analyse mit 5 Studien (4 vor 1995) zur Wirksamkeit von THC/CBD auf chemotherapie-induzierte Übelkeit/ Erbrechen bei onkologischen Patienten vor. THC/CBD kann bei Patienten mit nicht ausreichender Wirksamkeit der leitliniengerechten Antiemese in der Therapie von chemotherapie-induzierter Übelkeit/ Erbrechen erwogen werden.	
	7.81	neu 2023
	Es liegen keine Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Artemisia annua auf	



Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Artemisia annua bei onkologischen Patienten gegeben werden.	

Konsultationsfassung

## 11 Anhang

### 11.1 Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung an komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden bei Patienten

Der Fragebogen kann als Word-Dokument [hier](#) oder auf der Seite des Leitlinienprogramms Onkologie heruntergeladen werden:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>.

Konsultationssfassung

Sehr geehrte Patient\*innen,

Viele Patient\*innen machen sich Gedanken über begleitende Maßnahmen bei der Bewältigung ihrer Krebserkrankung. Hierzu gehören unter anderem Naturheilverfahren, Entspannungsverfahren, Heilpflanzen, körperliche Aktivität und ähnliches. Einige dieser Verfahren und Methoden können die Tumorthherapie unterstützen, einige können aber auch Nebenwirkungen haben und manche können durch Wechselwirkungen die Wirkung der Krebstherapie abschwächen.

Es ist uns deshalb wichtig, zu erfahren, ob Sie solche Verfahren und Methoden bereits anwenden oder daran Interesse haben.

Deshalb möchten wir Sie bitten, den folgenden Fragebogen auszufüllen.

**1. Allgemeine Angaben**

Datum:

Alter in Jahren:

Geschlecht:  m  w

**2. Welche Verfahren und Methoden nutzen Sie?**

Bitte ankreuzen, Mehrfachangabe von Substanzen/ Verfahren möglich.

Methoden und Verfahren	Das nutze ich aktuell:		
	Ja	Nein	
Vitamin A, C, E oder Betacarotin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Vitamin B1, B2, B6, B1 oder Folsäure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Vitamin D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
„Vitamin B17“/Aprikosenkerne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Carnitin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Zink	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Selen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Curcumin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Grüner Tee (Epigallocatechingallat)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Isoflavone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Lycopin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Resveratrol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Enzyme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Phytotherapeutika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
	Welches? ----- ----- ----- -----		
Mistel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Probiotika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Salbei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Kamille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Lavendel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
chinesische Kräuter / Tees	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Ayurvedische Heilpflanzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Klassische Naturheilverfahren (zB. Wärme-, Kälte-, Wasseranwendungen etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Ketogene Diäten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲

**Abbildung 1: Fragebogen strukturierte Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren (Seite 1)**

Methoden und Verfahren	Das nutze ich aktuell:		
vegane Ernährung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Fasten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Entgiftende Verfahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Anthroposophische Medizin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Massagen (unter Anderem Reflextherapie, Shiatsu/ Tuina)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Chirotherapie/Osteopathie, Cranio-Sacral Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Akupunktur/ Akupressur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Yoga / Tai Chi / Qi Gong	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Sport/ Bewegung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Hyperthermie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	▲
Handauflegen (zB. Reiki, Polarity Touch, Healing Touch, Therapeutic Touch)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Aromatherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Entspannungsverfahren (Meditation, Achtsamkeitsübungen, MBSR, Autogenes Training, Progressive Muskelrelaxation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●
Homöopathie, Schüssler Salze, Bachblüten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■
Kneipp-Therapien (Ordnungstherapie etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	●

Legende:

▲ ■ : Bitte sprechen Sie mit einem Arzt über die Einnahme/ die Durchführung.

● Es sind keine Wechselwirkungen mit Krebsbehandlungen bekannt.

Haben sie noch Anmerkungen?

-----

-----

-----

Wünschen Sie eine Beratung oder haben Sie Fragen zu einer oder mehrerer dieser komplementärmedizinischen Substanzen, Verfahren oder Methoden?

Ja

Nein

Abbildung 2: Fragebogen strukturierte Erfassung komplementärmedizinischer Verfahren (Seite 2)

## 11.2 Übersicht Empfehlungen zu komplementären Verfahren/ Methoden

### 11.2.1 Positiv-Empfehlungen

*\*Angstsymptome sind hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Angststörung (ICD F40) zu verstehen.*

*\*Depressivität ist hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Depression (ICD F32) zu verstehen*

**Tabelle 20: Akupressur**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Fatigue	Kann	Onkologische Patienten	
Schmerz	Kann	Patienten mit Tumorschmerzen	Intervention: Ohr-Akupressur
Übelkeit & Erbrechen (Chemo- oder Radiotherapie-induziert)	Kann	Onkologische Patienten	

**Tabelle 21: Akupunktur**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
(Gelenk-)Schmerz	Sollte	Brustkrebs-patientinnen	Schmerzen durch Aromataseinhibitoren
(Tumor-)Schmerz	Sollte	Onkologische Patienten	
Angst/ Ängstlichkeit*	Kann	Brustkrebs-patientinnen	nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Depressivität*	Kann	Brustkrebs-patientinnen	nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Ein- und Durchschlafstörungen	Kann	Onkologische Patienten	

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Fatigue	Kann	Onkologische Patienten	Endpunkt Cancer Related Fatigue
Ileus	Kann	Kolonkarzinompatienten	Endpunkt Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation
Kognitive Beeinträchtigung (subjektiv und objektiv)	Kann	Brustkrebspatientinnen	unter adjuvanter Chemotherapie
Lebensqualität (global und tumorspezifisch)	Kann	Onkologische Patienten	während und nach onkologischer Therapie
Menopausale Symptome	Kann	Onkologischen Patienten	Endpunkt Hitzewallungen
Schmerzen (neuropathisch)	Kann	Onkologische Patienten	Endpunkt Chemotherapie-induzierte periphere neuropathische Schmerzen
Schmerz (postoperativ)	Kann	Patienten nach Prostatektomie	Intervention: Elektroakupunktur
Schmerz (postoperativ)	Kann	Patienten während Hirntumoroperationen	Intervention: Elektroakupunktur
Übelkeit & Erbrechen	Kann	Patienten mit platinbasierter Chemotherapie	zusätzlich zur antiemetischen Therapie
Xerostomie (Vorbeugung)	Kann	Patienten mit Kopf-Hals Tumoren	während Radio-/ Chemotherapie
Xerostomie (subjektive Symptome)	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Radiotherapie

**Tabelle 22: Anthroposophische Komplexbehandlung**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Ein- und Durchschlafstörungen	Kann	Überlebende nach Brustkrebs	
Fatigue	Kann	Überlebende nach Brustkrebs	

**Tabelle 23: Boswellia serrata**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Verminderung zerebraler Ödeme	Kann	Patienten mit Hirntumoren	Ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie

**Tabelle 24: Cimicifuga racemosa**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Menopausale Symptome	Kann	Brustkrebspatientinnen	

**Tabelle 25: Cannabinoide**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Schmerz	Kann	Onkologische Patienten	Intervention: THC:CBD; bei unzureichend wirksamer Opioidtherapie
Übelkeit und Erbrechen (chemotherapie-induziert)	Kann	Onkologische Patienten	Intervention: THC/CBD; bei nicht ausreichend wirksamer Opioidtherapie



**Tabelle 26: Carnitin**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Senkung der Komplikationsraten	Kann	Patienten mit Leberzell- und Gallengangkarzinom	Präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausaufenthalts nach Leberteilentfernung

**Tabelle 27: Ginseng**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Fatigue	Kann	Onkologische Patienten	

**Tabelle 28: Homöopathie**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Lebensqualität	Kann	Onkologische Patienten	Intervention: Klassische Homöopathie

**Tabelle 29: Individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Fatigue	Kann	Brustkrebspatientinnen	während und nach der onkologischen Therapie
Lebensqualität (global und tumorspezifisch)	Kann	Brustkrebspatientinnen	während und nach der onkologischen Therapie
Schmerz	Kann	Brustkrebspatientinnen	während und nach der onkologischen Therapie

**Tabelle 30: Ingwer**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Übelkeit & Erbrechen (Chemotherapie-induziert)	Kann	onkologische Patienten	zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese

**Tabelle 31: Körperliche Aktivität und Sport**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Fatigue	Soll	Onkologische Patienten	
Lebensqualität	Soll	Onkologische Patienten	

**Tabelle 32: Meditation**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Angst/ Ängstlichkeit*	Kann	Brustkrebspatientinnen (1) & Patienten mit Leukämie (2)	während der Radiotherapie, sowie vor Mastektomie (1) & während der Chemotherapie (2)
Depressivität*	Kann	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie, in palliativmedizinischer Versorgung
Lebensqualität (global und tumorspezifisch)	Kann	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie, in palliativmedizinischer Versorgung
Stress (akut)	Kann	Onkologische Patienten	Intervention: achtsamkeitsbasierte Atemtechnik; während Chemo-/ Radiotherapie, in palliativmedizinischer Versorgung

**Tabelle 33: Mindfulness-based Stress Reduction**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Angst/ Ängstlichkeit*	Kann	Onkologische Patienten	während und nach adjuvanter Therapie
Depressivität*	Kann	Onkologische Patienten	während und nach adjuvanter Therapie

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Ein- und Durchschlafstörungen	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie
Fatigue	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie
Kognitive Beeinträchtigung (subjektiv und objektiv)	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie
Lebensqualität (global und tumorspezifisch)	Kann	Onkologische Patienten	
Menopausale Symptome	Kann	Patientinnen mit Brustkrebs oder anderen gynäkologischen Tumoren	nach adjuvanter Therapie
Stress(-rezeption)	Kann	Onkologische Patienten	während und nach adjuvanter Therapie

Tabelle 34: Mistel

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Lebensqualität	Kann	Patienten mit soliden Tumoren	Intervention: subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt ( <i>Viscum album L.</i> )

Tabelle 35: Selen (Natriumselenit)

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Mukosa der Darmschleimhaut (Diarrhö)	Kann	Patientinnen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs und Selendefizit	Intervention: Natriumselenit
Orale Mukositis	Kann	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Selendefizit	Intervention: Natriumselenit/Selenium

**Tabelle 36: Tai Chi/ Qigong**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Ein- und Durchschlafstörungen	Sollte	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Fatigue	Sollte	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Depressivität*	Kann	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Lebensqualität (global und tumorspezifisch)	Kann	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie

**Tabelle 37: Yoga**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Fatigue	Sollte	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Angst/ Ängstlichkeit*	Kann	Patienten mit Kolorektalkarzinom	nach Abschluss von adjuvanter Chemo-/ Radiotherapie
Depressivität*	Kann	Patienten mit Kolorektalkarzinom	nach Abschluss von adjuvanter Chemo-/ Radiotherapie
Ein- und Durchschlafstörungen	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Kognitive Beeinträchtigung	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie
Lebensqualität (global und krebsspezifisch)	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Menopausale Symptome	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie

**Tabelle 38: Zink**

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Mukositis (strahleninduziert)	Kann	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention der radiogenen Mukositis, Intervention: Zink-Supplementation

## 11.2.2 Negativ-Empfehlungen

**Tabelle 39: Soll nicht**

Intervention	Endpunkte	Patienten
Aloe Vera (Aloe Vera-haltige Cremes, Lotions oder Aloe Vera Gele)	Vorbeugung der Radiodermatitis	Onkologische Patienten
Carnitin	Periphere Polyneuropathie (taxaninduziert)	Onkologische Patienten
Isoflavone (Soja)	Menopausale Symptome	Patientinnen mit Brustkrebs
Vitamin C (oral)	Toxizität (chemotherapie-assoziiert)	Onkologische Patienten
Vitamin E und Beta-Carotin (Vitamin A)	Lebensqualität während Radiotherapie Verbesserung der Verträglichkeit der Radiotherapie	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren
Vitamin E	Menopausale Symptome (Hitzewallungen)	Brustkrebspatientinnen
Vitamin E	Mukositis	Kopf-Hals-Tumorpatienten unter Strahlentherapie
Vitamin E	Periphere Polyneuropathie (chemotherapieinduziert) Ototoxizität (cisplatininduziert)	Onkologische Patienten

Intervention	Endpunkte	Patienten
Vitamin E	Toxizität (chemotherapie-induziert)	Endpunkte genauer: Periphere Neuropathie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Candidiasis, Blutungen
Zink	Mukositis (chemotherapiebedingt, Prävention und Therapie)	Onkologische Patienten

Tabelle 40: Sollte nicht

Intervention	Endpunkt	Patienten
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Angst/ Ängstlichkeit* Depressivität* Fatigue Lebensqualität Schmerz Übelkeit	Onkologische Patienten
Guarana-Trockenextrakt	Lebensqualität/Fatigue (Patienten, die unter einer Chemotherapiebedingter Fatigue litten, hier wird Lebensqualität im Zusammenhang mit Fatigue betrachtet)	Onkologische Patienten
Ketogene Diät	Lebensqualität	Patientinnen mit Ovarial- oder Endometriumskarzinom (ohne Untergewicht)
Vitamin B12 und Folsäure (therapiebegleitend)	Lebensqualität Neutropenie	Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) mit normwertigen Vitamin B12/Folsäure-Spiegeln
Vitamin C und Vitamin E	Xerostomie (strahlentherapie-induziert)	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren
Vitamin E	Mukositis (chemotherapieinduziert, Prävention und Therapie)	onkologischen Patienten

## 11.3 Übersicht zu Krebsbedingten Symptomen und komplementären Verfahren und Methoden

### 11.3.1 Positiv-Empfehlungen

*\*Angstsymptome sind hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Angststörung (ICD F40) zu verstehen.*

*\*Depressivität ist hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Depression (ICD F32) zu verstehen.*

**Tabelle 41: Angst/Ängstlichkeit\***

Verfahren/Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Meditation	Kann	Brustkrebspatientinnen (1) & Patienten mit Leukämie (2)	(1) während der Radiotherapie, sowie vor Mastektomie und (2) während der Chemotherapie
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	Brustkrebspatientinnen	während und nach adjuvanter Therapie
Yoga	Kann	Patienten mit Kolorektalkarzinom	nach Abschluss von adjuvanter Chemo-/ Radiotherapie

**Tabelle 42: Depressivität\***

Verfahren/Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Meditation	Kann	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie, in palliativmedizinischer Versorgung



Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	Onkologische Patienten	während und nach adjuvanter Therapie
Tai Chi/ Qigong	Kann	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Yoga	Kann	Patienten mit Kolorektalkarzinom	nach Abschluss von adjuvanter Chemo-/ Radiotherapie

Tabelle 43: Ein- und Durchschlafstörungen

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Tai Chi/ Qigong	Sollte	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Onkologische Patienten	
Anthroposophische Komplexbehandlung	Kann	Überlebende nach Brustkrebs	
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie
Yoga	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie

Tabelle 44: Fatigue

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Tai Chi/ Qigong	Sollte	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Yoga	Sollte	Onkologische Patienten	während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Körperliche Aktivität und Sport	Soll	Onkologische Patienten	

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Onkologische Patienten	
Akupressur	Kann	Onkologische Patienten	
Anthroposo- phische Komplex- behandlung	Kann	Überlebende nach Brustkrebs	
individualisiert es, multimodales komplementär -medizinisches Therapieangeb ot	Kann	Brustkrebspatientinnen	während und nach Abschluss der onkologischen Therapie
Ginseng	Kann	Onkologische Patienten	
Mindfulness- based Stress Reduction	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie

**Tabelle 45: Ileus (Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation)**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Kolonkarzinompatienten	

**Tabelle 46: Kognitive Beeinträchtigung**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Brustkrebspatientinnen	unter adjuvanter Chemotherapie
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Therapie
Yoga	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie

**Tabelle 47: Lebensqualität**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Körperliche Aktivität und Sport	Soll	Onkologische Patienten	

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Onkologische Patienten	globale und tumorspezifische Lebensqualität während und nach onkologischer Therapie
Homöopathie	Kann	Onkologische Patienten	Intervention: Klassische Homöopathie
individualisiertes, multimodales komplementär-medizinisches	Kann	Brustkrebspatientinnen	während und nach Abschluss der onkologischen Therapie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Therapieangebot			
Meditation	Kann	Onkologische Patienten	globale und tumorspezifische Lebensqualität während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie, in palliativmedizinischer Versorgung
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	Onkologische Patienten	globale und tumorspezifische Lebensqualität
Mistel	Kann	Patienten mit soliden Tumoren	Intervention: subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt ( <i>Viscum album L.</i> )
Tai Chi/ Qigong	Kann	Onkologische Patienten	globale und tumorspezifische Lebensqualität während und nach onkologischer Therapie
Yoga	Kann	Brustkrebspatientinnen	globale und krebsspezifische Lebensqualität nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie

Tabelle 48: Menopausale Symptome

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Onkologischen Patienten	Menopausale Hitzewallungen
Cimicifuga racemosa	Kann	Brustkrebspatientinnen	
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	Patientinnen mit Brustkrebs oder anderen gynäkologischen Tumoren	nach adjuvanter Therapie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Yoga	Kann	Brustkrebspatientinnen	nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie

**Tabelle 49: Mukosa (Mukositis)**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Selen (Natrium- selenit/ Selenium)	Kann	Patienten mit Kopf-Hals Tumoren mit Selendefizit	Endpunkt Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen (orale Mukositis)
Selen (Natriumseleni t)	Kann	Patientinnen mit gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs mit Selendefizit	Endpunkt Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen (Diarrhö)
Zink (Supplementat ion)	Kann	Onkologische Patienten	Endpunkt Prävention radiogener Mukositis

**Tabelle 50: Schmerz**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Sollte	Brustkrebspatientinnen	Endpunkt Gelenkschmerzen durch Aromataseinhibitoren
Akupunktur	Sollte	Onkologische Patienten	Endpunkt Tumorschmerz

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupressur	Kann	Patienten mit Tumorschmerzen	Intervention: Ohr-Akupressur
Akupunktur	Kann	Onkologische Patienten	Endpunkt Chemotherapie- induzierte periphere neuropathische Schmerzen

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Patienten nach Prostatektomie	Postoperative Schmerz Intervention: Elektroakupunktur
Akupunktur	Kann	Patienten während Hirntumoroperationen	Postoperative Schmerz Intervention: Elektroakupunktur
Cannabinoide	Kann	Onkologische Patienten	bei unzureichend wirksamer Opioidtherapie Intervention: kombinierte Einnahme THC und CBD)
individualisiertes, multimodales komplementär-medizinisches Therapieangebot	Kann	Brustkrebspatientinnen	während und nach Abschluss der onkologischen Therapie

Tabelle 51: Senkung der Komplikationsraten

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Carnitin	Kann	Patienten mit Leberzell- und Gallengangkarzinom	Präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausaufenthalts nach Leberteilentfernung

Tabelle 52: Stress

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Meditation	Kann	Onkologische Patienten	Intervention: achtsamkeitsbasierte Atemtechnik Endpunkt akute Stressperzeption während der Chemotherapie, in palliativmedizinischer Versorgung

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	Onkologische Patienten	während und nach der onkologischen Therapie

Tabelle 53: Übelkeit &amp; Erbrechen

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupressur	Kann	Onkologische Patienten	Chemo- oder Radiotherapie-induziert
Akupunktur	Kann	Patienten mit platinbasierter Chemotherapie	zusätzlich zur antiemetischen Therapie
Cannabinoide	Kann	Onkologische Patienten	Chemotherapie-induziert, bei unzureichender Wirksamkeit der leitliniengerechten Antiemese Intervention: THC/CBD
Ingwer	Kann	onkologische Patienten	Chemotherapie-induziert, zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese

Tabelle 54: Xerostomie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Akupunktur	Kann	Patienten mit Kopf-Hals Tumoren	während Radio-/ Chemotherapie
Akupunktur	Kann	Onkologische Patienten	nach adjuvanter Radiotherapie

**Tabelle 55: Zerebrale Ödeme**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Boswellia serrata	Kann	Patienten mit Hirntumoren unter Strahlentherapie	ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie  Endpunkt: Verminderung zerebraler Ödeme

### 11.3.2 Negativ-Empfehlungen

**Tabelle 56: Angst/ Ängstlichkeit\***

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	Onkologische Patienten	

**Tabelle 57: Depressivität\***

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	Onkologische Patienten	

**Tabelle 58: Dermatitis**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Aloe Vera (Aloe Vera-haltige Cremes, Lotions oder Aloe Vera Gele)	Soll nicht	Onkologische Patienten	Vorbeugung der Radiodermatitis



**Tabelle 59: Fatigue**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	Onkologische Patienten	
Guarana-Trockenextrakt	Sollte nicht	Onkologische Patienten	Patienten, die unter Chemotherapiebedingter Fatigue litten; hier wird Lebensqualität im Zusammenhang mit Fatigue betrachtet

**Tabelle 60: Lebensqualität**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Vitamin E und Beta-Carotin (Vitamin A)	Soll nicht	Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	Onkologische Patienten	
Ketogene Diät	Sollte nicht	Patientinnen mit Ovarial- oder Endometriumkarzinom (ohne Untergewicht)	
Vitamin B12 und Folsäure	Sollte nicht	Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) mit normwertigen Vitamin B12/Folsäure-Spiegeln	während Chemotherapie

**Tabelle 61: Menopausale Symptome**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Isoflavone (Soja)	Soll nicht	Brustkrebspatientinnen	
Vitamin E	Soll nicht	Brustkrebspatientinnen	Endpunkt Hitzewallungen

**Tabelle 62: Mukositis**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Vitamin E	Sollte nicht	Onkologische Patienten	Chemotherapieinduzierte Mukositis

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Vitamin E	Soll nicht	Kopf-Halstumorpatienten	unter Strahlentherapie
Zink	Soll nicht	Onkologische Patienten	Chemotherapie-bedingte Mukositis

**Tabelle 63: Neutropenie**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Vitamin B12 und Folsäure	Sollte nicht	Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) mit normwertigen Vitamin B12/Folsäure-Spiegeln	Während Chemotherapie

**Tabelle 64: Ototoxizität**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Vitamin E	Soll nicht	Onkologische Patienten	chemotherapie-induziert

**Tabelle 65: Periphere Neuropathie**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Carnitin	Soll nicht	Onkologische Patienten	taxaninduziert
Vitamin E	Soll nicht	Onkologische Patienten	Endpunkt chemotherapieinduzierte periphere Polyneuropathie

**Tabelle 66: Schmerz**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Bioenergiefeld- Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	Onkologische Patienten	

**Tabelle 67: Toxizität**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Vitamin C (oral)	Soll nicht	Onkologische Patienten	chemotherapie-assoziiert
Vitamin E	Soll nicht	Onkologische Patienten	chemotherapie-assoziiert genauer: Periphere Neuropathie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Candidiasis, Blutungen
Vitamin E und Vitamin A (Beta-Carotin)	Soll nicht	Kopf-Hals-Tumorpatienten	Endpunkt Verträglichkeit der Radiotherapie

**Tabelle 68: Übelkeit und Erbrechen**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Bioenergiefeld- Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	Onkologische Patienten	

**Tabelle 69: Xerostomie**

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patienten	Kontext/Anmerkung
Kombination von Vitamin C und Vitamin E	Sollte nicht	Patienten mit Kopf-Hals- Tumoren	Strahlentherapie-induziert

## 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) .....	12
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder .....	16
Tabelle 3: Beteiligte Selbsthilfegruppen .....	17
Tabelle 4: Methodische Begleitung .....	17
Tabelle 5: Abkürzungsverzeichnis .....	18
Tabelle 6: Konsensusstärke .....	29
Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung .....	30
Tabelle 8: Studienergebnisse Vitamin D .....	296
Tabelle 9: Mistel und Mortalität (Overall Survival) .....	420
Tabelle 10: Mistel und progressionsfreies / krankheitsfreies Überleben (PFS/DFS).....	421
Tabelle 11: Misteltherapie und Tumoransprechen, -progression und -rezidive .....	422
Tabelle 12: Mistel und Lebensqualität .....	424
Tabelle 13: Übersicht zu Studien-Überschneidungen der eingeschlossenen Reviews.....	426
Tabelle 14: Mistelpräparat abnovaVISCUM .....	429
Tabelle 15: Mistelpräparat Helixor® .....	434
Tabelle 16: Mistelpräparat Lektinol® .....	439
Tabelle 17: Mistelpräparat ISCADOR.....	441
Tabelle 18: Übersicht Forschungsfragen.....	524
Tabelle 19: Änderungen in Empfehlungen und Statements in der Aktualisierung .....	527
Tabelle 20: Akupressur .....	537
Tabelle 21: Akupunktur .....	537
Tabelle 22: Anthroposophische Komplexbehandlung .....	539
Tabelle 23: Boswellia serrata .....	539
Tabelle 24: Cimicifuga racemosa .....	539
Tabelle 25: Cannabinoide .....	539
Tabelle 26: Carnitin .....	540
Tabelle 27: Ginseng.....	540
Tabelle 28: Homöopathie.....	540

Tabelle 29: Individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot.....	540
Tabelle 30: Ingwer.....	540
Tabelle 31: Körperliche Aktivität und Sport.....	541
Tabelle 32: Meditation.....	541
Tabelle 33: Mindfulness-based Stress Reduction.....	541
Tabelle 34: Mistel.....	542
Tabelle 35: Selen (Natriumselenit).....	542
Tabelle 36: Tai Chi/ Qigong.....	543
Tabelle 37: Yoga.....	543
Tabelle 38: Zink	544
Tabelle 39: Soll nicht.....	544
Tabelle 40: Sollte nicht.....	545
Tabelle 41: Angst/Ängstlichkeit*.....	546
Tabelle 42: Depressivität*.....	546
Tabelle 43: Ein- und Durchschlafstörungen.....	547
Tabelle 44: Fatigue.....	548
Tabelle 45: Ileus (Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation).....	549
Tabelle 46: Kognitive Beeinträchtigung.....	549
Tabelle 47: Lebensqualität.....	549
Tabelle 48: Menopausale Symptome.....	550
Tabelle 49: Mukosa (Mukositis).....	551
Tabelle 50: Schmerz.....	551
Tabelle 51: Senkung der Komplikationsraten.....	552
Tabelle 52: Stress.....	552
Tabelle 53: Übelkeit & Erbrechen.....	553
Tabelle 54: Xerostomie.....	553
Tabelle 55: Zerebrale Ödeme.....	554
Tabelle 56: Angst/ Ängstlichkeit*.....	554
Tabelle 57: Depressivität*.....	554

Tabelle 58: Dermatitis .....	554
Tabelle 59: Fatigue .....	555
Tabelle 60: Lebensqualität .....	555
Tabelle 61: Menopausale Symptome .....	556
Tabelle 62: Mukositis.....	556
Tabelle 63: Neutropenie .....	556
Tabelle 64: Ototoxizität.....	556
Tabelle 65: Periphere Neuropathie .....	557
Tabelle 66: Schmerz .....	557
Tabelle 67: Toxizität.....	557
Tabelle 68: Übelkeit und Erbrechen.....	558
Tabelle 69: Xerostomie .....	558

## 13      **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Fragebogen strukturierte Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren (Seite 1) .....	535
Abbildung 2: Fragebogen strukturierte Erfassung komplementärmedizinischer Verfahren (Seite 2) ..	536

Konsultationssfassung



## 14 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012;09.12.2013: URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>
2. Hack C, Hüttner N, Fasching P, Beckmann M. Development and Validation of a Standardized Questionnaire and Standardized Diary for Use in Integrative Medicine Consultations in Gynecologic Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(4):377-383. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028695/>
3. Huebner J, Muenstedt K, Muecke R, Micke O, Stoll C, Kleeberg U, et al. Counseling cancer patients on complementary and alternative medicine. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2013;189:613-617. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824107/>
4. Huebner J, Micke O, Muecke R, Buentzel J, Prott FJ, Kleeberg U, et al. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German comprehensive cancer center. *Anticancer Res.* 2014;34:943-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511037>
5. Micke O, Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K, Micke P, Mücke R, et al. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *European Journal of Integrative Medicine.* 2009;1:19-25
6. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of oncology.* 2005;16:655-663
7. Lücking E. Und welche Internetseite empfehlen Sie Ihren Patienten?. 2019;2020: URL: <https://www.aekno.de/aerzte/rheinisches-aerzteblatt/ausgabe/artikel/2019/03-2019/und-welche-internetseite-empfehlen-sie-ihren-patienten>
8. Sänger S, Lang B, Klemperer D, Thomeczek C, Dierks M. *Manual Patienteninformation-Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen.* ÄZQ, Berlin. 2006
9. Rogge AA, Baur I, Blettner G, Holtkamp U, Horneber M, Jahn P, et al. Defining Criteria for Guiding Cancer Patients to Find a Reputable Complementary Medicine Provider: Results of a Literature Review and a Consensus Procedure. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:747-755. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368016>
10. Witt CM, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen M, Deng G, Fouladbakhsh JM, et al. Education Competencies for Integrative Oncology—Results of a Systematic Review and an International and Interprofessional Consensus Procedure. *Journal of Cancer Education.* 2020;1-9
11. Witt CM, Helmer SM, Schofield P, Wastell M, Canella C, Thomae AV, et al. Training oncology physicians to advise their patients on complementary and integrative medicine: An implementation study for a manual-guided consultation. *Cancer.* 2020
12. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang P, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol.* 2013;31:952-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341529>
13. Rithirangsiroj K, Manchana T, Akkayagorn L. Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2015;136:82-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449310>

14. Zhou J, Fang L, Wu WY, He F, Zhang XL, Zhou X, et al. The effect of acupuncture on chemotherapy-associated gastrointestinal symptoms in gastric cancer. *Curr Oncol*. 2017;24:e1-e5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270726>
15. Enblom A, Johnsson A, Hammar M, Onelov E, Steineck G, Borjeson S. Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea--a randomized controlled study. *Ann Oncol*. 2012;23:1353-1361. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21948812>
16. Pan Y, Yang K, Shi X, Liang H, Shen X, Wang R, et al. Clinical Benefits of Acupuncture for the Reduction of Hormone Therapy-Related Side Effects in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther*. 2018;17:602-618. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30117343>
17. Hervik JB, Stub T. Adverse effects of non-hormonal pharmacological interventions in breast cancer survivors, suffering from hot flashes: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160:223-236. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27709351>
18. Lesi G, Razzini G, Musti MA, Stivanello E, Petrucci C, Benedetti B, et al. Acupuncture As an Integrative Approach for the Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial (AcCliMaT). *J Clin Oncol*. 2016;34:1795-802. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022113>
19. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:634-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038728>
20. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. *Breast*. 2013;22:320-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906948>
21. Frisk J, Kallstrom AC, Wall N, Fredrikson M, Hammar M. Acupuncture improves health-related quality-of-life (HRQoL) and sleep in women with breast cancer and hot flashes. *Support Care Cancer*. 2012;20:715-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21468626>
22. Chen L, Lin CC, Huang TW, Kuan YC, Huang YH, Chen HC, et al. Effect of acupuncture on aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast*. 2017;33:132-138. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28384564>
23. Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:1-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853524>
24. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, Capodice JL, Lew DL, Darke AK, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320:167-176. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29998338>
25. He Y, Guo X, May BH, Zhang AL, Liu Y, Lu C, et al. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6:271-278. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855257>
26. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD007753. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468973>
27. Ntritsou V, Mavrommatis C, Kostoglou C, Dimitriadis G, Tziris N, Zagka P, et al. Effect of perioperative electroacupuncture as an adjunctive therapy on postoperative analgesia with

- tramadol and ketamine in prostatectomy: a randomised sham-controlled single-blind trial. *Acupunct Med.* 2014;32:215-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480836>
28. An LX, Chen X, Ren XJ, Wu HF. Electro-acupuncture decreases postoperative pain and improves recovery in patients undergoing a supratentorial craniotomy. *Am J Chin Med.* 2014;42:1099-109. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25169910>
29. Ju ZY, Wang K, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD012057. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29197180>
30. Greenlee H, Crew KD, Capodice J, Awad D, Buono D, Shi Z, et al. Randomized sham-controlled pilot trial of weekly electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156:453-464. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013473>
31. Molassiotis A, Suen LKP, Cheng HL, Mok TSK, Lee SCY, Wang CH, et al. A Randomized Assessor-Blinded Wait-List-Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Acupuncture in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419836501. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30905173>
32. Garland SN, Xie SX, DuHamel K, Bao T, Li Q, Barg FK, et al. Acupuncture Versus Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111:1323-1331. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31081899>
33. Brinkhaus B, Kirschbaum B, Stockigt B, Binting S, Roll S, Carstensen M, et al. Prophylactic acupuncture treatment during chemotherapy with breast cancer: a randomized pragmatic trial with a retrospective nested qualitative study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178:617-628. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31520284>
34. Zeng Y, Luo T, Finnegan-John J, Cheng AS. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Acupuncture for Cancer-Related Fatigue. *Integr Cancer Ther.* 2014;13:193-200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282102>
35. Deng G, Chan Y, Sjoberg D, Vickers A, Yeung KS, Kris M, et al. Acupuncture for the treatment of post-chemotherapy chronic fatigue: a randomized, blinded, sham-controlled trial. *Support Care Cancer.* 2013;21:1735-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334562>
36. Choi TY, Kim JI, Lim HJ, Lee MS. Acupuncture for Managing Cancer-Related Insomnia: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Integr Cancer Ther.* 2017;16:135-146. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531549>
37. Garland SN, Xie SX, Li Q, Seluzicki C, Basal C, Mao JJ. Comparative effectiveness of electro-acupuncture versus gabapentin for sleep disturbances in breast cancer survivors with hot flashes: a randomized trial. *Menopause.* 2017;24:517-523. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27875389>
38. Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29439690>
39. Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: Nonpharmacological interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;2013. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=619520504>, [http://sfx.lib.uts.edu.au/sfx\\_local?sid=OVID:embase&id=pmid:23996155&id=doi:10.1002%2F14651858.CD009603.pub2&issn=1469-](http://sfx.lib.uts.edu.au/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:23996155&id=doi:10.1002%2F14651858.CD009603.pub2&issn=1469-)

- [493X&isbn=&volume=2013&issue=8&page=CD009603&pages=&date=2013&title=Cochrane+Database+of+Systematic+Reviews&atitle=Interventions+for+the+management+of+dry+mouth%3A+Nonpharmacological+interventions&aulast=Furness&pid=%3Cauthor%3EFurness+S.%3BBryan+G.%3BMcMillan+R.%3BWorthington+H.V.%3C%2Fauthor%3E%3CAN%3E619520504%3C%2FAN%3E%3CDT%3EReview%3C%2FDT%3E](https://doi.org/10.1002/1471-2575.ch49)
40. Liu YH, Dong GT, Ye Y, Zheng JB, Zhang Y, Lin HS, et al. Effectiveness of Acupuncture for Early Recovery of Bowel Function in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:2504021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422935>
41. Jung SY, Chae HD, Kang UR, Kwak MA, Kim IH. Effect of Acupuncture on Postoperative Ileus after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17:11-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28337359>
42. You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Liu Y, Qian Y, et al. Zusanli (ST36) Acupoint Injection with Neostigmine for Paralytic Postoperative Ileus following Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: a Randomized Clinical Trial. *J Cancer*. 2018;9:2266-2274. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30026821>
43. Zhao J, Cai Y, Wang H, Zhou Y, Zhang Y, Chen W, et al. Comparison of Pelvic Autonomic Nerve Function Recovery Between the Group only with Surgery and Group with Additional Acupuncture and Electrotherapy for Treatment in Patients with Rectal Cancer after Anus-Preserving Operation. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Research*. 2018;43:103-118. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85054761259&doi=10.3727%2F036012918X15353852193131&partnerID=40&md5=6a6f7215a9d75ece982f0692f114ae6d>, <https://www.ingentaconnect.com/content/coq/aetr/2018/00000043/f0020002/art00002;jsessionid=412j8gg3o055f.x-ic-live-02>
44. Tong T, Pei C, Chen J, Lv Q, Zhang F, Cheng Z. Efficacy of Acupuncture Therapy for Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:2919-2927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29735975>
45. Pan-Weisz TM, Kryza-Lacombe M, Burkeen J, Hattangadi-Gluth J, Malcarne VL, McDonald CR. Patient-reported health-related quality of life outcomes in supportive-care interventions for adults with brain tumors: A systematic review. *Psychooncology*. 2019;28:11-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280453>
46. Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J, Mackereth P, Ryder DW, Filshie J, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:4470-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109700>
47. Minchom A, Punwani R, Filshie J, Bhosle J, Nimako K, Myerson J, et al. A randomised study comparing the effectiveness of acupuncture or morphine versus the combination for the relief of dyspnoea in patients with advanced non-small cell lung cancer and mesothelioma. *Eur J Cancer*. 2016;61:102-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156228>
48. Mao JJ, Farrar JT, Bruner D, Zee J, Bowman M, Seluzicki C, et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial. *Cancer*. 2014;120:3744-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077452>
49. Bao T, Cai L, Snyder C, Betts K, Tarpinian K, Gould J, et al. Patient-reported outcomes in women with breast cancer enrolled in a dual-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the effect of acupuncture in reducing aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *Cancer*. 2014;120:381-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375332>

50. Deng G, Giralt S, Chung DJ, Landau H, Siman J, Search B, et al. Acupuncture for reduction of symptom burden in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a randomized sham-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26:657-665. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920142>
51. Deng G, Giralt S, Chung DJ, Landau H, Siman J, Li QS, et al. Reduction of Opioid Use by Acupuncture in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Secondary Analysis of a Randomized, Sham-Controlled Trial. *Pain Med*. 2020;21:636-642. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498394>
52. Wang N, Ou Y, Qing W. Combined acupuncture and general anesthesia on immune and cognitive function in elderly patients following subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Oncol Lett*. 2018;15:189-194. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29391879>
53. Feng Y, Wang XY, Li SD, Zhang Y, Wang HM, Li M, et al. Clinical research of acupuncture on malignant tumor patients for improving depression and sleep quality. *J Tradit Chin Med*. 2011;31:199-202. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21977863>
54. Hu YQ, Wu YF, Hou LL. The Effectiveness of Electrical Acupuncture Stimulation in Reducing Levels of Self-reported Anxiety of Lung Cancer Patients during Palliative Care: A Pilot Study. *Iran J Public Health*. 2017;46:1054-1061. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894706>
55. Yang Z, Xiao X. Effect of acupuncture plus medium-frequency electric stimulation on bladder function after radical hysterectomy for cervical cancer. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*. 2017;15:371-376. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85032174027&doi=10.1007%2fs11726-017-1030-y&partnerID=40&md5=7b20240b14b99e51c424e14108b90061>, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11726-017-1030-y.pdf>
56. Chien TJ, Liu CY, Fang CJ. The Effect of Acupuncture in Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419866910. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31387468>
57. Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008;26:2396-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467732>
58. Miao J, Liu X, Wu C, Kong H, Xie W, Liu K. Effects of acupressure on chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud*. 2017;70:27-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28231440>
59. Genc A, Can G, Aydinler A. The efficiency of the acupressure in prevention of the chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2013;21:253-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678407>
60. Hsiung WT, Chang YC, Yeh ML, Chang YH. Acupressure improves the postoperative comfort of gastric cancer patients: A randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2015;23:339-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051568>
61. Kong C, Han M, Zhang C, Zhao Z, Fang F, Zhang Z, et al. Auricular point acupressure improved nausea, vomiting, diarrhea and nutritional status in gastric cancer patients receiving oral s-1 therapy. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2018;11:9200-. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01651116/full>
62. Roscoe JA, Bushnow P, Jean-Pierre P, Heckler CE, Purnell JQ, Peppone LJ, et al. Acupressure bands are effective in reducing radiation therapy-related nausea. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:381-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19328650>

63. Duong N, Davis H, Robinson PD, Oberoi S, Cataudella D, Culos-Reed SN, et al. Mind and body practices for fatigue reduction in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:210-216. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198334>
64. Khanghah AG, Rizi MS, Nabi BN, Adib M, Leili EKN. Effects of Acupressure on Fatigue in Patients with Cancer Who Underwent Chemotherapy. *J Acupunct Meridian Stud*. 2019;12:103-110. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31351998>
65. Beikmoradi A, Najafi F, Roshanaei G, Pour Esmaeil Z, Khatibian M, Ahmadi A. Acupressure and anxiety in cancer patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17:e25919. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019908>
66. Molassiotis A, Russell W, Hughes J, Breckons M, Lloyd-Williams M, Richardson J, et al. The effectiveness of acupressure for the control and management of chemotherapy-related acute and delayed nausea: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:12-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602325>
67. Sharifi Rizi M, Shamsalinia A, Ghaffari F, Keyhanian S, Naderi Nabi B. The effect of acupressure on pain, anxiety, and the physiological indexes of patients with cancer undergoing bone marrow biopsy. *Complement Ther Clin Pract*. 2017;29:136-141. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122251>
68. Zick SM, Sen A, Hassett AL, Schrepf A, Wyatt GK, Murphy SL, et al. Impact of Self-Acupressure on Co-Occurring Symptoms in Cancer Survivors. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2:pk064. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30687806>
69. Shin J, Park H. Effects of Auricular Acupressure on Constipation in Patients With Breast Cancer Receiving Chemotherapy: A Randomized Control Trial. *West J Nurs Res*. 2018;40:67-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903827>
70. Zick SM, Sen A, Wyatt GK, Murphy SL, Arnedt JT, Harris RE. Investigation of 2 Types of Self-administered Acupressure for Persistent Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2:1470-1476. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388752>
71. Roscoe JA, Matteson SE, Morrow GR, Hickok JT, Bushunow P, Griggs J, et al. Acustimulation wrist bands are not effective for the control of chemotherapy-induced nausea in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:376-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857741>
72. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Bushunow P, Pierce HI, Flynn PJ, et al. The efficacy of acupressure and acustimulation wrist bands for the relief of chemotherapy-induced nausea and vomiting A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program multicenter study. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26:731-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12906958>
73. Sharif Nia H, Pahlevan Sharif S, Yaghoobzadeh A, Yeoh KK, Goudarzian AH, Soleimani MA, et al. Effect of acupressure on pain in Iranian leukemia patients: A randomized controlled trial study. *Int J Nurs Pract*. 2017;23: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058748>
74. Kroz M, Fink M, Reif M, Grobbecke S, Zerm R, Quetz M, et al. Multimodal therapy concept and aerobic training in breast cancer patients with chronic cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther*. 2013;12:301-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264335>
75. Kroz M, Reif M, Glinz A, Berger B, Nikolaou A, Zerm R, et al. Impact of a combined multimodal-aerobic and multimodal intervention compared to standard aerobic treatment in breast cancer survivors with chronic cancer-related fatigue - results of a three-armed pragmatic trial in a



- comprehensive cohort design. *BMC Cancer*. 2017;17:166. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253845>
76. Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. Evaluation of quality of life/life satisfaction in women with breast cancer in complementary and conventional care. *Acta Oncol*. 2004;43:27-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15068317>
77. Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. A Five-year Follow-up of Quality of Life in Women with Breast Cancer in Anthroposophic and Conventional Care. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006;3:523-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173117>
78. Carlsson M, Arman M, Backman M, Hamrin E. Perceived quality of life and coping for Swedish women with breast cancer who choose complementary medicine. *Cancer Nurs*. 2001;24:395-401. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605710>
79. Poier D, Bussing A, Rodrigues Recchia D, Beerenbrock Y, Reif M, Nikolaou A, et al. Influence of a Multimodal and Multimodal-Aerobic Therapy Concept on Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735418820447. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30584782>
80. Heusser P, Braun SB, Bertschy M, Burkhard R, Ziegler R, Helwig S, et al. Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: II Quality of life during and after stationary treatment, and subjective treatment benefits. *Forsch Komplementmed*. 2006;13:156-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868361>
81. Bar-Sela G, Atid L, Danos S, Gabay N, Epelbaum R. Art therapy improved depression and influenced fatigue levels in cancer patients on chemotherapy. *Psychooncology*. 2007;16:980-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351987>
82. Simoes-Wust AP, Hassani TA, Muller-Hubenthal B, Pittl S, Kuck A, Meden H, et al. Sleep Quality Improves During Treatment With Bryophyllum pinnatum: An Observational Study on Cancer Patients. *Integr Cancer Ther*. 2015;14:452-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873294>
83. Kienle GS, Grugel R, Kiene H. Safety of higher dosages of *Viscum album* L in animals and humans--systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871125>
84. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. [Anthroposophic medicine: health technology assessment report - short version]. *Forsch Komplementmed*. 2006;13 Suppl 2:7-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883076>
85. Cysarz D, Heckmann C, Kummell HC. [The effects of Cardiodoron on cardio-respiratory coordination--a literature review]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002;9:292-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417806>
86. Ernst E. Anthroposophical medicine: a systematic review of randomised clinical trials. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116:128-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15038403>
87. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, Hamre HJ, Kiene H. Klinische Forschung zur Anthroposophischen Medizin - Update eines «Health Technology Assessment»-Berichts und Status Quo. *Complementary Medicine Research*. 2011;18:269-282. URL: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000331812>
88. Bieligmeyer S, Helmert E, Hautzinger M, Vagedes J. Feeling the sound - short-term effect of a vibroacoustic music intervention on well-being and subjectively assessed warmth distribution in cancer patients-A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2018;40:171-178. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219444>

89. Tiemann P, Toelg M, Ramos FM. Administration of Ratanhia-based herbal oral care products for the prophylaxis of oral mucositis in cancer chemotherapy patients: a clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007;4:361-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965768>
90. Cerny T, Heusser P. Investigations on the quality of life of patients with metastatic cancer of the breast or the bowels treated in an anthroposophical clinic or in a University Hospital, the latter with or without additional psychooncological or anthroposophical therapy. *Forschende Komplementarmedizin.* 1999;6:35-37. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=29170123>
91. Lötzke D, Heusser P, Büssing A. A systematic literature review on the effectiveness of eurythmy therapy. *Journal of Integrative Medicine.* 2015;13:217-230. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095496415601637>
92. Hamre H, Becker-Witt C, Glockmann A, Ziegler R, Willich S, Kiene H. Anthroposophische Therapien bei chronischen Erkrankungen: Die Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie (AMOS). 2004
93. Kienle GS, Albonico HU, Baars E, Hamre HJ, Zimmermann P, Kiene H. Anthroposophic medicine: an integrative medical system originating in europe. *Glob Adv Health Med.* 2013;2:20-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416705>
94. Kienle GS KH. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit Health Technology Assessment Bericht-Anthroposophische Medizin. *Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung.* 2006
95. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, Hamre HJ, Kiene H. [Clinical research on anthroposophic medicine:update of a health technology assessment report and status quo]. *Forsch Komplementmed.* 2011;18:269-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105040>
96. Baars E, Adriaansen-Tennekes R, Eikmans K. Safety of homeopathic injectables for subcutaneous administration: a documentation of the experience of prescribing practitioners. *J Altern Complement Med.* 2005;11(4):609-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16131284/>
97. Frass M, Friehs H, Thallinger C, Sohal NK, Marosi C, Muchitsch I, et al. Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2015;23:309-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051564>
98. Balzarini A, Felisi E, Martini A, De Conno F. Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial. *Br Homeopath J.* 2000;89:8-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703904>
99. Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2005;11:21-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750360>
100. Perol D, Provencal J, Hardy-Bessard AC, Coeffic D, Jacquin JP, Agostini C, et al. Can treatment with Cocculine improve the control of chemotherapy-induced emesis in early breast cancer patients? A randomized, multi-centered, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *BMC Cancer.* 2012;12:603. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244208>
101. Sorrentino L, Piraneo S, Riggio E, Basilico S, Sartani A, Bossi D, et al. Is there a role for homeopathy in breast cancer surgery? A first randomized clinical trial on treatment with Arnica montana to reduce post-operative seroma and bleeding in patients undergoing total



- mastectomy. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2017;6:1-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163953>
102. Thompson EA, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of individualized homeopathy for symptoms of estrogen withdrawal in breast-cancer survivors. *J Altern Complement Med.* 2005;11:13-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750359>
103. Dolev T, Ben-David M, Shahadi I, Freed Y, Zubedat S, Aga-Mizrachi S, et al. Attention Dysregulation in Breast Cancer Patients Following a Complementary Alternative Treatment Routine: A Double-Blind Randomized Trial. *Integrative Cancer Therapies.* 2021;20:1-10. URL: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=154325653&site=ehost-live>
104. Frass M, Lechleitner P, Gründling C, Pirker C, Grasmuk-Siegl E, Domayer J, et al. 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. *Oncologist.* 2020;25:e1930-e1955. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02191833/full>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8108047/pdf/ONCO-25-e13548.pdf>
105. Heudel PE, Van Praagh-Doreau I, Duvert B, Cauvin I, Hardy-Bessard AC, Jacquin JP, et al. 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. *Supportive care in cancer.* 2018; URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01921771/full>
106. Lotan AM, Gronovich Y, Lysy I, Binenboym R, Eizenman N, Stuchiner B, et al. Arnica montana and Bellis perennis for seroma reduction following mastectomy and immediate breast reconstruction: randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *European Journal of Plastic Surgery.* 2020;43:285-294. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02077386/full>
107. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
108. Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13:688-703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13061588>
109. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res.* 1992;1:331-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1299465>
110. Stellhorn C. Anwendung komplementärer Pflegemethoden in der Praxis. *Heilberufe.* 2009;61:82. URL: <https://doi.org/10.1007/s00058-009-1517-0>, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00058-009-1517-0.pdf>
111. Agdal R, von BHJ, Johannessen H. Energy healing for cancer: a critical review. *Forsch Komplementmed.* 2011;18:146-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701183>
112. Alarcão Z, Fonseca JRS. The effect of Reiki therapy on quality of life of patients with blood cancer: Results from a randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine.* 2016;8:239-249. URL: <http://www.elsevier.com/journals/european-journal-of-integrative-medicine/1876-3820>, <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=6079714>

44. [https://ac.els-cdn.com/S1876382015300664/1-s2.0-S1876382015300664-main.pdf?\\_tid=bc0d48f8-d5a9-11e7-99ca-00000aab0f27&acdnt=1512031244\\_ca0dc8b7d50947d3d81b43263d8eea4a\\_https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382015300664?via%3Dihub](https://ac.els-cdn.com/S1876382015300664/1-s2.0-S1876382015300664-main.pdf?_tid=bc0d48f8-d5a9-11e7-99ca-00000aab0f27&acdnt=1512031244_ca0dc8b7d50947d3d81b43263d8eea4a_https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382015300664?via%3Dihub)
113. Beard C, Stason WB, Wang Q, Manola J, Dean-Clower E, Dusek JA, et al. Effects of complementary therapies on clinical outcomes in patients being treated with radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*. 2011;117:96-102. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803609>
114. Catlin A, Taylor-Ford RL. Investigation of standard care versus sham Reiki placebo versus actual Reiki therapy to enhance comfort and well-being in a chemotherapy infusion center. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38:E212-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531671>
115. Clark PG, Cortese-Jimenez G, Cohen E. Effects of Reiki, Yoga, or Meditation on the Physical and Psychological Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2012;17:161-171. URL: [http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2012-26356-003&site=ehost-live\\_pclark3@gmu.edu](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2012-26356-003&site=ehost-live_pclark3@gmu.edu)
116. Cook CA, Guerrero JF, Slater VE. Healing touch and quality of life in women receiving radiation treatment for cancer: a randomized controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2004;10:34-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15154151>
117. FitzHenry F, Wells N, Slater V, Dietrich MS, Wisawatapnimit P, Chakravarthy AB. A randomized placebo-controlled pilot study of the impact of healing touch on fatigue in breast cancer patients undergoing radiation therapy. *Integr Cancer Ther*. 2014;13:105-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105358>
118. Giasson M, Bouchard L. Effect of therapeutic touch on the well-being of persons with terminal cancer. *J Holist Nurs*. 1998;16:383-98. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849260>
119. Lutgendorf SK, Mullen-Houser E, Russell D, Degeest K, Jacobson G, Hart L, et al. Preservation of immune function in cervical cancer patients during chemoradiation using a novel integrative approach. *Brain Behav Immun*. 2010;24:1231-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20600809>
120. Mustian KM, Roscoe JA, Palesh OG, Sprod LK, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Polarity Therapy for cancer-related fatigue in patients with breast cancer receiving radiation therapy: a randomized controlled pilot study. *Integr Cancer Ther*. 2011;10:27-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382958>
121. Olson K, Hanson J, Michaud M. A phase II trial of Reiki for the management of pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26:990-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585550>
122. Orsak G, Stevens AM, Brufsky A, Kajumba M, Dougall AL. The effects of Reiki therapy and companionship on quality of life, mood, and symptom distress during chemotherapy. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015;20:20-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381189>
123. Roscoe JA, Matteson SE, Mustian KM, Padmanaban D, Morrow GR. Treatment of radiotherapy-induced fatigue through a nonpharmacological approach. *Integr Cancer Ther*. 2005;4:8-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695472>
124. Tsang KL, Carlson LE, Olson K. Pilot crossover trial of Reiki versus rest for treating cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther*. 2007;6:25-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351024>

125. Frank LS, Frank JL, March D, Makari-Judson G, Barham RB, Mertens WC. Does therapeutic touch ease the discomfort or distress of patients undergoing stereotactic core breast biopsy? A randomized clinical trial. *Pain Med.* 2007;8:419-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661855>
126. Samarel N, Fawcett J, Davis MM, Ryan FM. Effects of dialogue and therapeutic touch on preoperative and postoperative experiences of breast cancer surgery: an exploratory study. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25:1369-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766290>
127. Potter PJ. Breast biopsy and distress: feasibility of testing a Reiki intervention. *J Holist Nurs.* 2007;25:238-48; discussion 249-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029964>
128. Aghabati N, Mohammadi E, Pour Esmail Z. The effect of therapeutic touch on pain and fatigue of cancer patients undergoing chemotherapy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010;7:375-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955319>
129. Post-White J, Kinney ME, Savik K, Gau JB, Wilcox C, Lerner I. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther.* 2003;2:332-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713325>
130. Tabatabaee A, Tafreshi MZ, Rassouli M, Aledavood SA, AlaviMajd H, Farahmand SK. Effect of Therapeutic Touch on Pain Related Parameters in Patients with Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Mater Sociomed.* 2016;28:220-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482166>
131. Tabatabaee A, Tafreshi MZ, Rassouli M, Aledavood SA, AlaviMajd H, Farahmand SK. Effect of Therapeutic Touch in Patients with Cancer: a Literature Review. *Med Arch.* 2016;70:142-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194823>
132. Matourypour P, Vanaki Z, Zare Z, Mehrzad V, Dehghan M, Ranjbaran M. Investigating the effect of therapeutic touch on the intensity of acute chemotherapy-induced vomiting in breast cancer women under chemotherapy. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2016;21:255-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186202>
133. Matourypour P, Zare Z, Mehrzad V, Musarezaie A, Dehghan M, Vanaki Z. An investigation of the effects of therapeutic touch plan on acute chemotherapy-induced nausea in women with breast cancer in Isfahan, Iran, 2012-2013. *J Educ Health Promot.* 2015;4:61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26430688>
134. Vanaki Z, Matourypour P, Gholami R, Zare Z, Mehrzad V, Dehghan M. Therapeutic touch for nausea in breast cancer patients receiving chemotherapy: Composing a treatment. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;22:64-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26850808>
135. Smith MC, Reeder F, Daniel L, Baramée J, Hagman J. Outcomes of touch therapies during bone marrow transplant. *Altern Ther Health Med.* 2003;9:40-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12564350>
136. Miles P, True G. Reiki--review of a biofield therapy history, theory, practice, and research. *Alternative therapies in health and medicine.* 2003;9:62-72. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12652885>
137. Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, Ream E. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther.* 2013;12:276-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632236>
138. Henneghan AM, Schnyer RN. Biofield therapies for symptom management in palliative and end-of-life care. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015;32:90-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259404>

139. Joyce J, Herbison GP. Reiki for depression and anxiety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD006833. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835541>
140. Newby TA, Graff JN, Ganzini LK, McDonagh MS. Interventions that may reduce depressive symptoms among prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Psychooncology*. 2015;24:1686-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753507>
141. Alcantara J, Alcantara JD, Alcantara J. The chiropractic care of patients with cancer: a systematic review of the literature. *Integr Cancer Ther*. 2012;11:304-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665878>
142. Lee G, Jenson C. Remission of hepatocellular carcinoma in a patient under chiropractic care. *Journal of Vertebral Subluxation Research*. 1998;2:125-130
143. Lennington BR, Laster DW, Moody DM, Ball MR. Traumatic pseudoaneurysm of ascending cervical artery in neurofibromatosis: complication of chiropractic manipulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1980;1:269-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6779604>
144. Weintraub MI. Dormant foramen magnum meningioma 'activated' by chiropractic manipulation. *New York state journal of medicine*. 1983;83:1039-40. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med2&NEWS=N&AN=6579397>
145. Sulyok I, Fleischmann E, Stift A, Roth G, Lebherz-Eichinger D, Kasper D, et al. Effect of preoperative fever-range whole-body hyperthermia on immunological markers in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2012;109:754-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855633>
146. Kim YP, Choi Y, Kim S, Park YS, Oh IJ, Kim KS, et al. Conventional cancer treatment alone or with regional hyperthermia for pain relief in lung cancer: A case-control study. *Complement Ther Med*. 2015;23:381-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051573>
147. Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, et al. Whole-body hyperthermia (41.8 degrees C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Ann Oncol*. 2002;13:1197-204. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181242>
148. Gerke P, Filejski W, Robins HI, Wiedemann GJ, Steinhoff J. Nephrotoxicity of ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) alone or combined with extracorporeal or radiant-heat-induced whole-body hyperthermia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000;126:173-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741912>
149. Klimanov MY, Syvak LA, Orel VE, Lavryk GV, Tarasenko TY, Orel VB, et al. Efficacy of Combined Regional Inductive Moderate Hyperthermia and Chemotherapy in Patients With Multiple Liver Metastases From Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818806003. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30336769>
150. Wilkinson S, Lockhart K, Gambles M, Storey L. Reflexology for symptom relief in patients with cancer. *Cancer Nurs*. 2008;31:354-60; quiz 361-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772659>
151. Dyer J, Thomas K, Sandsund C, Shaw C. Is reflexology as effective as aromatherapy massage for symptom relief in an adult outpatient oncology population?. *Complement Ther Clin Pract*. 2013;19:139-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890460>
152. Hodgson NA, Lafferty D. Reflexology versus Swedish Massage to Reduce Physiologic Stress and Pain and Improve Mood in Nursing Home Residents with Cancer: A Pilot Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:456897. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22888364>

153. Ozdelikara A, Tan M. The Effect of Reflexology on Chemotherapy-induced Nausea, Vomiting, and Fatigue in Breast Cancer Patients. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017;4:241-249. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28695171>
154. Ozdelikara A, Tan M. The effect of reflexology on the quality of life with breast cancer patients. *Complement Ther Clin Pract*. 2017;29:122-129. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122249>
155. Sharp DM, Walker MB, Chaturvedi A, Upadhyay S, Hamid A, Walker AA, et al. A randomised, controlled trial of the psychological effects of reflexology in early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:312-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906525>
156. Stephenson NL, Weinrich SP, Tavakoli AS. The effects of foot reflexology on anxiety and pain in patients with breast and lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27:67-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660924>
157. Stephenson NL, Swanson M, Dalton J, Keefe FJ, Engelke M. Partner-delivered reflexology: effects on cancer pain and anxiety. *Oncol Nurs Forum*. 2007;34:127-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562639>
158. Tsay SL, Chen HL, Chen SC, Lin HR, Lin KC. Effects of reflexotherapy on acute postoperative pain and anxiety among patients with digestive cancer. *Cancer Nurs*. 2008;31:109-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490886>
159. Uysal N, Kutlurkan S, Ugur I. Effects of foot massage applied in two different methods on symptom control in colorectal cancer patients: Randomised control trial. *Int J Nurs Pract*. 2017;23: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28176423>
160. Wyatt G, Sikorskii A, Rahbar MH, Victorson D, You M. Health-related quality-of-life outcomes: a reflexology trial with patients with advanced-stage breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39:568-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107851>
161. Wyatt G, Sikorskii A, Tesnjak I, Frambes D, Holmstrom A, Luo Z, et al. A Randomized Clinical Trial of Caregiver-Delivered Reflexology for Symptom Management During Breast Cancer Treatment. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54:670-679. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743659>
162. Hodgson H. Does reflexology impact on cancer patients' quality of life?. *Nurs Stand*. 2000;14:33-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11973949>
163. Ross CS, Hamilton J, Macrae G, Docherty C, Gould A, Cornbleet MA. A pilot study to evaluate the effect of reflexology on mood and symptom rating of advanced cancer patients. *Palliat Med*. 2002;16:544-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12465705>
164. Smith GE. A randomised controlled clinical trial of reflexology in breast cancer patients, to reduce fatigue resulting from radiotherapy to the breast and chest wall. 2002
165. Stephenson N, Dalton JA, Carlson J. The effect of foot reflexology on pain in patients with metastatic cancer. *Appl Nurs Res*. 2003;16:284-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14608562>
166. Kinkead B, Schettler PJ, Larson ER, Carroll D, Sharenko M, Nettles J, et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer*. 2018;124:546-554. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29044466>
167. Jane SW, Chen SL, Wilkie DJ, Lin YC, Foreman SW, Beaton RD, et al. Effects of massage on pain, mood status, relaxation, and sleep in Taiwanese patients with metastatic bone pain: a randomized clinical trial. *Pain*. 2011;152:2432-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802850>

168. Collinge W, Kahn J, Walton T, Kozak L, Bauer-Wu S, Fletcher K, et al. Touch, Caring, and Cancer: randomized controlled trial of a multimedia caregiver education program. *Support Care Cancer*. 2013;21:1405-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262808>
169. Soden K, Vincent K, Craske S, Lucas C, Ashley S. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med*. 2004;18:87-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046404>
170. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, Cain E, Wilson B. An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med*. 1999;13:409-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659113>
171. Billhult A, Lindholm C, Gunnarsson R, Stener-Victorin E. The effect of massage on cellular immunity, endocrine and psychological factors in women with breast cancer -- a randomized controlled clinical trial. *Auton Neurosci*. 2008;140:88-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474451>
172. Kutner JS, Smith MC, Corbin L, Hemphill L, Benton K, Mellis BK, et al. Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:369-79. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794556>
173. Ovayolu O, Sevig U, Ovayolu N, Sevinc A. The effect of aromatherapy and massage administered in different ways to women with breast cancer on their symptoms and quality of life. *Int J Nurs Pract*. 2014;20:408-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157942>
174. Stringer J, Swindell R, Dennis M. Massage in patients undergoing intensive chemotherapy reduces serum cortisol and prolactin. *Psychooncology*. 2008;17:1024-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300336>
175. Ahles TA, Tope DM, Pinkson B, Walch S, Hann D, Whedon M, et al. Massage therapy for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:157-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10517036>
176. Billhult A, Bergbom I, Stener-Victorin E. Massage relieves nausea in women with breast cancer who are undergoing chemotherapy. *J Altern Complement Med*. 2007;13:53-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309378>
177. Campeau MP, Gaboriault R, Drapeau M, Van Nguyen T, Roy I, Fortin B, et al. Impact of massage therapy on anxiety levels in patients undergoing radiation therapy: randomized controlled trial. *J Soc Integr Oncol*. 2007;5:133-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19087756>
178. Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, Hurley J, Katz G, Diego M, et al. Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. *Journal of Psychosomatic Research*. 2004;57:45-52. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=15256294>, [https://ac.els-cdn.com/S0022399903005002/1-s2.0-S0022399903005002-main.pdf?\\_tid=e787c442-d5a7-11e7-b11c-00000aacb362&acdnat=1512030458\\_acd078b6cfe41a249e9748a2c18f1270](https://ac.els-cdn.com/S0022399903005002/1-s2.0-S0022399903005002-main.pdf?_tid=e787c442-d5a7-11e7-b11c-00000aacb362&acdnat=1512030458_acd078b6cfe41a249e9748a2c18f1270)
179. Krohn M, Listing M, Tjahjono G, Reissbauer A, Peters E, Klapp BF, et al. Depression, mood, stress, and Th1/Th2 immune balance in primary breast cancer patients undergoing classical massage therapy. *Support Care Cancer*. 2011;19:1303-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644965>
180. Toth M, Marcantonio ER, Davis RB, Walton T, Kahn JR, Phillips RS. Massage therapy for patients with metastatic cancer: a pilot randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2013;19:650-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368724>



181. Wang T, Wang H, Yang T, Jane S, Huang T, Wang C, et al. The effect of abdominal massage in reducing malignant ascites symptoms. *Research in nursing & health*. 2015;38:51-59. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nur.21272>
182. Darabpour S, Kheirkhah M, Ghasemi E. Effects of Swedish Massage on the Improvement of Mood Disorders in Women with Breast Cancer undergoing Radiotherapy. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18:e25461. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28191337>
183. Listing M, Krohn M, Liezmann C, Kim I, Reissauer A, Peters E, et al. The efficacy of classical massage on stress perception and cortisol following primary treatment of breast cancer. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13:165-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169378>
184. Mehling WE, Jacobs B, Acree M, Wilson L, Bostrom A, West J, et al. Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33:258-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349495>
185. Rosen J, Lawrence R, Bouchard M, Doros G, Gardiner P, Saper R. Massage for perioperative pain and anxiety in placement of vascular access devices. *Adv Mind Body Med*. 2013;27:12-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341418>
186. Taylor AG, Galper DI, Taylor P, Rice LW, Andersen W, Irvin W, et al. Effects of adjunctive Swedish massage and vibration therapy on short-term postoperative outcomes: a randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2003;9:77-89. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676037>
187. Wilkie DJ, Kampbell J, Cutshall S, Halabisky H, Harmon H, Johnson LP, et al. Effects of massage on pain intensity, analgesics and quality of life in patients with cancer pain: a pilot study of a randomized clinical trial conducted within hospice care delivery. *The Hospice journal*. 2000;15:31-53. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11315685>, <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/0742-969X.2000.11882956?needAccess=true>
188. Rauchfuß M, Listing M, Klapp B, Reißauer A. Massagetherapie reduziert Schmerzen, Erschöpfung und Stress bei Mammakarzinompatientinnen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2010;70:817-824. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=359917276>, <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1250400.pdf>
189. Shin ES, Seo KH, Lee SH, Jang JE, Jung YM, Kim MJ, et al. Massage with or without aromatherapy for symptom relief in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;CD009873. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27258432>
190. Listing M, Reissauer A, Krohn M, Voigt B, Tjahono G, Becker J, et al. Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer. *Psychooncology*. 2009;18:1290-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189275>
191. Wilcock A, Manderson C, Weller R, Walker G, Carr D, Carey AM, et al. Does aromatherapy massage benefit patients with cancer attending a specialist palliative care day centre?. *Palliat Med*. 2004;18:287-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198118>
192. Wilkinson SM, Love SB, Westcombe AM, Gambles MA, Burgess CC, Cargill A, et al. Effectiveness of aromatherapy massage in the management of anxiety and depression in patients with cancer: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:532-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290062>

193. Grealish L, Lomasney A, Whiteman B. Foot massage A nursing intervention to modify the distressing symptoms of pain and nausea in patients hospitalized with cancer. *Cancer Nurs.* 2000;23:237-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851775>
194. Kashani F, Kashani P. The effect of massage therapy on the quality of sleep in breast cancer patients. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2014;19:113-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834078>
195. Lai TK, Cheung MC, Lo CK, Ng KL, Fung YH, Tong M, et al. Effectiveness of aroma massage on advanced cancer patients with constipation: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract.* 2011;17:37-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168113>
196. Miladinia M, Baraz S, Shariati A, Malehi AS. Effects of Slow-Stroke Back Massage on Symptom Cluster in Adult Patients With Acute Leukemia: Supportive Care in Cancer Nursing. *Cancer Nurs.* 2017;40:31-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925992>
197. Piil K, Juhler M, Jakobsen J, Jarden M. Controlled rehabilitative and supportive care intervention trials in patients with high-grade gliomas and their caregivers: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2016;6:27-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890014>
198. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, Gulati A, Kumar NB, Greenlee H, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e420S-e436S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649450>
199. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer.* 2003;107:262-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12949804>
200. Corbin L. Safety and efficacy of massage therapy for patients with cancer. *Cancer Control.* 2005;12:158-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16062163>
201. Toth M, Kahn J, Walton T, Hrbek A, Eisenberg DM, Phillips RS. Therapeutic Massage Intervention for Hospitalized Patients with Cancer: A Pilot Study. *Alternative and Complementary Therapies.* 2003;9:117-124. URL: <https://doi.org/10.1089/107628003322017341>
202. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med.* 1996;335:1124-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813044>
203. Weinrich SP, Weinrich MC. The effect of massage on pain in cancer patients. *Appl Nurs Res.* 1990;3:140-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252400>
204. Boehm K, Bussing A, Ostermann T. Aromatherapy as an adjuvant treatment in cancer care--a descriptive systematic review. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM.* 2012;9:503-18. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=23983386>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746639/pdf/AJT0904-0503.pdf>
205. Miller JA, Thompson PA, Hakim IA, Lopez AM, Thomson CA, Chew W, et al. Safety and Feasibility of Topical Application of Limonene as a Massage Oil to the Breast. *J Cancer Ther.* 2012;3:10.4236/jct.2012.325094. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24236248>
206. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD002287. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106172>
207. Corner J, Cawley N, Hildebrand S. An evaluation of the use of massage and essential oils on the wellbeing of cancer patients. *Int J Palliat Nurs.* 1995;1:67-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29323588>



208. Wilkinson S, Barnes K, Storey L. Massage for symptom relief in patients with cancer: systematic review. *J Adv Nurs*. 2008;63:430-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727744>
209. Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Complementary and alternative medicine and lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2013;29:41-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375065>
210. Moseley A, Piller N, Heidenreich B, Douglass J. Pilot study of a handheld massage unit. *J Lymphoedema*. 2009;4:24-28
211. Forchuk C, Baruth P, Prendergast M, Holliday R, Bareham R, Brimner S, et al. Postoperative arm massage: a support for women with lymph node dissection. *Cancer Nurs*. 2004;27:25-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108949>
212. Donoyama N, Satoh T, Hamano T, Ohkoshi N, Onuki M. Physical effects of Anma therapy (Japanese massage) for gynecologic cancer survivors: A randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2016;142:531-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27430394>
213. Donoyama N, Satoh T, Hamano T, Ohkoshi N, Onuki M. Effects of Anma therapy (Japanese massage) on health-related quality of life in gynecologic cancer survivors: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2018;13:e0196638. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723235>
214. Iida M, Chiba A, Yoshida Y, Shimizu K, Kanda K. Effects of shiatsu massage on relief of anxiety and side effect symptoms of patients receiving cancer chemotherapy. *Kitakanto Medical Journal*. 2000;50:227-232. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=30337806>
215. Donoyama N, Ohkoshi N, Satoh T. Preliminary Study on the Physical and Psychological Effects of Traditional Japanese Massage Therapy in Cancer Survivors. *The Journal of The Japanese Society of Balneology, Climatology and Physical Medicine*. 2011;74:155-168
216. Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;69:693-703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632144>
217. Oberoi S, Robinson PD, Cataudella D, Culos-Reed SN, Davis H, Duong N, et al. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:52-59. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29458789>
218. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC. Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4:pkz080. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32337494>
219. Graf C, Rost R. Sport- und Bewegungstherapie bei Inneren Krankheiten. .: 2014
220. Hollmann W, Strüder HK. Sportmedizin: Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin; mit 91 Tabellen. 2009
221. Weineck J. Optimales Training (16, durchgesehene Aufl). Balingen: Spital Verlag. 2010
222. Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Safety and feasibility of exercise interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2017;25:3031-3050. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28741176>
223. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:2375-2390. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31626055>

224. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:344-351
225. Houborg KB, Jensen MB, Rasmussen P, Gandrup P, Schroll M, Laurberg S. Postoperative physical training following colorectal surgery: a randomised, placebo-controlled study. *Scand J Surg*. 2006;95:17-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16579250>
226. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:4396-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785708>
227. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood*. 1997;90:3390-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9345021>
228. Cormie P, Newton RU, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Akhlil Hamid M, et al. Exercise maintains sexual activity in men undergoing androgen suppression for prostate cancer: a randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16:170-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318529>
229. Chang PH, Lai YH, Shun SC, Lin LY, Chen ML, Yang Y, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:524-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280104>
230. Treanor CJ, McMenamin UC, O'Neill RF, Cardwell CR, Clarke MJ, Cantwell M, et al. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;CD011325. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27529826>
231. Cole BS, Hopkins CM, Spiegel J, Tisak J, Agarwala S, Kirkwood JM. A randomised clinical trial of the effects of spiritually focused meditation for people with metastatic melanoma. *Mental Health, Religion & Culture*. 2012;15:161-174
232. Kim YH, Kim HJ, Ahn SD, Seo YJ, Kim SH. Effects of meditation on anxiety, depression, fatigue, and quality of life of women undergoing radiation therapy for breast cancer. *Complementary therapies in medicine*. 2013;21:379-387
233. Nidich SI, Fields JZ, Rainforth MV, Pomerantz R, Cella D, Kristeller J, et al. A randomized controlled trial of the effects of transcendental meditation on quality of life in older breast cancer patients. *Integrative cancer therapies*. 2009;8:228-234
234. Latorraca COC, Martimbianco ALC, Pachito DV, Pacheco RL, Riera R. Mindfulness for palliative care patients Systematic review. *Int J Clin Pract*. 2017;71:n/a-n/a. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105910>
235. Black DS, Peng C, Sleight AG, Nguyen N, Lenz HJ, Figueiredo JC. Mindfulness practice reduces cortisol blunting during chemotherapy: a randomized controlled study of colorectal cancer patients. *Cancer*. 2017;123:3088-3096
236. Zhang R, Yin J, Zhou Y. Effects of mindfulness-based psychological care on mood and sleep of leukemia patients in chemotherapy. *Int J Nurs Sci*. 2017;4:357-361
237. Parsa Yekta ZP, Sadeghian FM, Taghavi Larijani TP, Mehran AM. The Comparison of Two Types of Relaxation Techniques on Postoperative State Anxiety in Candidates for The Mastectomy Surgery: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2017;5:61-69. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097179>

238. Haller H, Winkler MM, Klose P, Dobos G, Kummel S, Cramer H. Mindfulness-based interventions for women with breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2017;56:1665-1676. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686520>
239. Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K, Monahan PO, Tong Y, Kroenke K. Randomized controlled pilot study of mindfulness-based stress reduction for persistently fatigued cancer survivors. *Psycho-oncology.* 2015;24:885-893
240. Kenne Sarenmalm E, Mårtensson LB, Andersson BA, Karlsson P, Bergh I. Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer. *Cancer Med.* 2017;6:1108-1122
241. Schellekens MPJ, van den Hurk DGM, Prins JB, Donders ART, Molema J, Dekhuijzen R, et al. Mindfulness-based stress reduction added to care as usual for lung cancer patients and/or their partners: A multicentre randomized controlled trial. *Psychooncology.* 2017;26:2118-2126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28337821>
242. Victorson D, Hankin V, Burns J, Weiland R, Maletich C, Sufirin N, et al. Feasibility, acceptability and preliminary psychological benefits of mindfulness meditation training in a sample of men diagnosed with prostate cancer on active surveillance: results from a randomized controlled pilot trial. *Psycho-oncology.* 2017;26:1155-1163
243. Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K, Talib TL, Monahan PO, Giesler RB, et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction compared to psychoeducational support for persistently fatigued breast and colorectal cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2016;24:4085-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189614>
244. Blaes AH, Fenner D, Bachanova V, Torkelson C, Geller M, Haddad T, et al. Mindfulness-based cancer recovery in survivors recovering from chemotherapy and radiation. *J Community Support Oncol.* 2016;14:351-358
245. Specia M, Carlson LE, Goodey E, Angen M. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med.* 2000;62:613-622
246. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Jim HS, Ramesar S, Alinat CB, et al. The effects of mindfulness-based stress reduction on objective and subjective sleep parameters in women with breast cancer: a randomized controlled trial. *Psycho-oncology.* 2015;24:424-432
247. Garland SN, Carlson LE, Stephens AJ, Antle MC, Samuels C, Campbell TS. Mindfulness-based stress reduction compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia comorbid with cancer: a randomized, partially blinded, noninferiority trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:449-457
248. Bränström R, Kvillemo P, Brandberg Y, Moskowitz JT. Self-report mindfulness as a mediator of psychological well-being in a stress reduction intervention for cancer patients - a randomized study. *Ann Behav Med.* 2010;39:151-161
249. Bränström R, Kvillemo P, Moskowitz JT. A randomized study of the effects of mindfulness training on psychological well-being and symptoms of stress in patients treated for cancer at 6-month follow-up. *Int J Behav Med.* 2012;19:535-542
250. Zernicke KA, Campbell TS, Specia M, McCabe-Ruff K, Flowers S, Carlson LE. A randomized wait-list controlled trial of feasibility and efficacy of an online mindfulness-based cancer recovery program: the eTherapy for cancer applying mindfulness trial. *Psychosom Med.* 2014;76:257-267

251. Johns SA, Ah D, Brown LF, Beck-Coon K, Talib TL, Alyea JM, et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction for breast and colorectal cancer survivors: effects on cancer-related cognitive impairment. *J Cancer Surviv.* 2016;10:437-448
252. Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB, Nicholls PG, Harrington JE, Thomas PW. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:1335-1342
253. Würtzen H, Dalton SO, Christensen J, Andersen KK, Elsass P, Flyger HL, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction on somatic symptoms, distress, mindfulness and spiritual wellbeing in women with breast cancer: results of a randomized controlled trial. *Acta Oncol.* 2015;54:712-719
254. Carlson LE, Tamagawa R, Specia M, Faris P, Doll R, Stephen J, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer (MINDSET). *J Clin Oncol.* 2013;31:3119-3126
255. Andersen SR, Würtzen H, Steding-Jessen M, Christensen J, Andersen KK, Flyger H, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction on sleep quality: results of a randomized trial among Danish breast cancer patients. *Acta Oncologica.* 2013;52:336-344
256. Wurtzen H, Dalton SO, Elsass P, Sumbundu AD, Steding-Jensen M, Karlsen RV, et al. Mindfulness significantly reduces self-reported levels of anxiety and depression: results of a randomised controlled trial among 336 Danish women treated for stage I-III breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49:1365-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265707>
257. Zhang JY, Zhou YQ, Feng ZW, Fan YN, Zeng GC, Wei L. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on posttraumatic growth of Chinese breast cancer survivors. *Psychol Health Med.* 2017;22:94-109. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/053/CN-01445053/frame.html>, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13548506.2016.1146405>
258. Bränström R, Kvillemo P, Akerstedt T. Effects of mindfulness training on levels of cortisol in cancer patients. *Psychosomatics.* 2013;54:158-164
259. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Shelton M, Shivers S, Ramesar S, et al. A Large Randomized Trial: Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) for Breast Cancer (BC) Survivors on Salivary Cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs.* 2019;21:39-49. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30079756>
260. Lengacher CA, Reich RR, Post-White J, Moscoso M, Shelton MM, Barta M, et al. Mindfulness based stress reduction in post-treatment breast cancer patients: an examination of symptoms and symptom clusters. *J Behav Med.* 2012;35:86-94
261. Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, Crespi CM, Winston D, Arevalo J, et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer.* 2015;121:1231-1240
262. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Ramesar S, Park JY, Alinat C, et al. Examination of Broad Symptom Improvement Resulting From Mindfulness-Based Stress Reduction in Breast Cancer Survivors: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:2827-2834
263. Witt CM, Ausserer O, Baier S, Heidegger H, Icke K, Mayr O, et al. Effectiveness of an additional individualized multi-component complementary medicine treatment on health-related quality of life in breast cancer patients: a pragmatic randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149:449-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555830>

264. Klafke N, Mahler C, von Hagens C, Uhlmann L, Bentner M, Schneeweiss A, et al. The effects of an integrated supportive care intervention on quality of life outcomes in outpatients with breast and gynecologic cancer undergoing chemotherapy: Results from a randomized controlled trial. *Cancer Med.* 2019;8:3666-3676. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31115192>
265. Domnick M, Wiebelitz KR, Beer AM. Evaluation of the Effectiveness of a Multimodal Complementary Medicine Program for Improving the Quality of Life of Cancer Patients during Adjuvant Radiotherapy and/or Chemotherapy or Outpatient Aftercare. *Oncology (Switzerland).* 2017;93:83-91
266. Spahn G, Choi KE, Kennemann C, Lüdtker R, Franken U, Langhorst J, et al. Can a multimodal mind-body program enhance the treatment effects of physical activity in breast cancer survivors with chronic tumor-associated fatigue? A randomized controlled trial. *Integrative cancer therapies.* 2013;12:291-300
267. Targ EF, Levine EG. The efficacy of a mind-body-spirit group for women with breast cancer: a randomized controlled trial. *General hospital psychiatry.* 2002;24:238-248
268. He X, Fan J. The effect of a complex healing treatment on 2-year survival rate of patients with malignant tumors. *Integr Cancer Ther.* 2008;7:18-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292591>
269. Hébert JR, Hurley TG, Harmon BE, Heiney S, Hebert CJ, Steck SE. A diet, physical activity, and stress reduction intervention in men with rising prostate-specific antigen after treatment for prostate cancer. *Cancer epidemiology.* 2012;36:e128-36
270. Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008;9:1048-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799354>
271. Wayne PM, Lee MS, Novakowski J, Osypiuk K, Ligibel J, Carlson LE, et al. Tai Chi and Qigong for cancer-related symptoms and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2018;12:256-267. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222705>
272. Liu P, You J, Loo WTY, Sun Y, He Y, Sit H, et al. The efficacy of Guolin-Qigong on the body-mind health of Chinese women with breast cancer: a randomized controlled trial. *Quality of life research.* 2017;26:2321-2331
273. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, Nilsson Balfe L, Knols RH, Verra ML, et al. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52:651-658. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501804>
274. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Nicassio P, Ganz PA, et al. Tai Chi Chih Compared With Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Insomnia in Survivors of Breast Cancer: a Randomized, Partially Blinded, Noninferiority Trial. *Journal of clinical oncology.* 2017;35:2656-2665
275. Wayne PM, Berkowitz DL, Litrownik DE, Buring JE, Yeh GY. What do we really know about the safety of tai chi?: A systematic review of adverse event reports in randomized trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:2470-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878398>
276. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010802. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045199>

277. Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2009;17:1301-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214594>
278. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, Kummel S, Dobos G. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors-A randomized controlled trial. *Cancer*. 2015;121:2175-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739642>
279. Mustian KM, Sprod LK, Janelains M, Peppone LJ, Palesh OG, Chandwani K, et al. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2013;31:3233-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940231>
280. Cramer H, Pokhrel B, Fester C, Meier B, Gass F, Lauche R, et al. A randomized controlled bicenter trial of yoga for patients with colorectal cancer. *Psychooncology*. 2016;25:412-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228466>
281. Derry HM, Jaremka LM, Bennett JM, Peng J, Andridge R, Shapiro C, et al. Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2015;24:958-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25336068>
282. Janelains MC, Peppone LJ, Heckler CE, Kesler SR, Sprod LK, Atkins J, et al. YOCAS(c)(R) Yoga Reduces Self-reported Memory Difficulty in Cancer Survivors in a Nationwide Randomized Clinical Trial: Investigating Relationships Between Memory and Sleep. *Integr Cancer Ther*. 2016;15:263-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621521>
283. Ben-Josef AM, Chen J, Wileyto P, Doucette A, Bekelman J, Christodouleas J, et al. Effect of Eischens Yoga During Radiation Therapy on Prostate Cancer Patient Symptoms and Quality of Life: A Randomized Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:1036-1044. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721886>
284. Culos-Reed SN, Carlson LE, Daroux LM, Hatley-Aldous S. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psychooncology*. 2006;15:891-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16374892>
285. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, Ganz PA, Irwin MR, Olmstead R, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2012;118:3766-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180393>
286. Taylor TR, Barrow J, Makambi K, Sheppard V, Wallington SF, Martin C, et al. A Restorative Yoga Intervention for African-American Breast Cancer Survivors: a Pilot Study. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2018;5:62-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411330>
287. Rao RM, Vadiraja HS, Nagaratna R, Gopinath KS, Patil S, Diwakar RB, et al. Effect of Yoga on Sleep Quality and Neuroendocrine Immune Response in Metastatic Breast Cancer Patients. *Indian J Palliat Care*. 2017;23:253-260. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827927>
288. Anestin AS, Dupuis G, Lanctot D, Bali M. The Effects of the Bali Yoga Program for Breast Cancer Patients on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Results of a Partially Randomized and Blinded Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22:721-730. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470117>
289. Bower JE, Greendale G, Crosswell AD, Garet D, Sternlieb B, Ganz PA, et al. Yoga reduces inflammatory signaling in fatigued breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:20-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703167>
290. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, et al. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32:1058-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590636>



291. Kovacic T, Kovacic M. Impact of relaxation training according to Yoga In Daily Life(R) system on self-esteem after breast cancer surgery. *J Altern Complement Med.* 2011;17:1157-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22106845>
292. Loudon A, Barnett T, Piller N, Immink MA, Williams AD. Yoga management of breast cancer-related lymphoedema: a randomised controlled pilot-trial. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:214. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980836>
293. Loudon A, Barnett T, Piller N, Immink MA, Visentin D, Williams AD. The effects of yoga on shoulder and spinal actions for women with breast cancer-related lymphoedema of the arm: A randomised controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:343. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27590865>
294. Pruthi S, Stan DL, Jenkins SM, Huebner M, Borg BA, Thomley BS, et al. A Randomized Controlled Pilot Study Assessing Feasibility and Impact of Yoga Practice on Quality of Life, Mood, and Perceived Stress in Women With Newly Diagnosed Breast Cancer. *Glob Adv Health Med.* 2012;1:30-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257529>
295. Raghavendra RM, Nagarathna R, Nagendra HR, Gopinath KS, Srinath BS, Ravi BD, et al. Effects of an integrated yoga programme on chemotherapy-induced nausea and emesis in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16:462-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944760>
296. Vadiraja HS, Rao RM, Nagarathna R, Nagendra HR, Patil S, Diwakar RB, et al. Effects of Yoga in Managing Fatigue in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Palliat Care.* 2017;23:247-252. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827926>
297. De Michelis E. *A history of modern yoga: Patanjali and western esotericism.* 2005
298. Cramer H, Ward L, Steel A, Lauche R, Dobos G, Zhang Y. Prevalence, Patterns, and Predictors of Yoga Use: Results of a US Nationally Representative Survey. *Am J Prev Med.* 2016;50:230-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497261>
299. Cramer H. Yoga in Deutschland – Ergebnisse einer national repräsentativen Umfrage. *Forsch Komplementmed.* 2015;22:298-303
300. Cramer H, Lauche R, Dobos G. Characteristics of randomized controlled trials of yoga: a bibliometric analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:328. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183419>
301. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. Is one yoga style better than another? A systematic review of associations of yoga style and conclusions in randomized yoga trials. *Complement Ther Med.* 2016;25:178-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27062966>
302. Rao RM, Raghuram N, Nagendra HR, Kodaganur GS, Bilimagga RS, Shashidhara HP, et al. Effects of a Yoga Program on Mood States, Quality of Life, and Toxicity in Breast Cancer Patients Receiving Conventional Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Palliat Care.* 2017;23:237-246. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827925>
303. Chaoul A, Milbury K, Spelman A, Basen-Engquist K, Hall MH, Wei Q, et al. Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Cancer.* 2018;124:36-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940301>
304. Hughes DC, Darby N, Gonzalez K, Boggess T, Morris RM, Ramirez AG. Effect of a six-month yoga exercise intervention on fitness outcomes for breast cancer survivors. *Physiother Theory Pract.* 2015;31:451-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26395825>

305. Vardar Yagli N, Cener G, Arikan H, Satlam M, nal nce D, Savci S, et al. Do yoga and aerobic exercise training have impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors?. *Integr Cancer Ther.* 2015;14:125-132
306. Winters-Stone KM, Moe EL, Perry CK, Medysky M, Pommier R, Vetto J, et al. Enhancing an oncologist's recommendation to exercise to manage fatigue levels in breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018;26:905-912. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965138>
307. Lanctot D, Dupuis G, Marcaurell R, Anestin AS, Bali M. The effects of the Bali Yoga Program (BYP-BC) on reducing psychological symptoms in breast cancer patients receiving chemotherapy: results of a randomized, partially blinded, controlled trial. *J Complement Integr Med.* 2016;13:405-412. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27404902>
308. Cramer H, Ward L, Saper R, Fishbein D, Dobos G, Lauche R. The Safety of Yoga: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Epidemiol.* 2015;182:281-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116216>
309. Cramer H, Quinker D, Schumann D, Wardle J, Dobos G, Lauche R. Adverse effects of yoga: a national cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:190. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31357980>
310. Arends J, Bertz H, Bischoff S, Fietkau R, Herrmann H, Holm E, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin eV (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eV (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2015;40:e1-e74
311. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637832>
312. Freedland SJ, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong AJ, Moul JW, et al. A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2). *Clin Cancer Res.* 2020;26:3035-3043. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32108029>
313. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer.* 2020;72:627-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31496287>
314. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2018;10: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200193>
315. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol.* 2017;34:72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353094>
316. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Young B, Mills SJ, Cherry MG, et al. Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. *J Neurooncol.* 2020;147:213-227. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32036576>



317. Klement RJ, Brehm N, Sweeney RA. Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Med Oncol*. 2020;37:14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31927631>
318. Maisch P, Gschwend JE, Retz M. [Efficacy of a ketogenic diet in urological cancers patients : A systematic review]. *Urologe A*. 2018;57:307-313. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29322234>
319. Winter SF, Loebel F, Dietrich J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112:41-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325264>
320. Sremanakova J, Sowerbutts AM, Burden S. A systematic review of the use of ketogenic diets in adult patients with cancer. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31:793-802. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30062812>
321. Nebeling LC, Lerner E. Implementing a ketogenic diet based on medium-chain triglyceride oil in pediatric patients with cancer. *J Am Diet Assoc*. 1995;95:693-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7759747>
322. Rieger J, Bahr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014;44:1843-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728273>
323. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2016;115:466-79. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768850>
324. Sellers TA, Alberts SR, Vierkant RA, Grabrick DM, Cerhan JR, Vachon CM, et al. High-folate diets and breast cancer survival in a prospective cohort study. *Nutr Cancer*. 2002;44:139-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734059>
325. Tomaszewski JJ, Richman EL, Sadetsky N, O'Keefe DS, Carroll PR, Davies BJ, et al. Impact of folate intake on prostate cancer recurrence following definitive therapy: data from CaPSURE. *J Urol*. 2014;191:971-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095905>
326. Tu H, Dinney CP, Ye Y, Grossman HB, Lerner SP, Wu X. Is folic acid safe for non-muscle-invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2018;107:208-216. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529165>
327. Marx W, Teleni L, Opie RS, Kelly J, Marshall S, Itsiopoulos C, et al. Efficacy and Effectiveness of Carnitine Supplementation for Cancer-Related Fatigue: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112178>
328. Sun Y, Shu Y, Liu B, Liu P, Wu C, Zheng R, et al. A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Exp Ther Med*. 2016;12:4017-4024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105133>
329. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Till C, Greenlee H, Minasian LM, et al. Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl-L-carnitine (SWOG S0715). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110:669-676
330. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2627-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733756>

331. Choudhury K, Dutta S, Gupta A, Mondal S, Sharma S. Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2014;3:213-219. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/094/CN-00993094/frame.html>, <http://www.cci-online.org/article.asp?issn=2278-0513;year=2014;volume=3;issue=3;spage=213;epage=219;aulast=Mondal>
332. Kraft M, Kraft K, Lerch M. L-Carnitin – mehr als nur eine supportive Therapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms? (CARPAN-Studie). *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*. 2012;44:103-108. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=52228492>
333. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessi M, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist*. 2010;15:200-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156909>
334. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Lapin J, et al. L-carnitine supplementation in patients with advanced cancer and carnitine deficiency: a double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37:622-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809275>
335. Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, Cella D, Ansari B, Fisch MJ. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3864-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987089>
336. Okabayashi T, Sui K, Mastumoto T, Iwata J, Morita S, Iiyama T, et al. L-Carnitine Improves Postoperative Liver Function in Hepatectomized Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44:823-830
337. Zalat ZAK, Elewa HA, Abdel-Latif M, Alm El-Din MA, Kohaf NA. Evaluation of the cardioprotective effect of L-carnitine and silymarin in cancer patients receiving anthracycline-containing chemotherapy. *Journal of Bioscience and Applied Research*. 2020;6:190-206
338. Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2005;66:1080-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286128>
339. Koyama Y, Moro K, Nakano M, Miura K, Nagahashi M, Kosugi SI, et al. Intravenous Carnitine Administration in Addition to Parenteral Nutrition With Lipid Emulsion May Decrease the Inflammatory Reaction in Postoperative Surgical Patients. *J Clin Med Res*. 2017;9:831-837. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28912919>
340. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:2627
341. Callander N, Markovina S, Eickhoff J, Hutson P, Campbell T, Hematti P, et al. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib, doxorubicin and low-dose dexamethasone: a study from the Wisconsin Oncology Network. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74:875-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168296>
342. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S, et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-

- carnitine. Eur J Cancer. 2005;41:1746-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039110>
343. Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, Zanna C, Cortesi E, Crino L. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. Tumori. 2005;91:135-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948540>
344. Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, Baurain JF, Rolland F, Stenzl A, et al. A double-blind, randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of acetyl-L-carnitine in the prevention of sagopilone-induced peripheral neuropathy. Oncologist. 2013;18:1190-1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105751>
345. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. Nutrition. 2008;24:305-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262758>
346. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, et al. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. Nutrition. 2006;22:136-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16459226>
347. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:168-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591014>
348. Breikreutz R, Babylon A, Hack V, Schuster K, Tokus M, Bohles H, et al. Effect of carnitine on muscular glutamate uptake and intramuscular glutathione in malignant diseases. Br J Cancer. 2000;82:399-403. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10646895>
349. Buntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Micke O. Limited effects of selenium in the prevention of radiation-associated toxicities - results of a randomized study in head neck cancer patients. Anticancer research. 2008;28:52. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00725143/full>
350. Laali E, Manifar S, Kazemian A, Jahangard-Rafsanjani Z, Gholami K. Effect of Selenium on Incidence and Severity of Mucositis during Radiotherapy in Patients with Head and Neck Cancer. Oral health & preventive dentistry. 2020;18:765-771. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=32895660>
351. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78:828-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133068>
352. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Glatzel M, Reichl B, Kisters K, et al. Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology: follow-up analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. Integr Cancer Ther. 2014;13:463-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015649>
353. Jahangard-Rafsanjani Z, Gholami K, Hadjibabaie M, Shamshiri AR, Alimoghdam K, Sarayani A, et al. The efficacy of selenium in prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic SCT: a randomized clinical trial. Bone Marrow Transplant. 2013;48:832-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292233>
354. Asfour IA, El Shazly S, Fayek MH, Hegab HM, Raouf S, Moussa MA. Effect of high-dose sodium selenite therapy on polymorphonuclear leukocyte apoptosis in non-Hodgkin's lymphoma

- patients. *Biol Trace Elem Res.* 2006;110:19-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16679545>
355. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Buentzel J, Glatzel M, Baaske D, et al. Impact of treatment planning target volumen (PTV) size on radiation induced diarrhoea following selenium supplementation in gynecologic radiation oncology--a subgroup analysis of a multicenter, phase III trial. *Radiat Oncol.* 2013;8:72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531280>
356. Mix M, Singh AK, Tills M, Dibaj S, Groman A, Jaggernaut W, et al. Randomized phase II trial of selenomethionine as a modulator of efficacy and toxicity of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *World J Clin Oncol.* 2015;6:166-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468453>
357. Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J, Stratton SP, Slate EH, Hsu CH, et al. Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3:1035-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647337>
358. Karp DD, Lee SJ, Keller SM, Wright GS, Aisner S, Belinsky SA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III chemoprevention trial of selenium supplementation in patients with resected stage I non-small-cell lung cancer: ECOG 5597. *J Clin Oncol.* 2013;31:4179-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002495>
359. Goossens ME, Zeegers MP, van Poppel H, Joniau S, Ackaert K, Ameye F, et al. Phase III randomised chemoprevention study with selenium on the recurrence of non-invasive urothelial carcinoma The SELEnium and BLAdder cancer Trial. *Eur J Cancer.* 2016;69:9-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27814472>
360. Algotar AM, Stratton MS, Stratton SP, Hsu CH, Ahmann FR. No effect of selenium supplementation on serum glucose levels in men with prostate cancer. *Am J Med.* 2010;123:765-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670733>
361. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF, et al. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1477-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519754>
362. Hadrup N, Ravn-Haren G. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;58:126435. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775070/>
363. Hatfield DL, Gladyshev VN. The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) reveals the need for better understanding of selenium biology. *Mol Interv.* 2009;9:18-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299660>
364. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:djt456. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563519>
365. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>
366. Ghorbani A, Omidvar B, Parsi A. Protective effect of selenium on cisplatin induced nephrotoxicity: A double-blind controlled randomized clinical trial. *J Nephropathol.* 2013;2:129-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475439>
367. Hu W, Liu L, Diplock AT. Effect of co-supplementation of vitamin E and selenium on normal and malignant cell proliferation. *Journal of Xi'an Medical University, English Edition.* 1995;7:122-

125. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=25368703>
368. Ehrenpreis ED, Jani A, Levitsky J, Ahn J, Hong J. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1-8. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15690650>
369. Margalit DN, Kasperzyk JL, Martin NE, Sesso HD, Gaziano JM, Ma J, et al. Beta-carotene antioxidant use during radiation therapy and prostate cancer outcome in the Physicians' Health Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:28-32. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079732>
370. Mayne ST, Cartmel B, Baum M, Shor-Posner G, Fallon BG, Briskin K, et al. Randomized trial of supplemental beta-carotene to prevent second head and neck cancer. *Cancer Res*. 2001;61:1457-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11245451>
371. Meyskens FL, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Balcerzak SP, Samlowski W, Hynes H. Effects of vitamin A on survival in patients with chronic myelogenous leukemia: a SWOG randomized trial. *Leuk Res*. 1995;19:605-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7564470>
372. Toma S, Bonelli L, Sartoris A, Mira E, Antonelli A, Beatrice F, et al. beta-carotene supplementation in patients radically treated for stage I-II head and neck cancer: results of a randomized trial. *Oncol Rep*. 2003;10:1895-901. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534715>
373. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, de Vries N, van Tinteren H. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:977-86. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861309>
374. Jyothirmayi R, Ramadas K, Varghese C, Jacob R, Nair MK, Sankaranarayanan R. Efficacy of vitamin A in the prevention of loco-regional recurrence and second primaries in head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996;32B:373-6. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039219>
375. Chen M, Zhang L, Wang Q, Shen J. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e72245. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977264>
376. Chalermchai T, Tantiphlachiva K, Suwanrusme H, Voravud N, Sriuranpong V. Randomized trial of two different doses of pyridoxine in the prevention of capecitabine-associated palmar-plantar erythrodysesthesia. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010;6:155-60. URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20887495>
377. Corrie PG, Bulusu R, Wilson CB, Armstrong G, Bond S, Hardy R, et al. A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modifications. *Br J Cancer*. 2012;107:585-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814578>
378. Newling DW, Robinson MR, Smith PH, Byar D, Lockwood R, Stevens I, et al. Tryptophan metabolites, pyridoxine (vitamin B6) and their influence on the recurrence rate of superficial bladder cancer Results of a prospective, randomised phase III study performed by the EORTC GU Group EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *European urology*. 1995;27:110-6. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=7744151>

379. Braik T, Yim B, Evans AT, Kassem M, Mullane M, Lad T, et al. Randomized trial of vitamin B6 for preventing hand-foot syndrome from capecitabine chemotherapy. *J Community Support Oncol*. 2014;12:65-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971407>
380. Ota M, Tatsumi K, Suwa H, Watanabe J, Watanabe K, Osada S, et al. The Effect of Pyridoxine for Prevention of Hand-Foot Syndrome in Colorectal Cancer Patients with Adjuvant Chemotherapy Using Capecitabine: A Randomized Study. *Hepato-gastroenterology*. 2014;61:1008-13. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26158157>
381. Yap YS, Kwok LL, Syn N, Chay WY, Chia JWK, Tham CK, et al. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:1538-1545. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715540>
382. Fang, Wu, Han, Cao, Liu, al. e. High dose pyridoxine for the prevention of hand-foot syndrome caused by capecitabine. *Oncology*. 2010;30:1081-1082
383. Kang YK, Lee SS, Yoon DH, Lee SY, Chun YJ, Kim MS, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010;28:3824-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625131>
384. von Gruenigen V, Frasure H, Fusco N, DeBernardo R, Eldermire E, Eaton S, et al. A double-blind, randomized trial of pyridoxine versus placebo for the prevention of pegylated liposomal doxorubicin-related hand-foot syndrome in gynecologic oncology patients. *Cancer*. 2010;116:4735-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629022>
385. Milazzo S, Horneber M. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD005476. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918920>
386. Mani J, Rutz J, Maxeiner S, Juengel E, Bon D, Roos F, et al. Cyanide and lactate levels in patients during chronic oral amygdalin intake followed by intravenous amygdalin administration. *Complement Ther Med*. 2019;43:295-299. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30935547>
387. Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, Kvols LK, Sarna G, Koch R, et al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N Engl J Med*. 1982;306:201-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7033783>
388. Jacobs C, Hutton B, Ng T, Shorr R, Clemons M. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. *Oncologist*. 2015;20:210-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601965>
389. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer A controlled trial. *N Engl J Med*. 1979;301:687-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/384241>
390. Goel S, Mandal A, Singhal K, al. e. Emerging role of ascorbic acid in the management of advanced breast carcinoma as a chemosensitizer. *Asian J Surg*. 1999;22:333-336
391. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2014;6:222ra18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500406>
392. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med*. 1985;312:137-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3880867>



393. Liu B, Kuang A, Huang R, Zhao Z, Zeng Y, Wang J, et al. Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of <sup>131</sup>I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial. *J Nucl Med.* 2010;51:618-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237029>
394. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2014;6(222):222ra18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500406/>
395. Jeon Y, Park JS, Moon S, Yeo J. Effect of Intravenous High Dose Vitamin C on Postoperative Pain and Morphine Use after Laparoscopic Colectomy: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag.* 2016;2016:9147279. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27872555>
396. Attia S, Eickhoff J, Wilding G, McNeel D, Blank J, Ahuja H, et al. Randomized, double-blinded phase II evaluation of docetaxel with or without doxercalciferol in patients with metastatic, androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:2437-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413835>
397. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol.* 2007;25:669-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308271>
398. Hackshaw-McGeagh LE, Perry RE, Leach VA, Qandil S, Jeffreys M, Martin RM, et al. A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of prostate cancer progression and mortality. *Cancer Causes Control.* 2015;26:1521-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354897>
399. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, Sharma P, Klemp JR, Nydegger JL, et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with breast cancer receiving adjuvant letrozole The VITAL trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166:491-500. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770449>
400. Nasser NJ, Fenig S, Ravid A, Nouriel A, Ozery N, Gardyn S, et al. Vitamin D ointment for prevention of radiation dermatitis in breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28649650>
401. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, Armamento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:107-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691817>
402. Scher HI, Jia X, Chi K, de Wit R, Berry WR, Albers P, et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2191-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483004>
403. Shapiro AC, Adlis SA, Robien K, Kirstein MN, Liang S, Richter SA, et al. Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155:501-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868123>
404. Walsh JE, Clark AM, Day TA, Gillespie MB, Young MR. Use of alpha,25-dihydroxyvitamin D3 treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Immunol.* 2010;71:659-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438786>
405. Johansson H, Spadola G, Tosti G, Mandala M, Minisini AM, Queirolo P, et al. Vitamin D Supplementation and Disease-Free Survival in Stage II Melanoma: A Randomized Placebo

- Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13: URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=34199802>,  
[https://mdpi-res.com/d\\_attachment/nutrients/nutrients-13-01931/article\\_deploy/nutrients-13-01931-v2.pdf?version=1623065525](https://mdpi-res.com/d_attachment/nutrients/nutrients-13-01931/article_deploy/nutrients-13-01931-v2.pdf?version=1623065525)
406. Hajimohammadebrahim-Ketabforoush M, Shahmohammadi M, Khoundabi B, Shariatpanahi ZV. Effect of vitamin D supplementation on postcraniotomy pain after brain tumor surgery: a randomized clinical trial. *World Neurosurgery*. 2019;130:e105-e111
407. Brown JC, Rosenthal MH, Ma C, Zhang S, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Body Composition among Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial. *Cancers*. 2020;12: URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pmnm5&NEWS=N&AN=33233566>, [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/cancers/cancers-12-03451/article\\_deploy/cancers-12-03451-v2.pdf?version=1606201808](https://mdpi-res.com/d_attachment/cancers/cancers-12-03451/article_deploy/cancers-12-03451-v2.pdf?version=1606201808)
408. Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, Nordstrom M, Warnqvist A, Bergqvist J, et al. 'Palliative-D'-Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Cancers*. 2021;13: URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pmnm5&NEWS=N&AN=34359609>, [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/cancers/cancers-13-03707/article\\_deploy/cancers-13-03707-v2.pdf?version=1627275336](https://mdpi-res.com/d_attachment/cancers/cancers-13-03707/article_deploy/cancers-13-03707-v2.pdf?version=1627275336)
409. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, Abrams TA, Yurgelun MB, Cleary JM, et al. 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. *Jama*. 2019;321:1370-1379
410. Keshavarzi Z, Janghorban R, Alipour S, Tahmasebi S, Jokar A. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27:1325-1334
411. Akiba T, Morikawa T, Odaka M, Nakada T, Kamiya N, Yamashita M, et al. Vitamin D Supplementation and Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (RCT of Vitamin D for Lung Cancer). *Clinical Cancer Research*. 2018;24:4089-4097
412. Antunac Golubić Z, Baršić I, Librenjak N, Pleština S. Vitamin D supplementation and survival in metastatic colorectal cancer. *Nutrition and cancer*. 2018;70:413-417
413. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, et al. Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: the AMATERASU randomized clinical trial. *Jama*. 2019;321:1361-1369
414. Inglis JE, Fernandez ID, van Wijngaarden E, Culakova E, Reschke JE, Kleckner AS, et al. Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Phase Angle and Physical Function in Patients with Prostate Cancer on ADT. *Nutrition and cancer*. 2021;73:1882-1889. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=32911988>,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7947019/pdf/nihms-1670918.pdf>
415. Niravath P, Hilsenbeck SG, Wang T, Jiralerspong S, Nangia J, Pavlick A, et al. Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Breast cancer research and treatment*. 2019;177:427-435
416. Raoufinejad K, Shamshiri AR, Pezeshki S, Chahardouli B, Hadjibabaie M, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. Oral calcitriol in hematopoietic recovery and survival after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;27:709-720



417. Jacot W, Firmin N, Roca L, Topart D, Gallet S, Durigova A, et al. Impact of a tailored oral vitamin D supplementation regimen on serum 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer patients: a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27:1235-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029707>
418. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*. 2015;15:641. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162848/>
419. DKG/ASORS, DGHO, DEGRO, AWMF(Hrsg.). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>
420. Akutsu T, Kanno K, Okada S, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of vitamin d supplements on relapse of digestive tract cancer with tumor stromal immune response: a secondary analysis of the amaterasu randomized clinical trial. *Cancers*. 2021;13: URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02322412/full>, [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/cancers/cancers-13-04708/article\\_deploy/cancers-13-04708-v2.pdf?version=1632368473](https://mdpi-res.com/d_attachment/cancers/cancers-13-04708/article_deploy/cancers-13-04708-v2.pdf?version=1632368473)
421. Akutsu T, Okada S, Hirooka S, Ikegami M, Ohdaira H, Suzuki Y, et al. 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 Trialp53 Expression and Effects of Vitamin D Supplementation. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020;29:406-413
422. Morita M, Okuyama M, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. 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. *Nutrients*. 2021;13: URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02284572/full>, [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/nutrients/nutrients-13-01987/article\\_deploy/nutrients-13-01987-v2.pdf?version=1623893362](https://mdpi-res.com/d_attachment/nutrients/nutrients-13-01987/article_deploy/nutrients-13-01987-v2.pdf?version=1623893362)
423. Urashima M, Okuyama M, Akutsu T, Ohdaira H, Kaji M, Suzuki Y. 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. *Cancers*. 2020;12:347
424. Niravath P, Hilsenbeck SG, Wang T, Jiralerspong S, Nangia J, Pavlick A, et al. Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Breast cancer research and treatment*. 2019;177:427-435
425. Raoufinejad K, Shamshiri AR, Pezeshki S, Chahardouli B, Hadjibabaie M, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. Oral calcitriol in hematopoietic recovery and survival after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;27:709-720
426. Peppone LJ, Mustian KM, Peoples AR, Kerns SL, Reschke JE, Cole C, et al. A phase II RCT of high-dose vitamin D supplementation for androgen deprivation therapy (ADT)-induced bone loss among older prostate cancer (PCa) patients. 2017
427. Beer TM, Myrthue A, Garzotto M, O'Hara M F, Chin R, Lowe BA, et al. Randomized study of high-dose pulse calcitriol or placebo prior to radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:2225-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598784>
428. Gee J, Bailey H, Kim K, Kolesar J, Havighurst T, Tutsch KD, et al. Phase II open label, multi-center clinical trial of modulation of intermediate endpoint biomarkers by 1alpha-

- hydroxyvitamin D2 in patients with clinically localized prostate cancer and high grade pin. Prostate. 2013;73:970-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335089>
429. Wagner D, Trudel D, Van der Kwast T, Nonn L, Giangreco AA, Li D, et al. Randomized clinical trial of vitamin D3 doses on prostatic vitamin D metabolite levels and ki67 labeling in prostate cancer patients. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1498-507. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463655>
430. Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:5805-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027437>
431. Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2005;97:481-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812073>
432. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. Int J Cancer. 2006;119:2221-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16841333>
433. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. Head Neck. 2004;26:313-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054734>
434. Mazdak H, Zia H. Vitamin e reduces superficial bladder cancer recurrence: a randomized controlled trial. Int J Prev Med. 2012;3:110-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347607>
435. Afonseca SO, Cruz FM, Cubero Dde I, Lera AT, Schindler F, Okawara M, et al. Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial. Sao Paulo Med J. 2013;131:35-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538593>
436. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. J Pain Symptom Manage. 2006;32:237-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939848>
437. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. Support Care Cancer. 2006;14:1134-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622646>
438. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. Support Care Cancer. 2011;19:1769-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20936417>
439. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol. 2003;21:927-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610195>
440. Pace A, Giannarelli D, Galie E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2010;74:762-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194916>
441. Salehi Z, Roayaei M. Effect of Vitamin E on Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy Prevention: A Randomized Controlled Trial. Int J Prev Med. 2015;6:104. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682028>

442. Shamsaei G, Ahmadzadeh A, Mehraban N. The Vitamin E Preventive Effect on Taxol-Induced Neuropathy Among Patients With Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2017;In Press:e65027. URL: <http://cdn.neoscriber.org/cdn/dl/608c388c-04f1-11e8-9dce-9319fb34295e>, <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=620396737>
443. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998;16:495-500. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469333>
444. Villani V, Zucchella C, Cristalli G, Galie E, Bianco F, Giannarelli D, et al. Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: Preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2118-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849799>
445. Ghoreishi Z, Shidfar F, Irvani M, Esfahani A, Ghavamzadeh A. Effect of vitamin E on chemotherapy-induced mucositis and neutropenia in leukemic patients undergoing bone marrow transplantation. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2007;3:113-118. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/239/CN-00641239/frame.html>
446. Azizi A, Alirezaei S, Pedram P, R Mafi A. Efficacy of Topical and Systemic Vitamin E in Preventing Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Reports of Radiotherapy and Oncology*. 2015;2:e796. URL: <http://radioncology.com/en/articles/796.html>
447. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21:2545-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829674>
448. Fallahi B, Beiki D, Abedi SM, Saghari M, Fard-Esfahani A, Akhzari F, et al. Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer?. *Nucl Med Commun*. 2013;34:777-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23708871>
449. Upadhyaya A, Zhou P, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, et al. Radioprotective effect of vitamin E on salivary glands after radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer: a randomized-controlled trial. *Nucl Med Commun*. 2017;38:891-903. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806348>
450. Cheema D, Coomasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:463-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593379>
451. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2004;22:517-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752075>
452. Lenzhofer R, Ganzinger U, Rameis H, Moser K. Acute cardiac toxicity in patients after doxorubicin treatment and the effect of combined tocopherol and nifedipine pretreatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1983;106:143-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6630285>
453. Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Masci PP, Linnane AW, Vitetta L. Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review. *Clin Nutr*. 2013;32:888-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647723>
454. Sweet ES, Standish LJ, Goff BA, Andersen MR. Adverse events associated with complementary and alternative medicine use in ovarian cancer patients. *Integr Cancer Ther*. 2013;12:508-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625025>

455. Norred CL, Finlayson CA. Hemorrhage after the preoperative use of complementary and alternative medicines. *AANA journal*. 2000;68:217-20. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11132009>
456. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64:26-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642899>
457. Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schroder S, Bartsch HH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:349653. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066010>
458. Minchom AR, Saksornchai K, Bhosle J, Gunapala R, Puglisi M, Lu SK, et al. An unblinded, randomised phase II study of platinum-based chemotherapy with vitamin B12 and folic acid supplementation in the treatment of lung cancer with plasma homocysteine blood levels as a biomarker of severe neutropenic toxicity. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1:e000061. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25553247>
459. Chung MK, Kim do H, Ahn YC, Choi JY, Kim EH, Son YI. Randomized Trial of Vitamin C/E Complex for Prevention of Radiation-Induced Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155:423-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048670>
460. Tian X, Liu XL, Pi YP, Chen H, Chen WQ. Oral Zinc Sulfate for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials. *Front Oncol*. 2018;8:484. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30510915>
461. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:167-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697435>
462. S.Z. Gorgu AI. The effect of zinc sulphate in the prevention of radiation induced oral mucositis in patents with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Research*. 2013;11:111-116
463. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:745-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751063>
464. Lin YS, Lin LC, Lin SW, Chang CP. Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutr Cancer*. 2010;62:682-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20574929>
465. D. Moslemi NB. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngealmucositis in patients with head and neck cancers: A double blind, randomized controlled clinical trial. *International Journal of Radiation Research*. 2014;12:235-241. URL: [ijrr.com/article-1-1281-en.pdf](http://ijrr.com/article-1-1281-en.pdf)
466. Sangthawan D, Phungrassami T, Sinkitjarurnchai W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:69-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720981>

467. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2010;127:1984-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20104529>
468. Arbabi-kalati F, Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Ansari Moghadam A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2012;15:413-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724877>
469. Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA, Bearden JD, Vora SA, Atherton PJ, et al. Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67:1318-22. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17394940>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301606033840?via%3Dihub>
470. Lyckholm L, Hedding SP, Parker G, Coyne PJ, Ramakrishnan V, Smith TJ, et al. A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012;26:111-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764846>
471. Najafizade N, Hemati S, Gookizade A, Berjis N, Hashemi M, Vejdani S, et al. Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck cancers: A randomized placebo-controlled trial. *J Res Med Sci*. 2013;18:123-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23914214>
472. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfarò F, Villa S, Balzarini A, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer*. 1998;82:1938-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9587128>
473. Ribeiro SMF, Braga CBM, Peria FM, Martinez EZ, Rocha J, Cunha SFC. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15:24-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28444084>
474. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD001364. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775705>
475. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12:857-864
476. Prasad AS, Bao B. Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator: clinical therapeutic implications. *Antioxidants*. 2019;8:164
477. Lin LC, Que J, Lin KL, Leung HW, Lu CL, Chang CH. Effects of zinc supplementation on clinical outcomes in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers: a double-blinded randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:368-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980503>
478. Lin YS, Lin LC, Lin SW. Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: follow-up of a double-blind randomized study with subgroup analysis. *Laryngoscope*. 2009;119:1348-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402154>
479. Sangthawan D, Phunggrassami T, Sinkitjarurnchai W. Effects of zinc sulfate supplementation on cell-mediated immune response in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Nutr Cancer*. 2015;67:449-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803777>

480. Iovino L, Mazziotta F, Carulli G, Guerrini F, Morganti R, Mazzotti V, et al. High-dose zinc oral supplementation after stem cell transplantation causes an increase of TRECs and CD4+ naive lymphocytes and prevents TTV reactivation. *Leuk Res.* 2018;70:20-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29747074>
481. Braga CB, Santos IK, Palmeira P, Peria FM, Ribeiro SM, Martinez EZ, et al. Effect of Zinc Supplementation on Serological Response to Vaccination Against *Streptococcus Pneumoniae* in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Nutr Cancer.* 2015;67:926-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134076>
482. Gholizadeh N, Mehdipour M, Chavoshi SH, Kahani S, Sadrzadeh-Afshar M. The Effect of Orally-Administered Zinc in the Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Cancer Management.* 2017;10:e9252. URL: <http://cdn.neoscriber.org/cdn/dl/199d0080-e8ab-11e7-98dc-53297ffed8ce>, <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=620002794>, <https://neoscriber.org/cdn/serve/313f0/9d3b8c161c3978f7484c0fb2177f6a07c4b8bf45/ijcm-10-08-9252.pdf>
483. Mansouri A, Hadjibabaie M, Iravani M, Shamshiri AR, Hayatshahi A, Javadi MR, et al. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol.* 2012;30:22-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692101>
484. Rambod M, Pasyar N, Ramzi M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2018;33:14-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29551172>
485. Lin YS, Lin LC, Lin SW. Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: follow-up of a double-blind randomized study with subgroup analysis. *Laryngoscope.* 2009;119:1348-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402154>
486. Dale PS, Tamhankar CP, George D, Daftary GV. Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S29-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561869>
487. Dorr W, Herrmann T, Study G. Efficacy of Wobe-Mugos E for reduction of oral mucositis after radiotherapy : results of a prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blind phase III multicenter study. *Strahlenther Onkol.* 2007;183:121-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340069>
488. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, Parikh HK, Conradt C, Tamhankar CP, et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S23-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561868>
489. Martin T, Uhder K, Kurek R, Roeddiger S, Schneider L, Vogt H, et al. Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2002;65:17-22. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12413670>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814002001925?via%3Dihub>



490. Tan Y, Li P. Bromelain has significant clinical benefits after extraction of the third molar during chemotherapy in patients with hematologic tumor. *Oncol Lett.* 2018;15:2962-2966. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435025>
491. Vinzenz K SU. Die Therapie der radiogenen Mukositis mit Enzymen. *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen.* 1992;300-14. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-9087-6\\_34](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-9087-6_34)
492. Kasseroller R, Wenning HG. Efficacy and tolerability of proteolytic enzymes as an anti-inflammatory agent in lymphoedema after axillary dissection due to mammary cancer. *European Journal of Lymphology and Related Problems.* 2003;10:18-26. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=38607720>
493. Wrbka E, Kondras B. [Reinforcement of the chemotherapy of inoperable bronchopulmonary neoplasms by proteolytic enzymes]. *Wien Med Wochenschr.* 1978;128:153-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/645086>
494. Stauder G BF. Strahlentherapeutische Nebenwirkungen bei Abdominalkrebspatienten und deren Reduktion durch hydrolytische Enzympräparate. *Dtsch Z Onkol.* 1991;23:7-16. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-9087-6\\_34](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-9087-6_34)
495. Beuth J, Ost B, Pakdaman A, Rethfeldt E, Bock PR, Hanisch J, et al. Impact of complementary oral enzyme application on the postoperative treatment results of breast cancer patients--results of an epidemiological multicentre retrospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S45-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561873>
496. Popiela T, Kulig J, Hanisch J, Bock PR. Influence of a complementary treatment with oral enzymes on patients with colorectal cancers--an epidemiological retrospective cohort study. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2001;47 Suppl:S55-63. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11561874>
497. Sakalova A, Bock PR, Dedik L, Hanisch J, Schiess W, Gazova S, et al. Retrospective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S38-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561871>
498. Lahousen M. [Modification of liver parameters by adjuvant administration of proteolytic enzymes following chemotherapy in patients with ovarian carcinoma] Beeinflussung von Leberparametern durch adjuvante Gabe proteolytischer Enzyme nach Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. *Wiener medizinische wochenschrift (1946).* 1995;145:663-8. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=8585220>
499. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e214-e233. URL: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=146408471&site=ehost-live>, <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000905?download=true>
500. Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2009;66:825-833. URL: <https://academic.oup.com/ajhp/issue>, <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=354650455>, [https://watermark.silverchair.com/ajhp0825.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kKhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAuswggLnBgkqhkiG9w0BBwagggLYMIIC1AIBADCCA0GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM6ducF5DuvkKuf7AkAgEQgIICnKQkW\\_uMKyoYesbLEXoX83\\_jk](https://watermark.silverchair.com/ajhp0825.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAuswggLnBgkqhkiG9w0BBwagggLYMIIC1AIBADCCA0GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM6ducF5DuvkKuf7AkAgEQgIICnKQkW_uMKyoYesbLEXoX83_jk)



- [Q0CSLVyR8NNBG0G83MJAtAcg8neGZGwio7WY1uBTtTOPsv1v42ZUf00P\\_MFNb40QxavLervHku09T6vozqml5h94EDLWGN3M0KemH\\_P4lcCVX\\_wTVVvEUR1LCYTnPjRMUtPuj3IYmyVCEhXPX188zMvaxZawuH5Y4lnAZrYA8vBASfah9FtFjPEoCqCa98ySQ6J4Kzy\\_0dyKnu5w79Vvk6UbXEnjZcBvbvxalqarpnliQwhLhOV8gQ-\\_xICXUaZ2Oxc-Mq2ajjzpF8w1Nct95w3KX9yKgGZHhHOXPrBYnahVdpavQpeZzYbZMDaaoHPtKIX0p3ZEoXvqE31JopbUZXUEqAMZy0uaRf5GT0tFeG9Mk1nxb14TuPuOP0UqViQzrPFqJ5foBRzUOe92HDh\\_vRGk-kP\\_A9uszKVRGDjLEZhDr77teZGSul1\\_C9p70zlu6xE-3d-hLF-3v1TjWI3iRxUdA70iO-ijjYX0jYzaWDGh-fe5FoGZYMxc6Wm1V-3MvYzP\\_oBIY2RKK2qk-djQG8Qi3hJbRerc71383PBdgcZrEIT8lijecQLzGHjrM1o3dfkRUFKBp9mW1z5R5mmDfPW6k2kjuwYBRmrTgGnpXuEs1VEYe\\_qiwCuY9o867Z4rqdoNuh6SvhhIPCluoCohtTs1osJm7tXVdlfngg31GWp3FTnMlc8-oWflTC\\_bJkWPtV3Z4nSnY-phkq5QWSjqpCe31KrGFuiVC7GaQwqgnunrQRBMSEuBUHQqYp4hu3IO4CmcW8lpP3kGw\\_ZUnmSBqaTmCmPyHTbTlzSc0YowLpt1vgjoyh\\_8OiqUfey4jX-BTEelUKg6mHkBCIhV\\_vER0YRfFVcKGkgdAIC9A](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/311406880/)
501. Sarhill N, Davis MP, Walsh D, Nouneh C. Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *The American journal of hospice & palliative care*. 2001;18:51-3. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11406880>
502. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *Journal of palliative medicine*. 2010;13:33-8. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=19824814>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939847/pdf/jpm.2009.0184.pdf>
503. Reddy A, Schuler US, de la Cruz M, Yennurajalingam S, Wu J, Liu D, et al. Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids. *Journal of palliative medicine*. 2017;20:656-661. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=27997283>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915217/pdf/jpm.2016.0316.pdf>
504. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Cooper WO, Hall K, Stein CM. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA internal medicine*. 2015;175:420-7. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med12&NEWS=N&AN=25599329>, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2091400/loi140119.pdf>
505. Oneschuk D, Bruera E. Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. *Journal of palliative care*. 2000;16:50-4. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=10887733>
506. Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med*. 2016;130:1209-16
507. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;2:CD003971. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=28177515>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464101/pdf/CD003971.pdf>
508. 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;16:3656-61. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=9817288>
509. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. 2003;25:302-305. URL:

- <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=106870038&site=ehost-live>
510. Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;21:3421-4. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med10&NEWS=N&AN=23949740>
511. Ito S, Liao S. Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone. Journal of palliative medicine. 2008;11:838-41. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=18715174>, [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2008.0040?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2008.0040?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
512. Inturrisi CE, Portenoy RK, Max MB, Colburn WA, Foley KM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of methadone infusions in patients with cancer pain. Clinical pharmacology and therapeutics. 1990;47:565-77. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=2188771>
513. Hagen NA, Fisher K, Stiles C. Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. Journal of palliative medicine. 2007;10:331-7. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med6&NEWS=N&AN=17472503>, [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2006.0163?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2006.0163?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
514. Fountain JS, Tomlin AM, Reith DM, Tilyard MW. Fatal Toxicity Indices for Medicine-Related Deaths in New Zealand, 2008-2013. Drug Saf. 2020;43:223-232
515. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain?. Palliative medicine. 2011;25:488-93. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=21708855>
516. Brett J, Wylie CE, Raubenheimer J, Isbister GK, Buckley NA. 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;85:2098-2107
517. Amos LB, D'Andrea LA. Severe central sleep apnea in a child with leukemia on chronic methadone therapy. Pediatric pulmonology. 2013;48:85-7. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med10&NEWS=N&AN=22431505>
518. Friesen C, Roscher M, Alt A, Miltner E. Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance. Cancer research. 2008;68:6059-64. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=18676827>, [https://watermark.silverchair.com/6059.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAuswggLnBgkqhkiG9w0BBwaqggLYMIIC1AIBADCCAs0GCSqGSIb3DQEHAT\\_AeBglqhgkqBZQMEAS4wEQQMgMhHPFzZBhCilw\\_hAgEQgIICnprU-obU3KZS8cd0foaWHpSGlqJ1McdYb\\_OnF8jXQS0jpCnJRxBLPCunFbvjfibhbcYWrGy3wMaPly5G9KdRASapoOkF1qedvHLffmOcNxFzyt5P06wFZqivxuGWwnZtMI5wsAC\\_gEikwgf3YVWLRJuL7LVChzMvTFZ3GrNftuhivjolqRA0EQwH0aj\\_OID1xODjvd1THRmGfXU966NDhQC4XKugAiGvkkLSWYQhdGUg5eq-azyXglTmu\\_QEzUauZRE1u6r5Kx-A12LBcil9S0bBJMAc2mU6Yz997wcxLTgn-cQZEFQPI5Tv0OYNvtf5eFWxNAGBYc3LRb65e2Wxy-CNHymbpBPitqY-uBsR7hZx3XYvqjEGTx-lzLT0hNC-lzoyWptHUfv8Fv5xDkI4QbvBZKr9J2zjCyX\\_NJPnzupHMyo57DFSXmfbarvAHTsqOBprphgJaxhEM7Un1nrmj7t9JP3vbhkeM\\_ZRZwacWHnR8180YjMvMW-bIDWHnSqvfeF3sF5Lw3cB1zodDvFSPHPade\\_4R0h-l\\_W8R3KQYUJpEaiyi7TOY6JMdO6JMH73wra-he58jycQmJdEZjhHIEdsZgWcFWv4WIUa-](https://watermark.silverchair.com/6059.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAuswggLnBgkqhkiG9w0BBwaqggLYMIIC1AIBADCCAs0GCSqGSIb3DQEHAT_AeBglqhgkqBZQMEAS4wEQQMgMhHPFzZBhCilw_hAgEQgIICnprU-obU3KZS8cd0foaWHpSGlqJ1McdYb_OnF8jXQS0jpCnJRxBLPCunFbvjfibhbcYWrGy3wMaPly5G9KdRASapoOkF1qedvHLffmOcNxFzyt5P06wFZqivxuGWwnZtMI5wsAC_gEikwgf3YVWLRJuL7LVChzMvTFZ3GrNftuhivjolqRA0EQwH0aj_OID1xODjvd1THRmGfXU966NDhQC4XKugAiGvkkLSWYQhdGUg5eq-azyXglTmu_QEzUauZRE1u6r5Kx-A12LBcil9S0bBJMAc2mU6Yz997wcxLTgn-cQZEFQPI5Tv0OYNvtf5eFWxNAGBYc3LRb65e2Wxy-CNHymbpBPitqY-uBsR7hZx3XYvqjEGTx-lzLT0hNC-lzoyWptHUfv8Fv5xDkI4QbvBZKr9J2zjCyX_NJPnzupHMyo57DFSXmfbarvAHTsqOBprphgJaxhEM7Un1nrmj7t9JP3vbhkeM_ZRZwacWHnR8180YjMvMW-bIDWHnSqvfeF3sF5Lw3cB1zodDvFSPHPade_4R0h-l_W8R3KQYUJpEaiyi7TOY6JMdO6JMH73wra-he58jycQmJdEZjhHIEdsZgWcFWv4WIUa-)

- [3Ah5NI7E12QqyOm0iYpL9\\_mpyOPzsRIZ\\_85vTcjOeQVDeM SGYULJerJjy\\_V9BlRtH2dlz0jCRY8i-BF\\_Mhr5b5aFYpG5dYbeJKcUUHt49BG972FxmFRXUEy6QDrkTj1zvUiAEwtVejmD\\_40iv4zCLOVVbZ9-oIUkifQP3qsTUM9J1UjO6HE-WFGGkpb7OeyDbQFwKv-sAODRDD-mxUhrj1FqfkhsyiMoAMpvkciGclT8mBlZmf9JyXs1Je9sb5q7qlelYWMnOtZTUegUG4ll4k](https://doi.org/10.1007/s12094-019-02100-0)
519. Friesen C, Roscher M, Hormann I, Fichtner I, Alt A, Hilger RA, et al. Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget*. 2013;4:677-90. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med10&NEWS=N&AN=23633472>, <https://www.oncotarget.com/article/952/pdf/>
520. Kang SM, Rosales JL, Meier-Stephenson V, Kim S, Lee KY, Narendran A. Genome-wide loss-of-function genetic screening identifies opioid receptor mu1 as a key regulator of L-asparaginase resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncogene*. 2017;36:5910-5913. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=28650467>
521. Kua VMD, Rasul A, Sreenivasan S, Rasool B, Younis T, Lai NS. Methadone hydrochloride and leukemia cells: Effects on cell viability, DNA fragmentation and apoptotic proteins expression level. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2019;32:1797-1803. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med16&NEWS=N&AN=31680075>
522. Singh A, Jayanthan A, Farran A, Elwi AN, Kim S, Farran P, et al. Induction of apoptosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells by the therapeutic opioid methadone and effective synergy with Bcl-2 inhibition. *Leukemia research*. 2011;35:1649-57. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=21798596>
523. Friesen C, Hormann I, Roscher M, Fichtner I, Alt A, Hilger R, et al. Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2014;13:1560-70. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med11&NEWS=N&AN=24626197>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050161/pdf/cc-13-1560.pdf>
524. Perez-Alvarez S, Iglesias-Guimaraes V, Solesio ME, Melero-Fernandez de Mera RM, Yuste VJ, Galindo MF, et al. Methadone induces CAD degradation and AIF-mediated necrotic-like cell death in neuroblastoma cells. *Pharmacological research*. 2011;63:352-60. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=21145398>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661810002252?via%3Dihub>
525. Shi L, Pohla H, Buchner A, Zhang L, Pongratz T, Ruhm A, et al. MOP-dependent enhancement of methadone on the effectiveness of ALA-PDT for A172 cells by upregulating phosphorylated JNK and BCL2. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2020;30:101657. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=31945545>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100020300090?via%3Dihub>
526. Landgraf V, Griessmann M, Roller J, Polednik C, Schmidt M. DL-Methadone as an Enhancer of Chemotherapeutic Drugs in Head and Neck Cancer Cell Lines. *Anticancer research*. 2019;39:3633-3639. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med16&NEWS=N&AN=31262889>, <https://ar.iijournals.org/content/anticanres/39/7/3633.full.pdf>
527. Maneckjee R, Minna JD. Nonconventional opioid binding sites mediate growth inhibitory effects of methadone on human lung cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89:1169-73. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=1311082>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC48410/pdf/pnas01078-0029.pdf>
528. Michalska M, Schultze-Seemann S, Kuckuck I, Katzenwadel A, Wolf P. Impact of Methadone on Cisplatin Treatment of Bladder Cancer Cells. *Anticancer research*. 2018;38:1369-1375. URL:

- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=29491061>  
<https://ar.iijournals.org/content/anticancer/38/3/1369.full.pdf>
529. Zagon IS, McLaughlin PJ. Opioids and the apoptotic pathway in human cancer cells. *Neuropeptides*. 2003;37:79-88. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=12747939>,  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143417903000076?via%3Dihub>
530. Brawanski K, Brockhoff G, Hau P, Vollmann-Zwerenz A, Freyschlag C, Lohmeier A, et al. Efficacy of D,L-methadone in the treatment of glioblastoma in vitro. *CNS oncology*. 2018;7:CNS18. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=29916277>  
<https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/cns-2018-0006?download=true>
531. Bruggen M, Mangana J, Irmisch A, French LE, Levesque MP, Cheng PF, et al. Methadone-Not a magic bullet in melanoma therapy. *Experimental dermatology*. 2018;27:694-696. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=29577418>  
[https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/150974/1/2018\\_LF\\_Methadone\\_-\\_not\\_a\\_magic\\_bullet\\_in\\_melanoma\\_therapy.pdf](https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/150974/1/2018_LF_Methadone_-_not_a_magic_bullet_in_melanoma_therapy.pdf)
532. Fiegl H, Hagenbuchner J, Kyvelidou C, Seeber B, Sopper S, Tsibulak I, et al. Dubious effects of methadone as an "anticancer" drug on ovarian cancer cell-lines and patient-derived tumor-spheroids. *Gynecologic oncology*. 2022;165:129-136. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med20&NEWS=N&AN=35033381>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825822000099?via%3Dihub>,  
[https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(22\)00009-9/pdf](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(22)00009-9/pdf)
533. Haas B, Ciftcioglu J, Jermar S, Weickhardt S, Eckstein N, Kaina B. Methadone-mediated sensitization of glioblastoma cells is drug and cell line dependent. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2021;147:779-792. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med18&NEWS=N&AN=33315125>  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872955/pdf/432\\_2020\\_Article\\_3485.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872955/pdf/432_2020_Article_3485.pdf)
534. Oppermann H, Matusova M, Glasow A, Dietterle J, Baran-Schmidt R, Neumann K, et al. D,L-Methadone does not improve radio- and chemotherapy in glioblastoma in vitro. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2019;83:1017-1024. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med16&NEWS=N&AN=30888463>  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00280-019-03816-3.pdf>
535. Vatter T, Klumpp L, Ganser K, Stransky N, Zips D, Eckert F, et al. Against Repurposing Methadone for Glioblastoma Therapy. *Biomolecules*. 2020;10: URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med17&NEWS=N&AN=32560384>  
[https://mdpi-res.com/d\\_attachment/biomolecules/biomolecules-10-00917/article\\_deploy/biomolecules-10-00917-v2.pdf?version=1592799110](https://mdpi-res.com/d_attachment/biomolecules/biomolecules-10-00917/article_deploy/biomolecules-10-00917-v2.pdf?version=1592799110)
536. Onken J, Friesen C, Vajkoczy P, Misch M. Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma. *Anticancer research*. 2017;37:1227-1235. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=28314286>
537. von der Brelie C, Schatlo B, Bettag C, Rohde V. Safety aspects of opioid-naive patients with high-grade glioma treated with D,L-Methadone: an observational case series. *Neurosurgical review*. 2021;44:579-586. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med18&NEWS=N&AN=32060760>
538. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain medicine (Malden, Mass.)*. 2008;9:315-44. URL:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=18386306>

- [https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2019-09865-018&site=ehost-live](https://watermark.silverchair.com/9-3-315.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAwYwggMCBgkqhkiG9w0BBwagggLzMIIC7wIBADCCAUGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM-17q2b0HWLe9oc7jAqEQgIIcUEH7h37jbvdgAbfWUiuObYc8fdOaQGOmGW02dOj4A6ixQcYB_OF8Eaiy3jEtPFDaoVXkPRs2PYBV0afGThM4VGO7K8BePl2GZMutAMeU9zUbt6HDL7i_kjIUXXCXYCGhbraVTT5J0qNkn1zsbntoFvr6YlnTZt-ZCsHjxYln-H699rPiNQLba2NCBeYC5ILX89vDIXHohmWoUvuHaJBwVvhG0R_bGpgjOlwrVqyy12wzDgEfkCaLp4a46r3h-jYZfpyu4ldfA3_BQpAuhg1WkmJQq4S4SEMKen07ImohsVTAZ7K6YOWXBr-QgCw0Vhd2clVqbOm3j5sXyGcSokKZCYQ5CaC8_vEo4VNVdYZaG-CfcNo75gBd6LEvcrSPkRqJVJeOOMBYgkWXDBQU2puKfgeISbGLj2KDEYT6B18j2vfYhMOUHDKXUBVSCmj-lrjLAONrxLq6LRd9H7UwAfyjwypr9F2-xagI5HAH8vjZtW1dm6pnGU92GFPhoF6ZYNoEJJ-idtvQ9pIpg6H1_xeTilYh_9xxdAzUZygorK1Jfzpq6qg8stlL8SrnsM46LseDKZexi4IDVUu7xO6rnsP9z5_j4c1moEN4y2tktbxCCqoe8gQMNRM6H6VUwwDPNZnwtppqVBXFhgDPk0I0iYU1AhGVI6_pXuF-HFDrGvMzd-_o6tKxFOcDdlZBUGEqIX8n1zidAowWHMe4PyoHMMnQAs4Jyr2TN3qXnt0W5HhRpkiff01_ZrWCxpBlAMdpWunpna_F650bKp-6muaZmIZGf3tK9RaPlb2OkJFZIOHngeuqYr011Wfw9ZLtl1wgC9PGbOkBS0--3iaulW63kiyZqmrumjTgYb_ymCmjKeJbfDHq019rSxleivydLW95Qk7O37y-foSxA48ZkFxpPPUeREu_rVaFvhQlqIYU</a></p>
<p>539. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paice J, et al. Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: Expert consensus White paper. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i>. 2019;57:635-645. URL: <a href=), ORCID: 0000-0001-9889-8610, ORCID: 0000-0002-7628-8675, [mmcphers@rx.umaryland.edu](mailto:mmcphers@rx.umaryland.edu), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088539241831114X?via%3Dihub>
540. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Burst Ketamine to Reverse Opioid Tolerance in Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;25:302-305. URL: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2003-03557-003&site=ehost-live>
541. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *Journal of palliative medicine*. 2010;13:33-8. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=19824814>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939847/pdf/jpm.2009.0184.pdf>
542. Reddy A, Schuler US, de la Cruz M, Yennurajalingam S, Wu J, Liu D, et al. Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids. *Journal of palliative medicine*. 2017;20:656-661. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=27997283>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915217/pdf/jpm.2016.0316.pdf>
543. Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *International journal of legal medicine*. 2016;130:1209-1216
544. Neurologie NAidDK(uDGf. Gemeinsame Stellungnahme der NOA und DGN: Gliomtherapie mit Methadon: bisher nur experimentell getestet Wirkung beim Menschen völlig unklar. 2015; URL: [https://www.dgn.org/images/red\\_pressemitteilungen/2015/150326\\_Stellungnahme\\_NOA\\_DGN\\_Methadon\\_bei\\_Glioblastom\\_final.pdf](https://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150326_Stellungnahme_NOA_DGN_Methadon_bei_Glioblastom_final.pdf)
545. Wörmann B&S. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie: Methadon bei Krebspatienten: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit. 2018; URL:



- [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/methadon/DGHO\\_Stellungnahme\\_Methadon%2020170426\\_.pdf/view](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/methadon/DGHO_Stellungnahme_Methadon%2020170426_.pdf/view)
546. Palliativmedizin DGf. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin zum Einsatz von D,L-Methadon zur Tumorthapie. 2017; URL: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705\\_DGP\\_Stellungnahme\\_Methadon.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705_DGP_Stellungnahme_Methadon.pdf)
547. Vitale MG, Barbato C, Crispo A, Habetswallner F, Martino BM, Riccardi F, et al. ZeOxaNMulti Trial: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Oral PMA-zeolite to prevent Chemotherapy-Induced Side Effects, in particular, Peripheral Neuropathy. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2020;25: URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02123444/full>, [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/molecules/molecules-25-02297/article\\_deploy/molecules-25-02297-v2.pdf?version=1589678050](https://mdpi-res.com/d_attachment/molecules/molecules-25-02297/article_deploy/molecules-25-02297-v2.pdf?version=1589678050)
548. Pavelic K, Hadzija M, Bedrica L, Pavelic J, Dikic I, Katic M, et al. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). 2001;78:708-20. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11434724>
549. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs*. 2002;25:442-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464836>
550. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2015;15:181-90 e1-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619686>
551. Olsen DL, Raub W, Bradley C, Johnson M, Macias JL, Love V, et al. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2001;28:543-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338761>
552. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1996;36:345-349. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=26359459>
553. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Sithatani C, Sawangsilp T, Narkwong L, et al. The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: A double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomedicine*. 2009;3:375-382. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=355310824>
554. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:171-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337553>
555. Mansouri P, Haghghi M, Beheshtipour N, Ramzi M. The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy-Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016;4:119-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27218109>
556. Sahebamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, et al. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzylamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral

- Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13:309-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25431805>
557. Lissoni P, Giani L, Zerbini S, Trabattoni P, Rovelli F. Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms. *Nat Immun.* 1998;16:27-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789122>
558. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, Zago R, Colciago M, Messina G, et al. A randomized study of chemotherapy versus biochemistry with chemotherapy plus aloe arborescens in patients with metastatic cancer. *In Vivo.* 2009;23:171-176. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=354370379>, <http://iv.iiarjournals.org/content/23/1/171.full.pdf>
559. Eggli U, Newton LE. *Etymological dictionary of succulent plant names.* 2004
560. Yagi A, Kabash A, Okamura N, Haraguchi H, Moustafa SM, Khalifa TI. Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloesin derivatives in Aloe vera. *Planta Med.* 2002;68:957-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451482>
561. European Medicines Agency. *Aloes folii succus siccatus.* 2017; URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/aloes-folii-succus-siccatus>
562. Stahl-Biskup E. *Kooperation Phytopharmaka - Arzneipflanzenlexikon.* 2019
563. Hardtke. *Kommentar zum Europäischen Arzneibuch Ph Eur 400, Curaçao-Aloe. Loseblattsammlung, 17. Lieferung 2004, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.* 2004
564. Teuscher E, Melzig MF, Lindequist U. *Biogene Arzneimittel.* 1997;5
565. Dingermann T, Hiller K. *Schneider Arzneidrogen.* .: 2004
566. European Food Safety Authority. *Gesundheitsbedenken für Hydroxyanthravenderivate in Lebensmitteln.* 2018; URL: <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/180123>
567. Verbraucherzentrale. *Aloe Vera - die Pflanze für Schönheit und Gesundheit?.* 2019
568. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Aloe Vera.* 2020
569. Byeon SW, Pelley RP, Ullrich SE, Waller TA, Bucana CD, Strickland FM. Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol.* 1998;110:811-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579551>
570. Leng H, Pu L, Xu L, Shi X, Ji J, Chen K. Effects of aloe polysaccharide, a polysaccharide extracted from Aloe vera, on TNF- $\alpha$ -induced HaCaT cell proliferation and the underlying mechanism in psoriasis. *Molecular Medicine Reports.* 2018;18:3537-3543
571. Park CH, Nam DY, Son HU, Lee SR, Lee HJ, Heo JC, et al. Polymer fraction of Aloe vera exhibits a protective activity on ethanol-induced gastric lesions. *Int J Mol Med.* 2011;27:511-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21286662>
572. Wang Z, Zhou J, Huang Z, Yang A, Liu Z, Xia Y, et al. Aloe polysaccharides mediated radioprotective effect through the inhibition of apoptosis. *Journal of radiation research.* 2004;45:447-454
573. Zhang L, Tizard IR. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel. *Immunopharmacology.* 1996;35:119-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956975>



574. Lee JK, Lee MK, Yun YP, Kim Y, Kim JS, Kim YS, et al. Acemannan purified from Aloe vera induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. *Int Immunopharmacol.* 2001;1:1275-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460308>
575. Pugh N, Ross SA, ElSohly MA, Pasco DS. Characterization of Aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity. *J Agric Food Chem.* 2001;49:1030-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262067>
576. Lee KH, Kim JH, Lim DS, Kim CH. Anti-leukaemic and anti-mutagenic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate isolated from Aloe vera Linne. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52:593-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864149>
577. Khorasani G, Hosseinimehr SJ, Azadbakht M, Zamani A, Mahdavi MR. Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study. *Surg Today.* 2009;39:587-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562446>
578. Burusapat C, Supawan M, Pruksapong C, Pitiseree A, Suwantemee C. Topical Aloe Vera Gel for Accelerated Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial and Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142:217-226. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649056>
579. Sahebnasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S, et al. Successful Treatment of Acute Radiation Proctitis with Aloe Vera: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Trial. *J Altern Complement Med.* 2017;23:858-865. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28618234>
580. Giannini I, Andreoli R, Bianchi F, Cavallaro V, Corno F, Geccherle A, et al. Effectiveness of topical use of Lietofix® in wound healing after pilonidal sinus excision: a multicenter study by the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Techniques in coloproctology.* 2019;23:373-378
581. Kamath NP, Tandon S, Nayak R, Naidu S, Anand PS, Kamath YS. The effect of aloe vera and tea tree oil mouthwashes on the oral health of school children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020;21:61-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111439>
582. Ali S, Wahbi W. The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2017;23:913-918. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029732>
583. Al-Maweri SA, Ashraf S, Lingam AS, Alqutaibi A, Abdulrab S, Alaizari N, et al. Aloe vera in treatment of oral submucous fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2019;48:99-107. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30329174>
584. Choi HC, Kim SJ, Son KY, Oh BJ, Cho BL. Metabolic effects of aloe vera gel complex in obese prediabetes and early non-treated diabetic patients: randomized controlled trial. *Nutrition.* 2013;29:1110-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735317>
585. Hekmatpou D, Mehrabi F, Rahzani K, Aminiyan A. The effect of Aloe Vera gel on prevention of pressure ulcers in patients hospitalized in the orthopedic wards: a randomized triple-blind clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:264. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30268162>
586. Leiva-Cala C, Lorenzo-Pouso AI, Centenera-Centenera B, Lopez-Palafox J, Gandara-Vila P, Garcia-Garcia A, et al. Clinical efficacy of an Aloe Vera gel versus a 0.12% chlorhexidine gel in preventing traumatic ulcers in patients with fixed orthodontic appliances: a double-blind randomized clinical trial. *Odontology.* 2020;108:470-478. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31664632>

587. Chang X, Zhao J, Tian F, Jiang Y, Lu J, Ma J, et al. Aloe-emodin suppresses esophageal cancer cell TE1 proliferation by inhibiting AKT and ERK phosphorylation. *Oncol Lett.* 2016;12:2232-2238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602169>
588. Im SA, Kim JW, Kim HS, Park CS, Shin E, Do SG, et al. Prevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced mouse colon carcinogenesis by processed Aloe vera gel. *Int Immunopharmacol.* 2016;40:428-435. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697726>
589. Kuo P, Lin T, Lin C. The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines. *Life sciences.* 2002;71:1879-1892
590. Luo J, Yuan Y, Chang P, Li D, Liu Z, Qu Y. Combination of aloe-emodin with radiation enhances radiation effects and improves differentiation in human cervical cancer cells. *Mol Med Rep.* 2014;10:731-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24920336>
591. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD000978. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491378>
592. Farrugia CE, Burke ES, Haley ME, Bedi KT, Gandhi MA. The use of aloe vera in cancer radiation: An updated comprehensive review. *Complementary therapies in clinical practice.* 2019;35:126-130
593. Ferreira EB, Vasques CI, Gadia R, Chan RJ, Guerra EN, Mezzomo LA, et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2017;25:1001-1011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27957620>
594. Food, Drug Administration H. Status of certain additional over-the-counter drug category II and III active ingredients Final rule. *Federal register.* 2002;67:31123
595. Pigatto PD, Guzzi G. Aloe linked to thyroid dysfunction. *Arch Med Res.* 2005;36:608. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099348>
596. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an Aloe vera preparation: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11:303-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15633238>
597. Lee A, Chui PT, Aun CS, Gin T, Lau AS. Possible interaction between sevoflurane and Aloe vera. *Annals of Pharmacotherapy.* 2004;38:1651-1654
598. Baretta Z, Ghiotto C, Marino D, Jirillo A. Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy. *Ann Oncol.* 2009;20:1445-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654201>
599. Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ, et al. Aloe-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci.* 2010;25:492-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191055>
600. Boudreau MD, Beland FA, Nichols JA, Pogribna M. Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized [corrected] whole leaf extract of Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 2013;1-266. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042237>
601. Teschke R, Genthner A, Wolff A, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: analysis of cases with initially reported positive re-exposure tests. *Dig Liver Dis.* 2014;46:264-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315480>
602. Djuv A, Nilsen OG. Aloe vera juice: IC50 and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytotherapy Research.* 2012;26:445-451

603. Haddad P, Amouzgar-Hashemi F, Samsami S, Chinichian S, Oghabian MA. Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. *Curr Oncol*. 2013;20:e345-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904773>
604. Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D, et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;39:1761-1769. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560780>
605. Guo X, Mei N. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2016;34:77-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986231>
606. National Center for Complementary and Integrative Health. Aloe Vera. 2016; URL: <https://www.nccih.nih.gov/health/aloe-vera>
607. Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. Oral aloe vera-induced hepatitis. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1740-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726067>
608. Curciarello J, De Ortuzar S, Borzi S, Bosia D. [Severe acute hepatitis associated with intake of Aloe vera tea]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:436-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783689>
609. Kanat O, Ozet A, Ataergin S. Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. *Eur J Intern Med*. 2006;17:589. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17142185>
610. Lee J, Lee MS, Nam KW. Acute toxic hepatitis caused by an aloe vera preparation in a young patient: a case report with a literature review. *Korean J Gastroenterol*. 2014;64:54-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073673>
611. Cosmetic Ingredient Review Expert P. Final report on the safety assessment of AloeAndongensis Extract, Aloe Andongensis Leaf Juice,aloe Arborescens Leaf Extract, Aloe Arborescens Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Protoplasts, Aloe Barbadensis Flower Extract, Aloe Barbadensis Leaf, Aloe Barbadensis Leaf Extract, Aloe Barbadensis Leaf Juice,aloe Barbadensis Leaf Polysaccharides, Aloe Barbadensis Leaf Water, Aloe Ferox Leaf Extract, Aloe Ferox Leaf Juice, and Aloe Ferox Leaf Juice Extract. *International journal of toxicology*. 2007;26 Suppl 2:1-50. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17613130>
612. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, Moore DF, Mattar BI, Lavasseur BI, et al. The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). *Journal of supportive oncology*. 2011;9:24-31. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/569/CN-00778569/frame.html>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052692/pdf/nihms261040.pdf>
613. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Valerian. URL: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/valerian>
614. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) EMA/HMPC/327107/2017 European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L, radix and Humulus lupulus L, flos. 2017; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix-humulus-lupulus-l-flos-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix-humulus-lupulus-l-flos-revision_en.pdf)
615. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2014;2014

616. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:455-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984078>
617. AWMF und DGGG. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). 2020
618. European Medicines Agency CoHMP. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt, rhizoma. 2018
619. Fritz H, Seely D, McGowan J, Skidmore B, Fernandes R, Kennedy DA, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*. 2014;13:12-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439657>
620. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45:143-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416109>
621. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause*. 2003;10:58-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544678>
622. Li J, Godecke T, Chen SN, Imai A, Lankin DC, Farnsworth NR, et al. In vitro metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Xenobiotica*. 2011; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827327>
623. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*. 2011;18:366-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228727>
624. Nice-Guideline. *Menopause*. 2015;94-95
625. Nice-Guideline. *Menopause*, Appendices I -K. 2015;240-258
626. Szmyd M, Lloyd V, Hallman K, Aleck K, Mladenovic V, McKee C, et al. The effects of black cohosh on the regulation of estrogen receptor (ERalpha) and progesterone receptor (PR) in breast cancer cells. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2018;10:1-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29403307>
627. Teschke R. Black cohosh and suspected hepatotoxicity: inconsistencies, confounding variables, and prospective use of a diagnostic causality algorithm A critical review. *Menopause*. 2010;17:426-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216279>
628. Hernandez Munoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S59-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609560>
629. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19:2739-2745. URL: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=107042647&site=ehost-live>
630. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol*. 2006;24:2836-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782922>

631. Wang C, Huang Q, Liang CL, Zhang YW, Deng DH, Yu Y, et al. Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. J Ethnopharmacol. 2019;238:111840. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30935866>
632. Ruan X, Mueck AO, Beer AM, Naser B, Pickartz S. Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic Cimicifuga racemosa extract) with and without St John's wort in breast cancer patients. Climacteric. 2019;22:339-347. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626212>
633. Beer AM, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on Cimicifuga racemosa's Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:860602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062793>
634. Beer A. Cimicifuga racemosa bei klimakterischen Beschwerden - Aktuelle Daten bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit. Zeitschrift für Phytotherapie. 2015;36:10-17
635. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L) Nutt, rhizoma. 2018;EMA/HMPC/48745/2017:1-8. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Herbal\\_monograph/2017/08/WC500233056.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2017/08/WC500233056.pdf)
636. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. Clin Pharmacol Ther. 2005;77:415-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900287>
637. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, Braendle W, Slinger T, Schmidt M, et al. The use of herbal preparations to alleviate climacteric disorders and risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:2207-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661079>
638. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K, et al. Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Cancer. 2011;117:3788-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287538>
639. Ennet D. Arzneistoffportrat-Indischer Weihrauch-Pharmazeutische Bewertung der Harzdroge und ihrer Zubereitungen. Deutsche Apotheker Zeitung. 2000;140:105-114
640. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. About Herbs, Botanicals and Other Products. 2019
641. Dahmen U, Gu Y, Dirsch O, Fan L, Li J. Boswellic acid, a potent antiinflammatory drug, inhibits rejection to the same extent as high dose steroids. Transplantation proceedings. 2001;33:539-541
642. Safayhi H, Boden SE, Schweizer S, Ammon HP. Concentration-Dependent Potentiating and Inhibitory Effects of Boswellia Extracts on 5-Lipoxygenase Product Formation in Stimulated PMNL. Planta medica. 2000;66:110-113
643. Safayhi H, Mack T, Sabieraj J, Anazodo MI, Subramanian LR, Ammon HP. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261:1143-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1602379>
644. Frank MB, Yang Q, Osban J, Azzarello JT, Saban MR, Saban R, et al. Frankincense oil derived from Boswellia carteri induces tumor cell specific cytotoxicity. BMC Complement Altern Med. 2009;9:6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296830>

645. Glaser T, Winter S, Groscurth P, Safayhi H, Sailer E, Ammon H, et al. Boswellic acids and malignant glioma: induction of apoptosis but no modulation of drug sensitivity. *British journal of cancer*. 1999;80:756-765
646. Jing Y, Nakajo S, Xia L, Nakaya K, Fang Q, Waxman S, et al. Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in leukemia cell lines. *Leuk Res*. 1999;23:43-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933134>
647. Winking M, Sarikaya S, Rahmanian A, Jodicke A, Boker DK. Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option?. *J Neurooncol*. 2000;46:97-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894362>
648. Wang R, Wang Y, Gao Z, Qu X. The comparative study of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) and aspirin in the prevention of intestinal adenomatous polyposis in APCMin/+ mice. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2014;8:25-32
649. Gomaa AA, Makboul RM, Al-Mokhtar MA, Nicola MA. Polyphenol-rich *Boswellia serrata* gum prevents cognitive impairment and insulin resistance of diabetic rats through inhibition of GSK3 $\beta$  activity, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:281-292
650. Camarda L, Dayton T, Di Stefano V, Pitonzo R, Schillaci D. Chemical composition and antimicrobial activity of some oleogum resin essential oils from *Boswellia* spp(Burseraceae). *Annali di Chimica: Journal of Analytical, Environmental and Cultural Heritage Chemistry*. 2007;97:837-844
651. Belcaro G, Gizzi G, Pellegrini L, Corsi M, Dugall M, Cacchio M, et al. Supplementation with a lecithin-based delivery form of *Boswellia serrata* extract (Casperome<sup>®</sup>) controls symptoms of mild irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:2249-54
652. Franceschi F, Togni S, Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Ledda A, et al. A novel lecithin based delivery form of Boswellic acids (Casperome<sup>®</sup>) for the management of osteo-muscular pain: a registry study in young rugby players. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:4156-4161
653. Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Ludtke R, Safayhi H, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res*. 1998;3:511-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9810030>
654. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Ludtke R, Safayhi H, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res*. 1997;2:37-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049593>
655. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin<sup>®</sup> for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis research & therapy*. 2008;10:R85
656. Di FP, Simonetti G, Petrucci A, Bertuccioli A, Botta L, Bruzzone MG, et al. A novel lecithin-based delivery form of Boswellic acids as complementary treatment of radiochemotherapy-induced cerebral edema in patients with glioblastoma multiforme: a longitudinal pilot experience. *Journal of neurosurgical sciences*. 2019;63:286-291
657. Togni S, Maramaldi G, Bonetta A, Giacomelli L, Di Pierro F. Clinical evaluation of safety and efficacy of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:1338-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967706>



658. Pasta V, Gullo G, Giuliani A, Harrath A, Alwasel S, Tartaglia F, et al. An association of boswellia, betaine and myo-inositol (Eumastós®) in the treatment of mammographic breast density: a randomized, double-blind study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:4419-26
659. Siemoneit U, Hofmann B, Kather N, Lamkemeyer T, Madlung J, Franke L, et al. Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids. *Biochemical pharmacology*. 2008;75:503-513
660. Wang H, Syrovets T, Kess D, Büchele B, Hainzl H, Lunov O, et al. Targeting NF-κB with a natural triterpenoid alleviates skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2009;183:4755-4763
661. Singh GB, Atal CK. Pharmacology of an extract of salai guggal ex-Boswellia serrata, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Agents Actions*. 1986;18:407-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3751752>
662. Kim H, Kim M, Kwon D, Chae S, Chae H. Boswellia serrata-induced apoptosis is related with ER stress and calcium release. *Genes & nutrition*. 2008;2:371-374
663. Bhushan S, Malik F, Kumar A, Isher HK, Kaur IP, Taneja SC, et al. Activation of p53/p21/PUMA alliance and disruption of PI-3/Akt in multimodal targeting of apoptotic signaling cascades in cervical cancer cells by a pentacyclic triterpenediol from Boswellia serrata. *Mol Carcinog*. 2009;48:1093-108. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19544329>
664. Ranjbarnejad T, Saidijam M, Moradkhani S, Najafi R. Methanolic extract of Boswellia serrata exhibits anti-cancer activities by targeting microsomal prostaglandin E synthase-1 in human colon cancer cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017;131:1-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549801>
665. Qurishi Y, Hamid A, Sharma PR, Wani ZA, Mondhe DM, Singh SK, et al. NF-κB Down-regulation and PARP Cleavage by novel 3-α-butyryloxy-β-boswellic Acid Results in Cancer Cell Specific Apoptosis and in vivo Tumor Regression. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2013;13:777-790
666. Syrovets T, Büchele B, Gedig E, Slupsky JR, Simmet T. Acetyl-boswellic acids are novel catalytic inhibitors of human topoisomerases I and IIα. *Molecular pharmacology*. 2000;58:71-81
667. Pang X, Yi Z, Zhang X, Sung B, Qu W, Lian X, et al. Acetyl-11-keto-β-boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer research*. 2009;69:5893-5900
668. Kokkiripati PK, Bhakshu LM, Marri S, Padmasree K, Row AT, Raghavendra AS, et al. Gum resin of Boswellia serrata inhibited human monocytic (THP-1) cell activation and platelet aggregation. *J Ethnopharmacol*. 2011;137:893-901. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771654>
669. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Stoffliste des Bundes und der Bundesländer, Kategorie "Pflanzen und Pflanzenteile". BVL Report. 2014
670. Schneider H, Weller M. Boswellic acid activity against glioblastoma stem-like cells. *Oncol Lett*. 2016;11:4187-4192. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313764>
671. Krüger P, Kanzer J, Hummel J, Fricker G, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Permeation of Boswellia extract in the Caco-2 model and possible interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2009;36:275-284
672. Weber CC, Reising K, Muller WE, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Modulation of Pgp function by boswellic acids. *Planta Med*. 2006;72:507-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773534>



673. Barton DL, Burger K, Novotny PJ, Fitch TR, Kohli S, Soori G, et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. Support Care Cancer. 2013;21:1185-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150188>
674. medizinprodukte BfAu. BULLETIN ZURARZNEIMITTELSICHERHEIT. BULLETIN ZURARZNEIMITTELSICHERHEIT. 2016; URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/4-2016.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/4-2016.pdf?__blob=publicationFile&v=5)
675. Boelsma E, Lamers R, Hendriks H, van Nesselrooij J, Roza L. Evidence of the regulatory effect of Ginkgo biloba extract on skin blood flow and study of its effects on urinary metabolites in healthy humans. Planta Med. 2004;70(11):1052-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15549661/>
676. Lang F, Hoerr R, Noeldner M, Koch E. Ginkgo biloba Extract EGb 761®: From an Ancient Asian Plant to a Modern European Herbal Medicinal Product. 2013;431. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0442-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0442-2_11)
677. Bauer M, Platt D, Schmitt-Rüh R, Eicher H. Einfluß eines Phytopharmakons (Ginkgo-biloba-Extrakt) auf die Membran menschlicher Erythrozyten—hämostasiologische Parameter und Plasmalipide multimorbider Patienten. Med. Welt. 1987;38:946-953
678. Erdinyler D, Karakoy Y, Toplan S, Onen S, Sukyasyan A, Beger T, et al. The effect of Ginkgo Biloba glycoside on the blood viscosity and erythrocyte deformability. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 1996;16:271
679. Koltringer P, Eber O, Lind P, Langsteiger W, Wakonig P. Mikrozirkulation und Viskoelastizität des Vollblutes unter Ginkgo-biloba-extrakt Eine plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studie. Perfusion. 1989;1:28-30
680. Deng Y, Bi H, Zhao L, He F, Liu Y, Yu J, et al. Induction of cytochrome P450s by terpene trilactones and flavonoids of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in rats. Xenobiotica. 2008;38(5):465-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421621/>
681. Lau AJ, Chang TK. Inhibition of human CYP2B6-catalyzed bupropion hydroxylation by Ginkgo biloba extract: effect of terpene trilactones and flavonols. Drug Metab Dispos. 2009;37:1931-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487249>
682. Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba. Drug Metab Rev. 2013;45(3):353-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23865865/>
683. Chen JS, Chen YH, Huang PH, Tsai HY, Chen YL, Lin SJ, et al. Ginkgo biloba extract reduces high-glucose-induced endothelial adhesion by inhibiting the redox-dependent interleukin-6 pathways. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:49. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553973>
684. Yoo DY, Nam Y, Kim W, Yoo KY, Park J, Lee CH, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on promotion of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in C57BL/6 mice. J Vet Med Sci. 2011;73:71-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814173>
685. Park YJ, Choo WH, Kim HR, Chung KH, Oh SM. Inhibitory Aromatase Effects of Flavonoids from Ginkgo Biloba Extracts on Estrogen Biosynthesis. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:6317-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26434836>
686. Park YJ, Ahn HY, Kim HR, Chung KH, Oh SM. Ginkgo biloba extract EGb 761-mediated inhibition of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer. Food Chem Toxicol. 2016;87:157-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706698/>



- [TAtPwCnMyTeFeskldk19QyJH3SGv%2BWztOL5yO4V1f5pOGCJIVR3IqSevdlTnN8zTmjyM8Q%3D%3D&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Date=20200717T130238Z&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X-Amz-Credential=ASIAQ3PHCVTY6UZDPMXL%2F20200717%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4\\_request&X-Amz-Signature=8a69d544207afe253e2ec19eb51952795ea71a3c4568e1eeb89dc4c1f8cd0d72&hash=2e72ce730d2b23cca3900db504c152f36614f626a73b16b93e782596d95aef84&host=68042c943591013ac2b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c61&pii=S1474442212702065&tid=spdf-425efbec-58ba-40d9-915b-230f3497870e&sid=24b948f821b08542863bb7985dc0bec2ccc2gxrqb&type=client](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624212/)
697. Scherrer B, Andrieu S, Ousset P, Berrut G, Dartigues J, Dubois B, et al. Analysing Time to Event Data in Dementia Prevention Trials: The Example of the GuidAge Study of EGb761. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(10):1009-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624212/>
698. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2065-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506211/>
699. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:1087-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633934/>
700. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neuroscience and Medicine*. 2011;Vol.02No.01:4. URL: [//www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=4279](http://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=4279)
701. Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers. *Phytomedicine*. 2011;18(14):1202-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802920/>
702. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J Psychiatr Res*. 2012;46(6):716-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459264/>
703. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr R, et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:1186-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21140383/>
704. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health*. 2009;13:183-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19347685/>
705. Kaschel R, Horr R, Kresimon J, Rychlik R. Einfluss von Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® auf die Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden am Bildschirmarbeitsplatz Offene klinische Studie im Pra-Post-Design mit Kontrollgruppe. *JOURNAL FUR PHARMAKOLOGIE UND THERAPIE*. 2007;16:3
706. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD003120. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160216>
707. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical

- Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;168:52-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255909>
708. Li S, Zhang X, Fang Q, Zhou J, Zhang M, Wang H, et al. Ginkgo biloba extract improved cognitive and neurological functions of acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2:189-197. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507779>
709. Oskoueï DS, Rikhtegar R, Hashemilar M, Sadeghi-Bazargani H, Sharifi-Bonab M, Sadeghi-Hokmabadi E, et al. The effect of Ginkgo biloba on functional outcome of patients with acute ischemic stroke: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:e557-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871729>
710. Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL, Carlson MC, Mercado C, Lopez OL, et al. Does Ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events?. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2010;3:41-47. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.871640?download=true>
711. Han SS, Nam EC, Won JY, Lee KU, Chun W, Choi HK, et al. Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:821-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626945>
712. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences.* 2004;29:226-231
713. Ye B, Aponte M, Dai Y, Li L, Ho MC, Vitonis A, et al. Ginkgo biloba and ovarian cancer prevention: epidemiological and biological evidence. *Cancer Lett.* 2007;251:43-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194528>
714. Hauns B, Haring B, Kohler S, Mross K, Unger C. Phase II study of combined 5-fluorouracil/ Ginkgo biloba extract (GBE 761 ONC) therapy in 5-fluorouracil pretreated patients with advanced colorectal cancer. *Phytother Res.* 2001;15:34-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180520>
715. Biggs ML, Sorkin BC, Nahin RL, Kuller LH, Fitzpatrick AL. Ginkgo biloba and risk of cancer: secondary analysis of the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:694-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582906>
716. Hoenerhoff MJ, Pandiri AR, Snyder SA, Hong HH, Ton TV, Peddada S, et al. Hepatocellular carcinomas in B6C3F1 mice treated with Ginkgo biloba extract for two years differ from spontaneous liver tumors in cancer gene mutations and genomic pathways. *Toxicol Pathol.* 2013;41:826-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262642>
717. Mei N, Guo X, Ren Z, Kobayashi D, Wada K, Guo L. Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2017;35:1-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055331>
718. Grosse Y, Loomis D, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of some drugs and herbal products. *Lancet Oncol.* 2013;14:807-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058961>
719. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L. 2015; URL: <http://www.e-lactancia.org/media/papers/Ginkgo-DS-EMA2015.pdf>
720. Jiang X, Williams K, Liauw W, Ammit A, Roufogalis B, Duke C, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(4):425-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15801937/>

721. Wolf H. Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily?. *Drugs R D*. 2006;7(3):163-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16752942/>
722. Dardano A, Ballardini M, Caraccio N, Boni G, Traino C, Mariani G, et al. The effect of Ginkgo biloba extract on genotoxic damage in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving thyroid remnant ablation with iodine-131. *Thyroid*. 2012;22:318-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22181338>
723. Dias MA, Sampaio ALL, Venosa AR, Alencar Meneses E, Oliveira C. The chemopreventive effect of Ginkgo biloba extract 761 against cisplatin ototoxicity: a pilot study. *International tinnitus journal*. 2015;19:12-19. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/316/CN-01166316/frame.html>
724. Zadoyan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatté T, et al. Effect of Ginkgo biloba special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):553-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189672/>
725. Wiegman D, Brinkman K, Franssen E. Interaction of Ginkgo biloba with efavirenz. *AIDS*. 2009;23(9):1184-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451798/>
726. Naccarato M, Yoong D, Gough K. A potential drug-herbal interaction between Ginkgo biloba and efavirenz. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012;11:98-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323244/>
727. Kawasaki T, Ito H, Omote H. Components of foods inhibit a drug exporter, human multidrug and toxin extrusion transporter 1. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(2):292-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492725/>
728. Kudolo G. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in normal glucose tolerant individuals. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(6):647-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10868316/>
729. Kim HS, Kim MK, Lee M, Kwon BS, Suh DH, Song YS. Effect of Red Ginseng on Genotoxicity and Health-Related Quality of Life after Adjuvant Chemotherapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2017;9:772. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753932>
730. Suh SO, Kroh M, Kim NR, Joh YG, Cho MY. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer. *Am J Chin Med*. 2002;30:483-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12568276>
731. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, Sloan JA, Johnson PA, Figueras C, et al. Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer*. 2010;18:179-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415341>
732. Jiang SL, Liu HJ, Liu ZC, Liu N, Liu R, Kang YR, et al. Adjuvant effects of fermented red ginseng extract on advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Chin J Integr Med*. 2017;23:331-337. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142337>
733. Yennurajalingam S, Tannir NM, Williams JL, Lu Z, Hess KR, Frisbee-Hume S, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Panax Ginseng for Cancer-Related Fatigue in Patients With Advanced Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1111-1120. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874596>



734. Chen S, Wang Z, Huang Y, O'Barr SA, Wong RA, Yeung S, et al. Ginseng and anticancer drug combination to improve cancer chemotherapy: a critical review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:168940. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876866/>
735. Choi K. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(9):1109-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718180/>
736. He M, Huang X, Liu S, Guo C, Xie Y, Meijer A, et al. The Difference between White and Red Ginseng: Variations in Ginsenosides and Immunomodulation. *Planta Med.* 2018;84(12-13):845-854. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925101/>
737. Liu L, Xu FR, Wang YZ. Traditional uses, chemical diversity and biological activities of Panax L (Araliaceae): A review. *J Ethnopharmacol.* 2020;263:112792. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311488/>
738. Ratan Z, Haidere M, Hong Y, Park S, Lee J, Lee J, et al. Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides. *J Ginseng Res.* 2021;45(2):199-210. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841000/>
739. European Medicines Agency CoHMP. Assessment report on Panax ginseng CA Meyer, radix. 2014
740. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linnquist B, Sloan JA, Nichols CR, et al. Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1230-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23853057>
741. Kim JH, Park CY, Lee SJ. Effects of sun ginseng on subjective quality of life in cancer patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:331-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882101>
742. Duda RB, Kang SS, Archer SY, Meng S, Hodin RA. American ginseng transcriptionally activates p21 mRNA in breast cancer cell lines. *J Korean Med Sci.* 2001;16 Suppl:S54-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11748377>
743. Duda RB, Taback B, Kessel B, Dooley DD, Yang H, Marchiori J, et al. pS2 expression induced by American ginseng in MCF-7 breast cancer cells. *Ann Surg Oncol.* 1996;3:515-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8915481>
744. Duda RB, Zhong Y, Navas V, Li MZ, Toy BR, Alavarez JG. American ginseng and breast cancer therapeutic agents synergistically inhibit MCF-7 breast cancer cell growth. *J Surg Oncol.* 1999;72:230-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589039>
745. King ML, Adler SR, Murphy LL. Extraction-dependent effects of American ginseng (Panax quinquefolium) on human breast cancer cell proliferation and estrogen receptor activation. *Integr Cancer Ther.* 2006;5:236-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880429>
746. King ML, Murphy LL. American ginseng (Panax quinquefolius L) extract alters mitogen-activated protein kinase cell signaling and inhibits proliferation of MCF-7 cells. *J Exp Ther Oncol.* 2007;6:147-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407973>
747. Goey AK, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JH, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:773-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394826>
748. Gu C, Qiao J, Zhu M, Du J, Shang W, Yin W, et al. Preliminary evaluation of the interactions of Panax ginseng and Salvia miltiorrhiza Bunge with 5-fluorouracil on pharmacokinetics in rats and pharmacodynamics in human cells. *Am J Chin Med.* 2013;41:443-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548131>

749. He YS, Sun W, Wang CZ, Qi LW, Yang J, Li P, et al. Effects of American ginseng on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats. *Biomed Chromatogr.* 2015;29:762-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339249>
750. Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, Gillespie BK, Sieber PR, Greengold RH, et al. A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2013;16:50-55. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/063/CN-00969063/frame.html>, <https://www.nature.com/articles/pcan201220.pdf>
751. Roloff A, Bärtels A, Schulz B. *Flora der Gehölze: Bestimmung, Eigenschaften und Verwendung.* 2008
752. Moneam NM, el Sharaky AS, Badreldin MM. Oestrogen content of pomegranate seeds. *J Chromatogr.* 1988;438:438-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3384891>
753. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol.* 2007;109:177-206. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157465>
754. Schubert SY, Lansky EP, Neeman I. Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol.* 1999;66:11-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10432202>
755. Wang R, Xie W, Zhang Z, Xing D, Ding Y, Wang W, et al. Bioactive Compounds from the Seeds of *Punica granatum* (Pomegranate). *Journal of Natural Products.* 2004;67:2096-2098
756. Zarfeshany A, Asgary S, Javanmard SH. Potent health effects of pomegranate. *Adv Biomed Res.* 2014;3:100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800189>
757. Therapeutic Research Faculty. *Pomegranat monograph.* 2012; URL: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>
758. Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2006;54:980-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448212>
759. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4018-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818701>
760. Elfalleh W, Hannachi H, Tlili N, Yahia Y, Nasri N, Ferchichi A. Total phenolic contents and antioxidant activities of pomegranate peel, seed, leaf and flower. *Journal of Medicinal Plants Research.* 2012;6:4724-4730
761. Sharma P, McClees SF, Afaq F. Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer: An Update. *Molecules.* 2017;22:177. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125044>
762. Fischer-Zorn M, Ara V. Granatapfelsaft – Chemische Zusammensetzung und mögliche Verfälschungen. *Flüssiges Obst.* 2007;08:386-393
763. Liu H, Zeng Z, Wang S, Li T, Mastriani E, Li QH, et al. Main components of pomegranate, ellagic acid and luteolin, inhibit metastasis of ovarian cancer by down-regulating MMP2 and MMP9. *Cancer Biol Ther.* 2017;18:990-999. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29173024>
764. Deng Y, Li Y, Yang F, Zeng A, Yang S, Luo Y, et al. The extract from *Punica granatum* (pomegranate) peel induces apoptosis and impairs metastasis in prostate cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:976-984. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28724216>



765. Mandal A, Bhatia D, Bishayee A. Anti-inflammatory mechanism involved in pomegranate-mediated prevention of breast cancer: the role of NF- $\kappa$ B and Nrf2 signaling pathways. *Nutrients*. 2017;9:436
766. Nallanthighal S, Elmaliki KM, Reliene R. Pomegranate Extract Alters Breast Cancer Stem Cell Properties in Association with Inhibition of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Nutr Cancer*. 2017;69:1088-1098. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976208>
767. Kim ND, Mehta R, Yu W, Neeman I, Livney T, Amichay A, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;71:203-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002340>
768. Lansky EP, Jiang W, Mo H, Bravo L, Froom P, Yu W, et al. Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs*. 2005;23:11-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15528976>
769. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:14813-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192356>
770. Sturgeon SR, Ronnenberg AG. Pomegranate and breast cancer: possible mechanisms of prevention. *Nutr Rev*. 2010;68:122-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20137057>
771. Banerjee S, Kambhampati S, Haque I, Banerjee SK. Pomegranate sensitizes Tamoxifen action in ER-alpha positive breast cancer cells. *J Cell Commun Signal*. 2011;5:317-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21706446>
772. Auerbach L, Rakus J, Bauer C, Gerner C, Ullmann R, Wimmer H, et al. Pomegranate seed oil in women with menopausal symptoms: a prospective randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Menopause*. 2012;19:426-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240636>
773. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol*. 2006;98:705-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923466>
774. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr*. 2004;23:423-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158307>
775. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*. 2001;158:195-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500191>
776. Mirmiran P, Fazeli MR, Asghari G, Shafiee A, Azizi F. Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2010;104:402-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334708>
777. Forest CP, Padma-Nathan H, Liker HR. Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Int J Impot Res*. 2007;19:564-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568759>
778. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:810-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169367>

779. Cerdá B, Soto C, Albaladejo M, Martínez P, Sanchez-Gascon F, Tomás-Barberán F, et al. Pomegranate juice supplementation in chronic obstructive pulmonary disease: a 5-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60:245-253
780. Gbinigie OA, Onakpoya IJ, Spencer EA. Evidence for the effectiveness of pomegranate supplementation for blood pressure management is weak: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrition Research*. 2017;46:38-48
781. Freedland SJ, Carducci M, Kroeger N, Partin A, Rao J, Jin Y, et al. A double-blind, randomized, neoadjuvant study of the tissue effects of POMx pills in men with prostate cancer before radical prostatectomy. *Cancer prevention research*. 2013;6:1120-1127
782. Pantuck AJ, Pettaway CA, Dreicer R, Corman J, Katz A, Ho A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of pomegranate extract on rising PSA levels in men following primary therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;18:242-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169045>
783. Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A, Bellamy P. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer--the UK NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17:180-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614693>
784. Stenner-Liewen F, Liewen H, Cathomas R, Renner C, Petrusch U, Sulser T, et al. Daily pomegranate intake has no impact on PSA levels in patients with advanced prostate cancer--results of a phase IIb randomized controlled trial. *Journal of Cancer*. 2013;4:597
785. Kapoor R, Ronnenberg A, Puleo E, Chatterton RT, Dorgan JF, Seeram NP, et al. Effects of Pomegranate Juice on Hormonal Biomarkers of Breast Cancer Risk. *Nutr Cancer*. 2015;67:1113-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327495>
786. Nuñez-Sánchez MA, González-Sarrías A, García-Villalba R, Monedero-Saiz T, García-Talavera NV, Gómez-Sánchez MB, et al. Gene expression changes in colon tissues from colorectal cancer patients following the intake of an ellagitannin-containing pomegranate extract: a randomized clinical trial. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2017;42:126-133
787. González-Sarrías A, Núñez-Sánchez M, Ávila-Gálvez M, Monedero-Saiz T, Rodríguez-Gil F, Martínez-Díaz F, et al. Consumption of pomegranate decreases plasma lipopolysaccharide-binding protein levels, a marker of metabolic endotoxemia, in patients with newly diagnosed colorectal cancer: a randomized controlled clinical trial. *Food & function*. 2018;9:2617-2622
788. Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem*. 2000;48:4581-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052704>
789. Cerdá B, Espín JC, Parra S, Martínez P, Tomás-Barberán FA. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *European journal of nutrition*. 2004;43:205-220
790. Yildirim NC, Kandemir FM, Ceribas S, Ozkaraca M, Benzer F. Pomegranate seed extract attenuates chemotherapy-induced liver damage in an experimental model of rabbits. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2013;59 Suppl:OL1842-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374454>
791. Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos*. 2005;33:644-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673597>

792. Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, Kawano Y, Yamasaki K, Okumura M, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:302-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17132763>
793. Summers KM. Potential Drug-Food Interactions with Pomegranate Juice. *Annals of Pharmacotherapy.* 2006;40:1472-1473
794. Farkas D, Oleson LE, Zhao Y, Harmatz JS, Zinny MA, Court MH, et al. Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2007;47:286-294
795. Hanley MJ, Masse G, Harmatz JS, Court MH, Greenblatt DJ. Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from in vitro results. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2012;92:651-657
796. Misaka S, Nakamura R, Uchida S, Takeuchi K, Takahashi N, Inui N, et al. Effect of 2 weeks' consumption of pomegranate juice on the pharmacokinetics of a single dose of midazolam: an open-label, randomized, single-center, 2-period crossover study in healthy Japanese volunteers. *Clin Ther.* 2011;33:246-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497708>
797. Park S, Yeo C, Shim E, Kim H, Liu K, Shin J, et al. Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics.* 2016;41:339-344
798. van Die MD, Bone KM, Emery J, Williams SG, Pirota MV, Paller CJ. Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *BJU Int.* 2016;117 Suppl 4:17-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898239>
799. Paller CJ, Pantuck A, Carducci MA. A review of pomegranate in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20:265-270. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28440320>
800. Komperda KE. Potential interaction between pomegranate juice and warfarin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2009;29:1002-1006
801. Awad R, Mallah E, Khawaja BA, Dayyih WA, El-Hajji F, Matalka KZ, et al. Pomegranate and licorice juices modulate metformin pharmacokinetics in rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016;37:202-206. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618606>
802. da Costa Miranda V, Trufelli DC, Santos J, Campos MP, Nobuo M, da Costa Miranda M, et al. Effectiveness of guarana (*Paullinia cupana*) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study. *J Altern Complement Med.* 2009;15:431-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19388866>
803. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FB, Del Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med.* 2011;17:505-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612429>
804. del Giglio AB, Cubero Dde I, Lerner TG, Guariento RT, de Azevedo RG, Paiva H, et al. Purified dry extract of *Paullinia cupana* (guarana) (PC-18) for chemotherapy-related fatigue in patients with solid tumors: an early discontinuation study. *J Diet Suppl.* 2013;10:325-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237188>
805. Martins S, Ferreira CL, Del Giglio A. Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of a Dry Guarana Extract in Patients with Head and Neck Tumors Undergoing Chemoradiotherapy: Effects on Fatigue and Quality of Life. *J Diet Suppl.* 2017;14:32-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322597>

806. European Medicines Agency CoHMP. Community herbal monograph on *Paullinia cupana* Kunth ex HBK var *sorbilis* (Mart) Ducke, semen. 2013
807. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 2007; URL: <https://www.springer.com/de/book/9783642009631>
808. Van Wyk B, Wink M. Medicinal plants of the world. 2018
809. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Stoffliste des Bundes und der Bundesländer Kategorie „Pflanzen und Pflanzenteile“ - BVL-Report 84. 2014
810. Bundesinstitut für Risikobewertung. Gesundheitliche Risiken durch den übermäßigen Verzehr von Energy Shots. 2009
811. Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FB, Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *Journal of alternative and complementary medicine* (new york, N.Y.). 2011;17:505-512. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/605/CN-00811605/frame.html>
812. Tsai MY, Hung YC, Chen YH, Chen YH, Huang YC, Kao CW, et al. A preliminary randomised controlled study of short-term *Androea cinnamomea* treatment combined with chemotherapy for patients with advanced cancer. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:322. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27565426>
813. Tangen JM, Tierens A, Caers J, Binsfeld M, Olstad OK, Troseid AM, et al. Immunomodulatory effects of the *Agaricus blazei* Murrill-based mushroom extract AndoSan in patients with multiple myeloma undergoing high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomized, double blinded clinical study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:718539. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664323>
814. Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, Lee JM, Bae SM, Sin JI, et al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murrill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:589-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304151>
815. Ulbricht C, Weissner W, Basch E, Giese N, Hammerness P, Rusie-Seamon E, et al. Maitake mushroom (*Grifola frondosa*): systematic review by the natural standard research collaboration. *J Soc Integr Oncol*. 2009;7:66-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476741>
816. Chaiyasut C. Anti-hyperglycemic property of *Herichium erinaceus* - A mini review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017;7:1036-1040
817. Zeng X, Ling H, Yang J, Chen J, Guo S. Proteome analysis provides insight into the regulation of bioactive metabolites in *Herichium erinaceus*. *Gene*. 2018;666:108-115. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29738838>
818. Saito Y, Nishide A, Kikushima K, Shimizu K, Ohnuki K. Improvement of cognitive functions by oral intake of *Herichium erinaceus*. *Biomed Res*. 2019;40:125-131. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31413233>
819. Nagano M, Shimizu K, Kondo R, Hayashi C, Sato D, Kitagawa K, et al. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Herichium erinaceus* intake. *Biomed Res*. 2010;31:231-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20834180>
820. Mori K, Inatomi S, Ouchi K, Azumi Y, Tsuchida T. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Herichium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2009;23:367-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844328>

821. Lee IH, Huang RL, Chen CT, Chen HC, Hsu WC, Lu MK. Antrodia camphorata polysaccharides exhibit anti-hepatitis B virus effects. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;209:63-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12007655>
822. Geethangili M, Tzeng YM. Review of Pharmacological Effects of Antrodia camphorata and Its Bioactive Compounds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:212641. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687189>
823. Engdal S, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res.* 2009;23:906-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170155>
824. Ulbricht C, Abrams TR, Bent S, Boon H, Costa D, Dacey C, et al. Reishi mushroom (*Ganoderma lucidum*): Systematic review by the natural standard research collaboration. *Journal of the Society for Integrative Oncology.* 2010;8:148-159. URL: [http://www.integrativeonc.org/index.php/component/option.com\\_rubberdoc/format.raw/id.58/view.doc/](http://www.integrativeonc.org/index.php/component/option.com_rubberdoc/format.raw/id.58/view.doc/)  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=361504159>
825. Shokri F, Mostafa Gharebaghi P, Esfahani A, Sayyah-Melli M, Jafari Shobeiri M, Ouladsahebmadarek E, et al. Comparison of the Complications of Platinum-Based Adjuvant Chemotherapy With and Without Ginger in a Pilot Study on Ovarian Cancer Patients. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2016;5:324-331. URL: <http://www.ijwhr.net/>  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=618468656>
826. Lee J, Oh H. Ginger as an antiemetic modality for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum.* 2013;40:163-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448741>
827. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013;71:245-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550785>
828. Ansari M, Porouhan P, Mohammadianpanah M, Omidvari S, Mosalaei A, Ahmadloo N, et al. Efficacy of Ginger in Control of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Breast Cancer Patients Receiving Doxorubicin-Based Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:3877-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644633>
829. Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effect of Ginger and Chamomile on Nausea and Vomiting Caused by Chemotherapy in Iranian Women with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:4125-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644672>
830. Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;19:E92-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414587>
831. Bossi P, Cortinovis D, Fatigoni S, Cossu Rocca M, Fabi A, Seminara P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Ann Oncol.* 2017;28:2547-2551. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666335>
832. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Medical oncology (northwood, london, england).* 2017;34:69. URL: <http://cochranelibrary->

- [wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/144/CN-01342144/frame.html](https://wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/144/CN-01342144/frame.html),  
<https://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs12032-017-0931-4>
833. Marx W, McCarthy AL, Ried K, McKavanagh D, Vitetta L, Sali A, et al. The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemotherapy-Induced Nausea-Related Quality of Life in Patients Undergoing Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Nutrients*. 2017;9:867. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28805667>
834. Montazeri AS, Raei M, Ghanbari A, Dadgari A, Montazeri AS, Hamidzadeh A. Effect of herbal therapy to intensity chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15:101-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693415>
835. Thamlikitkul L, Srimuninnimit V, Akewanlop C, Ithimakin S, Techawathanawanna S, Korphaisarn K, et al. Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin-cyclophosphamide regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Support Care Cancer*. 2017;25:459-464. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27714530>
836. Kadhim RA, Ali BM, Kadhim MA, Mohammed SJ. Effect of ginger tea on chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients attending the oncology teaching hospital, Baghdad 2020. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 2021;15:1463-1470. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02292494/full>
837. Uthapaisanwong A, Oranratanaphan S, Musigavong N. Effects of ginger adjunct to the standard prophylaxis on reducing carboplatin and paclitaxel-induced nausea vomiting: a randomized controlled study. 2020;28:3831. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05201-5>
838. Li X, Qin Y, Liu W, Zhou X, Li Y, Wang L. 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. *Integrative Cancer Therapies*. 2018;17:747. URL: <https://doi.org/10.1177/1534735417753541>
839. European Medicines Agency CoHMP. Community herbal monograph on *Zingiber officinale*. 2012
840. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. 17:563
841. Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complement Ther Med*. 2015;23:396-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051575>
842. Salihah N, Mazlan N, Lua PL. The effectiveness of inhaled ginger essential oil in improving dietary intake in breast-cancer patients experiencing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2016;21:8-16. URL: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=115431027&site=ehost-live>, <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ftc.12236>
843. Shooriabi M, Ardakani DS, Mansoori B, Satvati SAR, Sharifi R. The effect of ginger extract on radiotherapy-oriented salivation in patients with xerostomia: A double-blind controlled study. *Der Pharmacia Lettre*. 2016;8:37-45. URL: <http://scholarsresearchlibrary.com/archive-dpl.html>, <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=612856587>



844. Marx W, McKavanagh D, McCarthy AL, Bird R, Ried K, Chan A, et al. The Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on Platelet Aggregation: A Systematic Literature Review. *PLoS One*. 2015;10:e0141119. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488162>
845. European Medicines Agency CoHMP. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. 2012
846. Examination of the pharmacokinetics of active ingredients of ginger in humans. 13:417
847. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. 46:409
848. Ostermann T, Raak C, Bussing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC Cancer*. 2009;9:451. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20021637>
849. Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Bussing A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L Extract (Iscador): An Update of Findings. *Complement Med Res*. 2020;27:260-271. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31927541>
850. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425885>
851. Freudig M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:927-939. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673872>
852. Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther*. 2010;9:142-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483874>
853. Bussing A, Raak C, Ostermann T. Quality of life and related dimensions in cancer patients treated with mistletoe extract (iscador): a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:219402. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747894>
854. Lenartz D, Dott U, Menzel J, Schierholz JM, Beuth J. Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res*. 2000;20:2073-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928154>
855. Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, Mihailov A, Cipak A, Klinger R, et al. The influence of isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18:27-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667306>
856. Douwes FR, Wolfrum DI, Migeod F. Results of a prospective randomized study on chemotherapy vs chemotherapy plus biological response modifier in metastasizing colorectal carcinoma. *Krebsgeschehen*. 1986;18:155-164. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed3&NEWS=N&AN=17234713>
857. Heiny BM, Albrecht V. Complementary modes of therapy with mistletoe lectin-1 [German] [Komplementäre therapie mit misteilektin-1-normiertem extrakt: Lebensqualitätstabilisierung beim fortgeschrittenen kolorektalen karzinom - Fakt oder fiktion?]. *Medizinische Welt*. 1997;48:419-423
858. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N. Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2013;49:1058-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218588>



859. Dold, Edler, Mäurer, Müller-Wening, Sakellariou, Trendelenburg. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. 1991
860. Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer F, Frey S. Adjuvant iscador-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma. Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 1991;23:93-98. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=21269732>
861. Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med*. 2001;7:57-66, 68-72, 74-6 passim. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11347286>
862. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed*. 2006;13:285-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17057389>
863. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Randomised and non-randomised prospective controlled cohort studies in matched-pair design for the long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador): a re-analysis. *Eur J Med Res*. 2006;11:485-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182361>
864. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Efficacy and safety of the long-term treatment of melanoma with a mistletoe preparation (Iscador) [German]. *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin*. 2007;19:325-332. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=350067941>, [http://sfx.kobv.de/sfx\\_chb?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=1015-0684&isbn=&volume=19&issue=6&spage=325&pages=325-332&date=2007&title=Schweizerische+Zeitschrift+für+GanzheitsMedizin&atitle=Wirksamkeit+u+nd+unbedenklichkeit+einer+langzeitbehandlung+von+melanompatienten+mit+einem+mistelp+aparat+%28Iscador%29&aulast=Grossarth-Maticek&pid=%3Cauthor%3EGrossarth-Maticek+R.%3BZiegler+R.%3C%2Fauthor%3E%3CAN%3E350067941%3C%2FAN%3E%3CDT%3EArticle%3C%2FDT%3E](http://sfx.kobv.de/sfx_chb?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=1015-0684&isbn=&volume=19&issue=6&spage=325&pages=325-332&date=2007&title=Schweizerische+Zeitschrift+für+GanzheitsMedizin&atitle=Wirksamkeit+u+nd+unbedenklichkeit+einer+langzeitbehandlung+von+melanompatienten+mit+einem+mistelp+aparat+%28Iscador%29&aulast=Grossarth-Maticek&pid=%3Cauthor%3EGrossarth-Maticek+R.%3BZiegler+R.%3C%2Fauthor%3E%3CAN%3E350067941%3C%2FAN%3E%3CDT%3EArticle%3C%2FDT%3E)
865. Kleeberg UR, Suciu S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*. 2004;40:390-402. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746858>
866. Lümmen G, Brinkmann O, Luboldt HJ, Hertle L, Rübber H. Interferon alpha, Interleukin 2 and 5-Fluorouracil versus Mistletoe Lectin in metastatic renal cell carcinoma -long term results. *European Urology*. 2001;39:475
867. Troger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. *Viscum album* [L] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer*. 2013;49:3788-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890767>
868. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album* L) extracts iscador. *Arzneimittelforschung*. 2007;57:665-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074761>
869. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Eur J Med Res*. 2008;13:107-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499556>

870. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed.* 2007;14:140-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596694>
871. Salzer G, Havelec L. Adjuvant iscador treatment after operation for gastric carcinoma: Results of a randomised study [German] [Adjuvante iscador-behandlung nach operiertem magenkarzinom ergebnisse einer randomisierten studie]. *Krebsgeschehen.* 1983;15:106-110
872. Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145:695-707. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673873>
873. Longhi A, Reif M, Mariani E, Ferrari S. A Randomized Study on Postrelapse Disease-Free Survival with Adjuvant Mistletoe versus Oral Etoposide in Osteosarcoma Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:210198. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803944>
874. Goebell PJ, Otto T, Suhr J, Rubben H. Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *J Urol.* 2002;168:72-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050495>
875. Troger W, Zdradek Z, Stankovic N. Five-Year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study with viscum album (L) extract [German]. *Deutsche Zeitschrift fur Onkologie.* 2016;48:105-110. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18&AN=612498072>, [http://sfx.kobv.de/sfx\\_chb?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1055%2Fs-0042-113505&issn=1617-5891&isbn=&volume=48&issue=3&spage=105&pages=105-110&date=2016&title=Deutsche+Zeitschrift+fur+Onkologie&atitle=Funf-Jahres-Nachbeobachtung+von+Patientinnen+mit+Brustkrebs+nach+einer+randomisierten+Studie+mit+Viscum+album+%28L%29+Extrakt&aulast=Troger&pid=%3Cauthor%3ETroger+W.%3BZdradek+Z.%3BStankovic+N.%3C%2Fauthor%3E%3CAN%3E612498072%3C%2FAN%3E%3CDT%3EArticle%3C%2FDT%3E](http://sfx.kobv.de/sfx_chb?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1055%2Fs-0042-113505&issn=1617-5891&isbn=&volume=48&issue=3&spage=105&pages=105-110&date=2016&title=Deutsche+Zeitschrift+fur+Onkologie&atitle=Funf-Jahres-Nachbeobachtung+von+Patientinnen+mit+Brustkrebs+nach+einer+randomisierten+Studie+mit+Viscum+album+%28L%29+Extrakt&aulast=Troger&pid=%3Cauthor%3ETroger+W.%3BZdradek+Z.%3BStankovic+N.%3C%2Fauthor%3E%3CAN%3E612498072%3C%2FAN%3E%3CDT%3EArticle%3C%2FDT%3E)
876. Troger W, Zdradek Z, Stankovic N, Matijasevic M. Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with viscum album (L) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl).* 2012;6:173-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150723>
877. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiss A, Strutz J, et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer.* 2001;37:23-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11165126>
878. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Scholz M, Fauser C, Licht K, Ambrosch P. [Influence of ML-1 standardized mistletoe extract on the quality of life in head and neck cancer patients]. *HNO.* 2006;54:277-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132877>
879. Borrelli E. Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy. *Minerva medica.* 2001;92:105-107. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01446330/full>
880. Lange, Scholz, Gutsch. Modulation of the subjective and objective toxicity of an aggressive chemoradiotherapy with Helixor. (unpublished). 1993
881. Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res.* 2004;24:303-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15015612>

882. El-Kolaly RM, Abo-Elnasr M, El-Guindy D. Outcome of pleurodesis using different agents in management of malignant pleural effusion. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016;65:435-440. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18&AN=607640181>, [http://sfx.kobv.de/sfx\\_chb?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1016%2Fj.ejcdt.2015.12.017&issn=0422-7638&isbn=&volume=65&issue=2&spage=435&pages=435-440&date=2016&title=Egyptian+Journal+of+Chest+Diseases+and+Tuberculosis&atitle=Outcome+of+pleurodesis+using+different+agents+in+management+of+malignant+pleural+effusion&auast=El-Kolaly&pid=%3Cauthor%3EEI-Kolaly+R.M.%3BAbo-Elnasr+M.%3BEI-Guindy+D.%3C%2Fauthor%3E%3CAN%3E607640181%3C%2FAN%3E%3CDT%3EArticle%3C%2FDT%3E](http://sfx.kobv.de/sfx_chb?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1016%2Fj.ejcdt.2015.12.017&issn=0422-7638&isbn=&volume=65&issue=2&spage=435&pages=435-440&date=2016&title=Egyptian+Journal+of+Chest+Diseases+and+Tuberculosis&atitle=Outcome+of+pleurodesis+using+different+agents+in+management+of+malignant+pleural+effusion&auast=El-Kolaly&pid=%3Cauthor%3EEI-Kolaly+R.M.%3BAbo-Elnasr+M.%3BEI-Guindy+D.%3C%2Fauthor%3E%3CAN%3E607640181%3C%2FAN%3E%3CDT%3EArticle%3C%2FDT%3E), [https://ac.els-cdn.com/S0422763815301291/1-s2.0-S0422763815301291-main.pdf?\\_tid=9e6aa3a6-c07b-11e7-8a06-00000aacb35e&acdnat=1509702463\\_f3b15e39642650e03ad123c64c58c0ec](https://ac.els-cdn.com/S0422763815301291/1-s2.0-S0422763815301291-main.pdf?_tid=9e6aa3a6-c07b-11e7-8a06-00000aacb35e&acdnat=1509702463_f3b15e39642650e03ad123c64c58c0ec)
883. Gaafar R, Abdel Rahman AR, Aboukasem F, El Bastawisy A. Mistletoe preparation (Viscum Fraxini-2) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin. *Ecancelmedicalsecience*. 2014;8:424. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834119>
884. Borrelli. Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy. *Minerva Medica*. 2001;92:105-107
885. Heiny BM. Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema). *Krebsmedizin*. 1991;12:1-14
886. Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, Beuth J. Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Res*. 1996;16:3799-802. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042260>
887. Troger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:493-502, 33 p following 502. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25142075>
888. Troger W, Jezdic S, Zdrle Z, Tisma N, Hamre HJ, Matijasevic M. Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl)*. 2009;3:35-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21556248>
889. Von Hagens C, Loewe-Mesch A, Kuehn J, Abel U, Gerhard I. Prospektive kontrollierte nicht randomisierte Machbarkeits-Studie zu einer postoperativen simultanen Mistel-/Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom—Ergebnisse zu Rekrutier- und Randomisierbarkeit, Immunparametern, Lebensqualität und Verträglichkeit Fortschritte in der Misteltherapie Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung. 2005;567-578
890. Heiny BM, Albrecht V, Beuth J. Correlation of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res*. 1998;18:583-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568181>
891. Eisenbraun J. Verbesserung der Lebensqualität durch eine Misteltherapie (abnovaVISCUM©) bei Patienten mit Magenkarzinom: Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2009;30:V07

892. Enesel MB, Acalovschi I, Grosu V, Sbarcea A, Rusu C, Dobre A, et al. Perioperative application of the Viscum album extract Isorel in digestive tract cancer patients. *Anticancer Res.* 2005;25:4583-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16334146>
893. Longhi A, Mariani E, Kuehn JJ. A randomized study with adjuvant mistletoe versus oral Etoposide on post relapse disease-free survival in osteosarcoma patients. *European journal of integrative medicine.* 2009;1:31-39. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00737895/full>
894. Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R. Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:172. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033982>
895. Troger W, Zdrale Z, Tisma N, Matijasevic M. Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:430518. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701238>
896. Auerbach, Dostal, Vaclavik-Fleck, Kubista, Rosenberger, Rieger. Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiv randomisierten doppelblinden Studie. *Fortschritte in der Misteltherapie - Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung.* 2005;1-11
897. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Mengs U. The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res.* 2004;24:1293-302. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15154663>
898. Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U. Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res.* 2006;26:1519-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16619567>
899. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. Viscum album L extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19519890/>
900. Heiny BM, Albrecht V, Beuth J. Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1 normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. *Der Onkologe.* 1998;4:S35-S39. URL: <https://doi.org/10.1007/PL00014427>
901. Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R. Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie (Iscaidor). *Schweizer Zeitschrift für Ganzheitsmedizin.* 2001;13:217-225
902. Thronicke A, Steele ML, Grah C, Matthes B, Schad F. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and Viscum album L therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:534. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29237435>
903. Hutt N, Kopferschmitt-Kubler M, Cabalion J, Purohit A, Alt M, Pauli G. Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (Viscum album L). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001;29:201-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720654>
904. Shaw HS, Hobbs KB, Kroll DJ, Seewaldt VL. Delayed-type hypersensitivity reaction with iscaidor M given in combination with cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:4432-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514390>

905. Hagenah W, Dorges I, Gafumbegete E, Wagner T. [Subcutaneous manifestations of a centrocytic non-Hodgkin lymphoma at the injection site of a mistletoe preparation]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123:1001-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739765>
906. Borrelli E. Valutazione della qualità di vita in pazienti affette da adenocarcinoma mammario sottoposte a terapia con *Viscum album*. *La medicina biologica.* 1999;17:27-30. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01446325/full>
907. Büssing A, Bückner U, Enser-Weis U, Schnelle M, Schumann A, Schietzel M, et al. Modulation of chemotherapy-associated immunosuppression by intravenous application of *Viscum album* L Extract (Iscador): A randomised phase II study. *European Journal of Integrative Medicine.* 2008;1:2-3. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382008000851>
908. Gutsch JBH, Scholz G, Denck H. Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelter Kontrolle. *Dtsch Zschr Onkol.* 1988;20:94-100
909. Kim M, Park Y, Lee S, Kim S, Lee S, Kim C, et al. Comparative study on the effects of a *Viscum album* (L) extract (mistletoe) and doxycycline for pleurodesis in patients with malignant pleural effusion Paper presented at the 51th Meeting of The Korean Association of Internal Medicine Translation by Helixor Heilmittel GmbH. *Korean Journal of Medicine.* 1999
910. Lange O, Scholz G, Gutsch J. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemotherapie mit Helixor Unpublished Report. 1985
911. Lange OSG, Gutsch J. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemo/Radiotherapie mit Helixor. 1988
912. Lange, Scholz, Gutsch. Modulation of the subjective and objective toxicity of an aggressive chemoradiotherapy with Helixor [Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemo/Radiotherapie mit Helixor] (unpublished). 1993
913. M. S, R. S. Der Einfluß einer Misteltherapie auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen. 1999
914. Stahl-Biskup E. Kooperation Phytopharmaka - Arzneipflanzenlexikon. 2019; URL: <http://www.arzneipflanzenlexikon.info/>
915. European Medicines Agency. *Hyperici herba.* 2009; URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hyperici-herba>
916. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD000448. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843608>
917. Stosiek N. Johanniskraut in der Onkologie–Perspektiven auf eines der bekanntesten Phytotherapeutika. *Zeitschrift für Phytotherapie.* 2013;34:116-120
918. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS J.* 2009;11:710-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19859815>
919. Chrubasik-Hausmann S, Vlachoianis J, McLachlan A. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L): impact of hyperforin content. *J Pharm Pharmacol.* 2019;71(1):129-138. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411879/>
920. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou SF. Clinical drugs that interact with St John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1723-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673195>
921. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. About herbs, botanicals, and other products. 2009



922. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000;355:547-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683007>
923. Mathijssen R, Verweij J, de Bruijn P, Loos W, Sparreboom A. Effects of St John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1247-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12189228/>
924. Frye R, Fitzgerald S, Lagattuta T, Hruska M, Egorin M. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(4):323-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470331/>
925. Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *Eur J Pharm Sci*. 2009;36(4-5):433-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073252/>
926. Mai I, Bauer S, Perloff E, Johne A, Uehleke B, Frank B, et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John's wort-cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(4):330-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470332/>
927. Garcia Gimenez D, Garcia Prado E, Saenz Rodriguez T, Fernandez Arche A, De la Puerta R. Cytotoxic effect of the pentacyclic oxindole alkaloid mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark on human Ewing's sarcoma and breast cancer cell lines. *Planta Med*. 2010;76:133-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19724995>
928. Garcia Prado E, Garcia Gimenez MD, De la Puerta Vazquez R, Espartero Sanchez JL, Saenz Rodriguez MT. Antiproliferative effects of mitraphylline, a pentacyclic oxindole alkaloid of *Uncaria tomentosa* on human glioma and neuroblastoma cell lines. *Phytomedicine*. 2007;14:280-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296291>
929. Pilarski R, Poczekaj-Kostrzewska M, Ciesiolka D, Szyfter K, Gulewicz K. Antiproliferative activity of various *Uncaria tomentosa* preparations on HL-60 promyelocytic leukemia cells. *Pharmacol Rep*. 2007;59:565-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048957>
930. Rinner B, Li ZX, Haas H, Siegl V, Sturm S, Stuppner H, et al. Antiproliferative and pro-apoptotic effects of *Uncaria tomentosa* in human medullary thyroid carcinoma cells. *Anticancer Res*. 2009;29:4519-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032400>
931. Dreifuss AA, Bastos-Pereira AL, Fabossi IA, Livero FA, Stolf AM, Alves de Souza CE, et al. *Uncaria tomentosa* exerts extensive anti-neoplastic effects against the Walker-256 tumour by modulating oxidative stress and not by alkaloid activity. *PLoS One*. 2013;8:e54618. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408945>
932. Farias I, do Carmo Araujo M, Zimmermann ES, Dalmora SL, Benedetti AL, Alvarez-Silva M, et al. *Uncaria tomentosa* stimulates the proliferation of myeloid progenitor cells. *J Ethnopharmacol*. 2011;137:856-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771655>
933. Farias IL, Araujo MC, Farias JG, Rossato LV, Eisenbach LI, Dalmora SL, et al. *Uncaria tomentosa* for Reducing Side Effects Caused by Chemotherapy in CRC Patients: Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:892182. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21869902>
934. Santos Araujo Mdo C, Farias IL, Gutierrez J, Dalmora SL, Flores N, Farias J, et al. *Uncaria tomentosa*-Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:676984. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811748>
935. de Paula LC, Fonseca F, Perazzo F, Cruz FM, Cubero D, Trufelli DC, et al. *Uncaria tomentosa* (cat's claw) improves quality of life in patients with advanced solid tumors. *J Altern Complement Med*. 2015;21:22-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495394>

936. Styczynski J, Wysocki M. Alternative medicine remedies might stimulate viability of leukemic cells. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:94-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047362>
937. Erowele GI, Kalejaiye AO. Pharmacology and therapeutic uses of cat's claw. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:992-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451609>
938. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product--drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:339-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11885397>
939. Lopez Galera RM, Ribera Pascuet E, Esteban Mur JI, Montoro Ronsano JB, Juarez Gimenez JC. Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1235-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712519>
940. Dalais FS, Meliala A, Wattanapenpaiboon N, Frydenberg M, Suter DA, Thomson WK, et al. Effects of a diet rich in phytoestrogens on prostate-specific antigen and sex hormones in men diagnosed with prostate cancer. *Urology*. 2004;64:510-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351581>
941. Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL, Switzer BR, Madden JF, Ruffin MT, et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:3577-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064574>
942. Stahl-Biskup E. *Arzneipflanzenlexikon*. 2004-2019
943. Goyal A, Sharma V, Upadhyay N, Gill S, Sihag M. Flax and flaxseed oil: an ancient medicine & modern functional food. *J Food Sci Technol*. 2014;51:1633-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190822>
944. Zittermann A. [Phytoestrogens]. *Zentralbl Gynakol*. 2003;125:195-201. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556117>
945. European Medicines Agency - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Linum usitatissimum* L, semen. 2015; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-linum-usitatissimum-l-semen\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-linum-usitatissimum-l-semen_en.pdf)
946. Melzer M. *Heilpflanzen-Lexikon: Leinsamen*. 2017; URL: <https://www.apotheken-umschau.de/heilpflanzen/leinsamen>
947. Andersson G, Johansson G, Attstrom R, Edwardsson S, Glantz PO, Larsson K. Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. *Gerodontology*. 1995;12:12-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626174>
948. Basch E, Bent S, Collins J, Dacey C, Hammerness P, Harrison M, et al. Flax and flaxseed oil (*Linum usitatissimum*): a review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Soc Integr Oncol*. 2007;5:92-105. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761128>
949. Adili R, Hawley M, Holinstat M. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2018;139:10-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266534>
950. Nordstrom DC, Honkanen VE, Nasu Y, Antila E, Friman C, Konttinen YT. Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs safflower seed. *Rheumatol Int*. 1995;14:231-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7597378>



951. Kelley DS, Nelson GJ, Love JE, Branch LB, Taylor PC, Schmidt PC, et al. Dietary alpha-linolenic acid alters tissue fatty acid composition, but not blood lipids, lipoproteins or coagulation status in humans. *Lipids*. 1993;28:533-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102770>
952. Marinetti GV. Disorders of lipid metabolism. 2012
953. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CG, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1571-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8105097>
954. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, Jellum E, Robsahm TE, Vatten L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 1997;71:545-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178806>
955. Wu J, Wilson KM, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci EL. A 24-year prospective study of dietary alpha-linolenic acid and lethal prostate cancer. *Int J Cancer*. 2018;142:2207-2214. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315549>
956. Yu HM, Liu YF, Cheng YF, Hu LK, Hou M. Effects of rhubarb extract on radiation induced lung toxicity via decreasing transforming growth factor-beta-1 and interleukin-6 in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Lung Cancer*. 2008;59:219-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17870203>
957. European Medicines Agency. Assessment report for Rhubarb (*Rhei radix*). 2008; URL: [www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-rhubarb-rhei-radix\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-rhubarb-rhei-radix_en.pdf)
958. Fintelmann V, Weiss RF. Lehrbuch Phytotherapie. 2009;12. Auflage
959. Cui XR, Tsukada M, Suzuki N, Shimamura T, Gao L, Koyanagi J, et al. Comparison of the cytotoxic activities of naturally occurring hydroxyanthraquinones and hydroxynaphthoquinones. *Eur J Med Chem*. 2008;43:1206-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949858>
960. Jelassi B, Anchin M, Chamouton J, Cayuela ML, Clarysse L, Li J, et al. Anthraquinone emodin inhibits human cancer cell invasiveness by antagonizing P2X7 receptors. *Carcinogenesis*. 2013;34:1487-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524196>
961. European Medicines Agency - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on rheum palmatum L and rheum officinale baillon, radix. 2007; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rheum-palmatum-l-rheum-officinale-baillon-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rheum-palmatum-l-rheum-officinale-baillon-radix_en.pdf)
962. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2016;30:1879-1885. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555604>
963. Momeni A, Hajigholami A, Geshnizjani S, Kheiri S. Effect of silymarin in the prevention of Cisplatin nephrotoxicity, a clinical trial study. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:OC11-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046020>
964. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S, Shahi F, Mirzania M, Abdollahi A, et al. Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2015;29:1046-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857366>
965. Elyasi S, Shojaee FSR, Allahyari A, Karimi G. Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled

- Clinical Trial. *Phytother Res.* 2017;31:1323-1329. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635153>
966. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, Bulitta M, Hoffmann W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis : results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2011;187:485-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786113>
967. (HMPC) CoHMP. European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L) Gaertn, fructus. 2018
968. Hagag AA, Elgamsy MA, El-Asy HM, Mabrouk MM. Protective role of silymarin on hepatic and renal toxicity induced by MTX based chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.* 2016;8: URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/156/CN-01288156/frame.html>
969. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:1611-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028567>
970. European Medicines Agency CoHMP. Assessment report on *Silybum marianum* (L) Gaertn, fructus. 2018
971. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20:567-73. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11786587>
972. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24:3394-3400
973. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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. *Journal of pain and symptom management.* 2010;39:167-79. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=19896326>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392409007878?via%3Dihub>
974. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. 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. *British journal of pain.* 2017;11:119-133. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pmnm4&NEWS=N&AN=28785408>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5521351/pdf/10.1177.2049463717710042.pdf>
975. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. 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. *Journal of pain and symptom management.* 2018;55:179-188.e1. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=28923526>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392417304657?via%3Dihub>

976. Portenoy RK, Ganay-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain*. 2012;13:438-49. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med9&NEWS=N&AN=22483680>
977. Cote M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2016;125:317-24. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med13&NEWS=N&AN=26503964>
978. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, et al. Oral THC: CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 2020;31:1553-1560. URL: <https://www.cochranefulltext.com/central/doi/10.1002/central/CN-02178762/full>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420399968?via%3Dihub>
979. Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28:2095-2103
980. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung*. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
981. DKG/ASORS, DGHO, DEGRO, AWMF(Hrsg.). *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen*. 2020
982. Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70:656-663
983. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *Bmj*. 2001;323:16
984. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang H, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current medical research and opinion*. 2007;23:533-43. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med6&NEWS=N&AN=17355735>, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079907X167525>
985. Machado Rocha FC, Stefano S, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira L, Da Silveira D. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer care*. 2008;17:431-443
986. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln*. 2022; URL: [https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/_node.html)
987. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, Lewitus GM, Oz-Ari L, Jehassi A, et al. Cannabis consumption used by cancer patients during immunotherapy correlates with poor clinical outcome. *Cancers*. 2020;12:2447

988. Efferth T. From ancient herb to modern drug: Artemisia annua and artemisinin for cancer therapy. *Seminars in cancer biology*. 2017;46:65-83. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=28254675>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X17300299?via%3Dihub>
989. Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C, et al. A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. *Ebiomedicine*. 2015;2:82-90. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01259060/full>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484515/pdf/main.pdf>
990. Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Hejazi E, Ehtejab G, et al. Effect of Curcumin Supplementation During Radiotherapy on Oxidative Status of Patients with Prostate Cancer: A Double Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutr Cancer*. 2016;68:77-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771294>
991. Forough-Azam Taleban RR. A Pilot Clinical Trial of Radioprotective Effects of Curcumin Supplementation in Patients with Prostate Cancer. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2013;05:320-324. URL: <http://www.omicsonline.org/a-pilot-clinical-trial-of-radioprotective-effects-of-curcumin-supplementation-in-patients-with-prostate-cancer-1948-5956.1000222.pdf>, <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed15&NEWS=N&AN=370424818>, <https://www.omicsonline.org/a-pilot-clinical-trial-of-radioprotective-effects-of-curcumin-supplementation-in-patients-with-prostate-cancer-1948-5956.1000222.pdf>
992. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, et al. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res*. 2013;180:34-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745991>
993. Mansourian A, Amanlou M, Shirazian S, Moosavian Jahromi Z, Amirian A. The effect of "curcuma Longa" topical gel on radiation -induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Research*. 2015;13:269-274. URL: [http://www.ijrr.com/browse.php?slc\\_lang=en&slc\\_sid=1](http://www.ijrr.com/browse.php?slc_lang=en&slc_sid=1), <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=606528405>
994. Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, et al. The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: An Investigational Study. *Integr Cancer Ther*. 2014;13:201-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165896>
995. Chaudhari SP, Tam AY, Barr JA. Curcumin: A Contact Allergen. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8:43-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705440>
996. Parsons HA, Baracos VE, Hong DS, Abbruzzese J, Bruera E, Kurzrock R. The effects of curcumin (diferuloylmethane) on body composition of patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016;7:20293-304. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934122>
997. Dance-Barnes ST, Kock ND, Moore JE, Lin EY, Mosley LJ, D'Agostino RB, et al. Lung tumor promotion by curcumin. *Carcinogenesis*. 2009;30:1016-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359593>
998. Afsharmoghadam N, Haghghatian Z, Mazdak H, Mirkheshti N, Mehrabi Koushki R, Alavi SA. Concentration- Dependent Effects of Curcumin on 5-Fluorouracil Efficacy in Bladder Cancer Cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:3225-3230. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29281876>

999. Asai A, Miyazawa T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life sciences*. 2000;67:2785-93. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11105995>
1000. Blumenthal, Goldberg, Brinckmann. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. 2000;534
1001. Brinker F. *Herbal Contraindications and Drug Interactions : Plus Herbal Adjuncts With Medicines*. 1998;604
1002. Ferguson JE, Orlando RA. Curcumin reduces cytotoxicity of 5-Fluorouracil treatment in human breast cancer cells. *J Med Food*. 2015;18:497-502. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476216>
1003. Jain A, Rani V. Mode of treatment governs curcumin response on doxorubicin-induced toxicity in cardiomyoblasts. *Mol Cell Biochem*. 2018;442:81-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929270>
1004. Jung KH, Lee JH, Park JW, Moon SH, Cho YS, Choe YS, et al. Effects of curcumin on cancer cell mitochondrial function and potential monitoring with (1)(8)F-FDG uptake. *Oncol Rep*. 2016;35:861-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718769>
1005. Moiseeva EP, Almeida GM, Jones GD, Manson MM. Extended treatment with physiologic concentrations of dietary phytochemicals results in altered gene expression, reduced growth, and apoptosis of cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:3071-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025290>
1006. Ravindranath V, Chandrasekhara N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology*. 1980;16:259-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7423534>
1007. Seehofer D, Schirmeier A, Bengmark S, Carter J, Koch M, Glanemann M, et al. Inhibitory effect of curcumin on early liver regeneration following partial hepatectomy in rats. *J Surg Res*. 2009;155:195-200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482305>
1008. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orłowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Res*. 2002;62:3868-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097302>
1009. Yan YD, Kim DH, Sung JH, Yong CS, Choi HG. Enhanced oral bioavailability of docetaxel in rats by four consecutive days of pre-treatment with curcumin. *Int J Pharm*. 2010;399:116-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727390>
1010. Zhao JY, Lu N, Yan Z, Wang N. SAHA and curcumin combinations co-enhance histone acetylation in human cancer cells but operate antagonistically in exerting cytotoxic effects. *J Asian Nat Prod Res*. 2010;12:335-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496190>
1011. van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirodda MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2014;113:E119-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053483>
1012. Ahmad IU, Forman JD, Sarkar FH, Hillman GG, Heath E, Vaishampayan U, et al. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2010;62:996-1000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924975>
1013. Napora JK, Short RG, Muller DC, Carlson OD, Odetunde JO, Xu X, et al. High-dose isoflavones do not improve metabolic and inflammatory parameters in androgen-deprived men with prostate cancer. *J Androl*. 2011;32:40-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798386>

1014. Sharma P, Wisniewski A, Braga-Basaria M, Xu X, Yep M, Denmeade S, et al. Lack of an effect of high dose isoflavones in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2009;182:2265-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758646>
1015. Vitolins MZ, Griffin L, Tomlinson WV, Vuky J, Adams PT, Moose D, et al. Randomized trial to assess the impact of venlafaxine and soy protein on hot flashes and quality of life in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:4092-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081940>
1016. Leggett S, Koczwara B, Miller M. The impact of complementary and alternative medicines on cancer symptoms, treatment side effects, quality of life, and survival in women with breast cancer--a systematic review. *Nutr Cancer*. 2015;67:373-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811312>
1017. Satchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1333S-1346S. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848496>
1018. Yuan JP, Wang JH, Liu X. Metabolism of dietary soy isoflavones to equol by human intestinal microflora--implications for health. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51:765-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579894>
1019. Atkinson C, Berman S, Humbert O, Lampe JW. In vitro incubation of human feces with daidzein and antibiotics suggests interindividual differences in the bacteria responsible for equol production. *J Nutr*. 2004;134:596-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988453>
1020. Hong KW, Ko KP, Ahn Y, Kim CS, Park SJ, Park JK, et al. Epidemiological profiles between equol producers and nonproducers: a genomewide association study of the equol-producing phenotype. *Genes Nutr*. 2012;7:567-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22477055>
1021. Kumar NB, Kang L, Pow-Sang J, Xu P, Allen K, Riccardi D, et al. Results of a randomized phase I dose-finding trial of several doses of isoflavones in men with localized prostate cancer: administration prior to radical prostatectomy. *Journal of the Society for Integrative Oncology*. 2010;8:3-13. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=20205984>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3277948/pdf/nihms351862.pdf>
1022. Lazarevic B, Boezelijn G, Diep LM, Kvernrod K, Ogren O, Ramberg H, et al. Efficacy and safety of short-term genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: a randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 clinical trial. *Nutr Cancer*. 2011;63:889-98. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714686>
1023. Kumar NB, Krischer JP, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Salup R, et al. A Phase II randomized, placebo-controlled clinical trial of purified isoflavones in modulating steroid hormones in men diagnosed with localized prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2007;59:163-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001210>
1024. Kumar NB, Krischer JP, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Salup R, et al. Safety of purified isoflavones in men with clinically localized prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2007;59:169-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001211>
1025. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate*. 2004;59:141-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042614>
1026. deVere White RW, Tsoodikov A, Stapp EC, Soares SE, Fujii H, Hackman RM. Effects of a high dose, aglycone-rich soy extract on prostate-specific antigen and serum isoflavone concentrations in



- men with localized prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2010;62:1036-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21058191>
1027. Bosland MC, Kato I, Zeleniuch-Jacquotte A, Schmoll J, Enk Rueter E, Melamed J, et al. Effect of soy protein isolate supplementation on biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a randomized trial. *JAMA*. 2013;310:170-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839751>
1028. Hamilton-Reeves JM, Banerjee S, Banerjee SK, Holzbeierlein JM, Thrasher JB, Kambhampati S, et al. Short-term soy isoflavone intervention in patients with localized prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e68331. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874588>
1029. MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41:708-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763646>
1030. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkila M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1213-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798527>
1031. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:1068-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694559>
1032. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:1449-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896091>
1033. Nguyen MM, Ahmann FR, Nagle RB, Hsu CH, Tangrea JA, Parnes HL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:290-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044694>
1034. Henning SM, Wang P, Said JW, Huang M, Grogan T, Elashoff D, et al. Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. *Prostate*. 2015;75:550-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545744>
1035. Kessels J, Voeten L, Nelemans P, Cleutjens J, Hillen LM, Mosterd K, et al. Topical Sinecatechins, 10%, Ointment for Superficial Basal Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1061-1063. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28793140>
1036. Stendell-Hollis NR, Thomson CA, Thompson PA, Bea JW, Cussler EC, Hakim IA. Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: a pilot study in overweight breast cancer survivors. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23:590-600. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807303>
1037. Emami H, Nikoobin F, Roayaei M, Ziya HR. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of green tea in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19:445-50. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pem&NEWS=N&AN=25097628>



1038. Lian S, Xu Y, Goh S, Aw F. Comparing the effectiveness of green tea versus topical metronidazole powder in malodorous control of fungating malignant wounds in a controlled randomised study. *Proceedings of singapore healthcare*. 2014;23:3-12. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/065/CN-00989065/frame.html>
1039. Crew KD, Brown P, Greenlee H, Bevers TB, Arun B, Hudis C, et al. Phase IB randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation study of polyphenon E in women with hormone receptor-negative breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:1144-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22827973>
1040. Bedrood Z, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological effects of *Camellia sinensis* (green tea): A review. *Phytother Res*. 2018;32:1163-1180. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29575316>
1041. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al. Safety of green tea extracts : a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf*. 2008;31:469-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484782>
1042. Fritz H, Seely D, Kennedy DA, Fernandes R, Cooley K, Fergusson D. Green tea and lung cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*. 2013;12:7-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532034>
1043. Ansari MS, Gupta NP. A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2003;92:375-8; discussion 378. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930422>
1044. Chan JM, Weinberg V, Magbanua MJ, Sosa E, Simko J, Shinohara K, et al. Nutritional supplements, COX-2 and IGF-1 expression in men on active surveillance for prostate cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22:141-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103921>
1045. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10:861-8. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11489752>
1046. Kumar NB, Besterman-Dahan K, Kang L, Pow-Sang J, Xu P, Allen K, et al. Results of a Randomized Clinical Trial of the Action of Several Doses of Lycopene in Localized Prostate Cancer: Administration Prior to Radical Prostatectomy. *Clin Med Urol*. 2008;1:1-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354574>
1047. Mahmoodnia L, Mohammadi K, Masumi R. Ameliorative effect of lycopene effect on cisplatin-induced nephropathy in patient. *J Nephrothol*. 2017;6:144-149. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975094>
1048. Paur I, Lilleby W, Bohn SK, Hulander E, Klein W, Vlatkovic L, et al. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA. *Clin Nutr*. 2017;36:672-679. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27406859>
1049. Puri T, Goyal S, Julka PK, Nair O, Sharma DN, Rath GK. Lycopene in treatment of high-grade gliomas: a pilot study. *Neurol India*. 2010;58:20-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228458>
1050. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2018;Langversion 5.0:AWMF Register-nummer: 043/022OL

1051. Datta M, Taylor ML, Frizzell B. Dietary and serum lycopene levels in prostate cancer patients undergoing intensity-modulated radiation therapy. *J Med Food*. 2013;16:1131-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180552>
1052. Grainger EM, Schwartz SJ, Wang S, Unlu NZ, Boileau TW, Ferketich AK, et al. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. *Nutr Cancer*. 2008;60:145-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444145>
1053. Van Breemen RB, Sharifi R, Viana M, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M. Oral Session Abstracts. *Pharmaceutical Biology*. 2012;50:611-673. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=70732707>, <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/13880209.2012.658722?needAccess=true>
1054. Jatoi A, Burch P, Hillman D, Vanyo JM, Dakhil S, Nikcevich D, et al. A tomato-based, lycopene-containing intervention for androgen-independent prostate cancer: results of a Phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Urology*. 2007;69:289-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320666>
1055. Borel P, Desmarchelier C, Dumont U, Halimi C, Lairon D, Page D, et al. Dietary calcium impairs tomato lycopene bioavailability in healthy humans. *Br J Nutr*. 2016;116:2091-2096. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28069089>
1056. Borel P, Desmarchelier C, Nowicki M, Bott R. Lycopene bioavailability is associated with a combination of genetic variants. *Free Radic Biol Med*. 2015;83:238-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772008>
1057. van Gils CH, Bostick RM, Stern MC, Taylor JA. Differences in base excision repair capacity may modulate the effect of dietary antioxidant intake on prostate cancer risk: an example of polymorphisms in the XRCC1 gene. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11:1279-84. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12433703>
1058. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, et al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases- safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:1419-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680702>
1059. Capodice JL, Katz AE. Anticancer Supplements and Botanicals to Prevent and Treat Cancer: Does Any Clinical Evidence Exist?. *Seminars in Preventive and Alternative Medicine*. 2006;2:22-35. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=351193755>
1060. Chirtes F, Albu S. Prevention and restoration of hearing loss associated with the use of cisplatin. *Biomed Res Int*. 2014;2014:925485. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140325>
1061. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Rahimi R. Phytochemicals as Adjunctive with Conventional Anticancer Therapies. *Current pharmaceutical design*. 2016;22:4201-18. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=27262332>
1062. Garg T, Yadav VK. Effects of resveratrol as an anticancer agent - A systematic review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2014;5:P534-P542. URL: [http://www.ijpbs.net/cms/php/upload/3647\\_pdf.pdf](http://www.ijpbs.net/cms/php/upload/3647_pdf.pdf), <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed16&NEWS=N&AN=600202901>

1063. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4:409-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294513>
1064. Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, Csiszar A, et al. What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. *PLoS One*. 2011;6:e19881. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21698226>
1065. la Porte C, Voduc N, Zhang G, Seguin I, Tardiff D, Singhal N, et al. Steady-State pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:449-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528005>
1066. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcao A, Soares E, Costa R, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53 Suppl 1:S7-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194969>
1067. Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:851-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674311>
1068. Elliott P, Walpole S, Morelli L, Lambert P, Lunsman W, Westphal C, et al. Resveratrol/SRT-501. *Drugs Fut*. 2009;34:291
1069. Patel KR, Brown VA, Jones DJ, Britton RG, Hemingway D, Miller AS, et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res*. 2010;70:7392-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841478>
1070. Pawar K, Pawar SP, Patel VA, Patel HV. Promotion of global health through oral immunotherapy using edible vaccines. *Pharmaceutical Reviews*. 2010;8: URL: <http://www.pharmainfo.net/reviews/promotion-global-health-through-oral-immunotherapy-using-edible-vaccines>.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=359059824>