Leitlinienprogramm Onkologie

Konsultationsfassung S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen

Version 3.01 - Oktober 2026
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.

Konsultationsfassung

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des Kommentierungsbogens bis zum 30.11.2026 an: komplementaermedizin@leitlinienprogramm-onkologie.de

DKG Krebsgesellschaft · Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren. · AWMF

Deutsche Krebshilfe
HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Diese Leitlinie wurde von der Stiftung Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) finanziert.

Helfen auch Sie: www.krebshilfe.de/spenden

HELFEN AUCH SIE
JETZT SPENDEN

Digitale Leitlinienformate

Die onkologischen Leitlinien sind auch in einer App und einer Webansicht (Leitlinien-Hub) mit zahlreichen Such- und Filterfunktionen verfügbar.



iOS App

Android App

Leitlinien Onkologie hub

PatientInnenLeitlinien

Zu den onkologischen Leitlinien gibt es auch laienverständliche Versionen – sogenannte PatientInnenLeitlinien. Diese stehen als PDFs zur Verfügung, können aber auch kostenfrei als Broschüre bestellt werden.

www.krebshilfe.de/infomaterial



Federführende Fachgesellschaften

Weitere beteiligte Organisationen

- Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der DKG und DDG (ADO)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)
- Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)
- Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG
- Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
- Berufsverband der Niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Deutschland (BNHO)
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- BRCA-Netzwerk
- Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)
- Bundesverband Kehlkopf- und Kopf-Hals-Tumore
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)
- Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)
- Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Gesellschaft für Phytotherapie GPT
- Kommission Integrative Medizin der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie AGO (AG IMed)
- Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)

Konsultationsfassung

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Es erfolgte eine Überarbeitung/Aktualisierungsrecherche der Kapitel

- Kapitel 7.18.6 Ginseng
  - 1 evidenzbasiertes Statement geprüft auf Aktualität
  - 1 evidenzbasierte Empfehlung modifiziert
  - 1 evidenzbasierte Empfehlung neu hinzugekommen

- Kapitel 0 Vitamin C
  - Aufarbeitung mit GRADE: alte Empfehlungen wurden durch 2 evidenzbasierte Statements und 2 evidenzbasierte Empfehlungen ersetzt

- Kapitel 7.18.16 Mariendistel (Silybum marianum)
  - 1 evidenzbasiertes Statement neu hinzugekommen
  - 1 evidenzbasiertes Statement modifiziert

- Kapitel 7.14 Spurenelement Zink
  - 1 evidenzbasierte Empfehlung in Statement modifiziert
  - 1 evidenzbasierte Empfehlung modifiziert
  - 1 evidenzbasiertes Statement gelöscht

Zusätzlich wurden alle weiteren Kapitel auf Aktualität geprüft:

- Kapitel 3.1 Patienteninformation und -aufklärung
- Kapitel 4 Medizinische Systeme
- Kapitel 5 Manipulative Körpertherapien
- Kapitel 6 Mind-Body-Verfahren
- Kapitel 7 Biologische Therapien

Weitere Änderungen:

- Überarbeitung Kapitel 8 Forschungsfragen
- Überarbeitung Kapitel 9 Qualitätsindikatoren
- Aktualisierung der Empfehlungsübersichten (Kapitel 3.2 , Kapitel 11.2 und Kapitel 11.2)
- das Thema Ketogene Diäten (zuvor in Kapitel 7) wurde aus der Leitlinie herausgenommen und wird nun in der Ernährung und Ernährungsmedizin in der Onkologie Leitlinie aufgeführt
- das Thema Sport/ Bewegung wurde aus der Leitlinie herausgenommen, wir verweisen an dieser Stelle auf Leitlinie Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen
- Zwei zurückgezogene Studien wurden aus den Kapitel 7.14 Spurenelement Zink und Kapitel 6.4 Tai Chi/ Qigong herausgenommen, die Empfehlungen wurden nicht abgeändert

Konsultationsfassung

Wo finde ich was in der Leitlinie?

Diese Leitlinie enthält Informationen zu verschiedenen Themengebieten der Komplementärmedizin. Diese Informationen beziehen sich auf Patientinnen und Patienten in onkologischer Behandlung. Die behandelten Themen umfassen ausschließlich komplementärmedizinische Maßnahmen. Diese sind daher grundsätzlich als begleitende Maßnahmen zu einer schulmedizinischen Versorgung zu verstehen, auch wenn dies in den Empfehlungen nicht explizit erwähnt wird.

Tabellarische Übersichten für die schnelle Suche

Für eine schnelle und gezielte Suche nach Methoden bzw. Verfahren im Zusammenhang mit bestimmten Symptomen stehen folgende tabellarische Übersichten zur Verfügung:

- Gesamtübersicht Empfehlungen und Statements, sortiert nach Symptomen/Endpunkten: Kapitel 3.2 Übersicht evidenzbasierter komplementärer Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumortherapie
- Nur Empfehlungen sortiert nach Symptomen/Endpunkten mit Unterteilung in Positiv und Negativ: Kapitel 11.2 Übersicht zu krebsbedingten Symptomen und komplementären Verfahren und Methoden
- Nur Empfehlungen sortiert nach Verfahren/Methoden mit Unterteilung in Positiv und Negativ: Kapitel 11.2 Übersicht Empfehlungen zu komplementären Verfahren/Methoden

Für weiterführende Informationen zu den einzelnen Empfehlungen/ Statements können die jeweils zugehörigen Kapitel aufgerufen werden. Diese sind innerhalb der Tabellen verlinkt.

Die Leitlinie umfasst folgende Themengebiete:

- Kapitel 4 Medizinische Systeme
- Kapitel 5 Manipulative Körpertherapien
- Kapitel 6 Mind-Body-Verfahren
- Kapitel 7 Biologische Therapien (einschließlich Phytotherapeutika und sekundärer Pflanzenstoffe)

Zu Beginn jedes (Ober-) Kapitels findet sich eine kurze Erläuterung zu den jeweils behandelten Themen. Eine Übersicht über die Inhalte der Leitlinie bietet zudem das Inhaltsverzeichnis.

Aufbau der Unterkapitel

Jedes Unterkapitel beginnt mit den **konsentierten Empfehlungen und Statements** (sogenannte Empfehlungskästen). Diese basieren auf den für das jeweilige Themengebiet recherchierten Studien. Die Studien wurden sorgfältig aufgearbeitet und anschließend von den Expertinnen und Experten diskutiert. Im Anschluss an die Empfehlungskästen folgen eine inhaltliche Einführung in das jeweilige **Thema sowie Informationen zur Recherche** und zu den eingeschlossenen Studien. Anschließend werden die **Ergebnisse der einzelnen Studien**, nach Symptomen (sogenannten Endpunkten) geordnet, ausführlich dargestellt. Ergänzend erfolgt eine textliche Aufarbeitung der beschriebenen **Neben- und Wechselwirkungen**.

Konsultationsfassung

Inhalt

Wesentliche Neuerungen 2

Wo finde ich was in der Leitlinie? 3

1 Informationen zu dieser Leitlinie 9

1.1 Herausgeber 9

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en) 9

1.3 Finanzierung der Leitlinie 9

1.4 Kontakt 9

1.5 Zitierweise 9

1.6 Besonderer Hinweis 10

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie 10

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 11

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe 11

1.9.1 Koordination 12

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 12

1.9.3 Arbeitsgruppen 16

1.9.4 Patientenbeteiligung 17

1.9.5 Methodische Begleitung 17

1.10 Abkürzungsverzeichnis 18

2 Einführung 26

2.1 Geltungsbereich und Zweck 26

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung 26

2.1.2 Adressaten 27

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 28

2.2 Grundlagen der Methodik 28

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung 29

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung 30

2.2.3 Statements 31

2.2.4 Expertenkonsens (EK) 31

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte 32

Konsultationsfassung

3 Allgemeines 34

3.1 Patienteninformation und -aufklärung 34

3.2 Übersicht evidenzbasierter komplementärer Therapien zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität unter der Tumortherapie 39

3.2.1 Angst/ Ängstlichkeit 40
3.2.2 Anorexie/ Kachexie 41
3.2.3 Appetit 41
3.2.4 Dermatitis 41
3.2.5 Depressivität 41
3.2.6 Distress 43
3.2.7 Ejektionsfraktion 43
3.2.8 Ein- und Durchschlafstörungen 43
3.2.9 Erektile Dysfunktion 44
3.2.10 Fatigue 45
3.2.11 Hämatologische Toxizität 46
3.2.12 Hand-Fuß-Syndrom 46
3.2.13 Hepatoxizität 47
3.2.14 Ileus 47
3.2.15 Kognitive Beeinträchtigung 47
3.2.16 Lebensqualität 48
3.2.17 Lymphödem 52
3.2.18 Menopausale Symptome 52
3.2.19 Mukositis (Mukosa) 53
3.2.20 Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgensuppression 55
3.2.21 Neuropathie 55
3.2.22 Neutropenie 56
3.2.23 Ototoxizität 56
3.2.24 Schmerz 56
3.2.25 Schulterbeweglichkeit 58
3.2.26 Senkung der Komplikationsraten 58
3.2.27 Stimmung/ Affekt 58
3.2.28 Stress 59
3.2.29 Toxizität - chemotherapieassoziiert 59
3.2.30 Toxizität - radiotherapieassoziiert 60
3.2.31 Übelkeit & Erbrechen 60
3.2.32 Wohlbefinden 62
3.2.33 Wundheilung 62
3.2.34 Xerostomie 62
3.2.35 Zerebrale Ödeme 63

Konsultationsfassung

4 Medizinische Systeme (whole medical systems) 64
4.1 Akupunktur 64
4.2 Akupressur 91
4.3 Anthroposophische Medizin 97
4.4 Homöopathie 109
4.5 Klassische Naturheilverfahren 115
4.5.1 Hydro-/ Balneotherapie 118
5 Manipulative Körpertherapien 119
5.1 Bioenergiefeldtherapien 119
5.2 Chirotherapie/ Osteopathie/ Cranio- Sacral-Therapie 138
5.3 Hyperthermie: Elektro- und Ganzkörperhyperthermie 141
5.4 Reflextherapie 148
5.5 Schwedische Massage 156
5.6 Shiatsu/ Tuina 183
6 Mind-Body-Verfahren 186
6.1 Meditation 186
6.2 Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR) 192
6.3 Multimodale und Integrative Verfahren 199
6.4 Tai Chi/ Qigong 204
6.5 Yoga 207
7 Biologische Therapien 218
7.1 Folsäure 219
7.2 Carnitin 222
7.3 Selen 237
7.4 Vitamine 251
7.5 Vitamin A 252
7.6 Vitamin B1 255

Konsultationsfassung

7.7 Vitamin B6 ... 256
7.8 Vitamin B12 ... 258
7.9 Amygdalin/ « Vitamin B17 » ... 260
7.10 Vitamin C ... 262
7.11 Vitamin D ... 267
7.12 Vitamin E ... 284
7.13 Vitaminkombinationen ... 293
7.14 Spurenelement Zink ... 299
7.15 Enzyme (Proteasen): Bromelain, Papain, Mischpräparate ... 308
7.16 Methadon ... 327
7.17 Zeolithe ... 330
7.18 Phytotherapeutika ... 332
7.18.1 Aloe Vera ... 332
7.18.2 Baldrian ... 344
7.18.3 Cimicifuga racemose (Traubensilberkerze) ... 346
7.18.4 Boswellia serrata ... 351
7.18.5 Ginkgo ... 355
7.18.6 Ginseng ... 362
7.18.7 Granatapfel ... 369
7.18.8 Guarana ... 377
7.18.9 „Heilpilze“ ... 381
7.18.10 Ingwer ... 385
7.18.11 Mistel ... 395
7.18.12 Johanniskraut ... 405
7.18.13 Katzenkralle ... 410
7.18.14 Leinsamen ... 412
7.18.15 Rhabarber ... 416
7.18.16 Mariendistel (Silybum marianum) ... 418
7.18.17 Cannabinoide ... 427
7.18.18 Artemisia annua ... 442
7.19 Sekundäre Pflanzenstoffe ... 444
7.19.1 Curcumin ... 444
7.19.2 Isoflavone ... 448
7.19.3 Epigallocatechingallat ... 458
7.19.4 Lycopin ... 464

Konsultationsfassung

7.19.5 Resveratrol 470

8 Forschungsfragen 473

9 Qualitätsindikatoren 477

10 Änderungen im Rahmen der Aktualisierung zur Version 2 478

11 Anhang 482

11.1 Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung an komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden bei Patienten 482

11.2 Übersicht zu Krebsbedingten Symptomen und komplementären Verfahren und Methoden . 485

11.2.1 Positiv-Empfehlungen 485

11.2.2 Negativ-Empfehlungen 492

11.3 Übersicht Empfehlungen zu komplementären Verfahren/ Methoden 495

11.3.1 Positiv-Empfehlungen 496

11.3.2 Negativ-Empfehlungen 504

11.4 Übersichtstabelle zu Mistelpräparaten 506

11.5 Mistel: Übersicht Überschneidungen der eingeschlossenen Reviews 522

12 Tabellenverzeichnis 524

13 Abbildungsverzeichnis 527

14 Literaturverzeichnis 528

Konsultationsfassung

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 Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

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

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 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 3.01, 2026, AWMF-Registernummer: 032-055OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/; Zugriff am [tt.mm.jjj]

Konsultationsfassung

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 Organtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Kurzversion der Leitlinie
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabellen
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Foliensatz

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)

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/ abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App und im Leitlinien-Hub des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app und https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/.

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

In der Aktualisierung dieser Querschnittsleitlinie gibt es weiterhin vier federführende Fachgesellschaften, die gemeinsam den Aktualisierungs-Antrag gestellt und die Verantwortung für deren Entwicklung übernommen haben. Die Vertreter der vier Fachgesellschaften sind Herr Prof. Dr. Oliver Micke (DEGRO), Herr Prof. Dr. Matthias Beckmann (DGGG), Herr Prof. Dr. Matthias Rostock (DGHO) und Frau Prof. Dr. Jutta Hübner (DKG).

Die Koordination des gesamten Leitlinienprozesses und des Leitliniensekretariats erfolgt seit 01.01.2025 durch Hr. Prof. Dr. Jens Büntzel (DKG vertreten durch die AG PRIO).

Die Steuergruppe besteht aus den Vertretern der federführenden Fachgesellschaften, sowie Herrn Prof. Dr. Holger Cramer (DGNHK) und Herrn Prof. Dr. Jost Langhorst (GPT).

Das Leitliniensekretariat am Universitätsklinikum Jena ist für die konkrete Umsetzung der Leitlinienerstellung verantwortlich und wird von Fr. Jennifer Dörfler geführt. Auf der einen Seite betrifft dies alle Arbeiten der Organisation und Koordination, wie z.B. die Organisation des Austauschs innerhalb der Steuergruppe und den Arbeitsgruppen, sowie als Ansprechpartner für alle Leitlinienmitglieder und Externe zur Verfügung zu stehen. Auf der anderen Seite ist das Leitliniensekretariat auch für die

Konsultationsfassung

Evidenzrecherche, Zusammenstellung der Literatur und Texterstellung zuständig. Die Patientenleitlinie wurde ebenso von Fr. Jennifer Dörfler unter Mithilfe von Fr. Dana van Deel erstellt.

1.9.1 Koordination

Funktion	Vertreter
Leitlinienkoordination	Prof. Dr. Jens Büntzel
Leitlinien-Sekretariat und Evidenzaufarbeitung	Jennifer Dörfler, M.Sc.
Leitliniensteuergruppe	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO: Prof. Dr. Oliver Micke 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 im Januar 2025 vom Leitliniensekretariat angeschrieben und haben bei der Erstellung der Leitlinie durch die angegebenen Mandatsträger ihre Zustimmung zur Mithilfe im Erarbeitungsprozess bestätigt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)	Prof. Dr. Jan Schildmann
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der DKG und DDG (ADO)	PD. Dr. Daniela Göppner Dr. Claas Ulrich - Stellv.
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis Dr. Christina Sauer - Stellv.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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 Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Birgit van Oorschot Prof. Dr. Christoph Kahl - Stellv.
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Jens Büntzel Prof. Dr. Jutta Hübner PD Dr. Lukas Käsmann - Stellv.
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann Dr. Rebecca Moser - Stellv.
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Dipl. Soz. Päd. Marie Rösler
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann Dr. Markus Horneber - Stellv.
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG	PD Dr. Roger Wahba Prof. Dr. Jörg Kleeff - Stellv.
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Reinhild Georgieff Dr. Susanne Markmann - Stellv.
Berufsverband der Niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Deutschland (BNHO)	Dr. Stefan Fuxius PD Dr. Geothy Chakupurakal - Stellv.
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Oliver Micke Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann - Stellv.
BRCA-Netzwerk	Bärbel Wellmann
Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)	Pauline Dürr Dr. Jörg Riedl - Stellv.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Bundesverband Kehlkopf- und Kopf-Hals-Tumore	Stefanie Walter Karin Dick - Stellv.
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	PD. Dr. Daniela Göppner Dr. Claas Ulrich - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Carina Riediger Prof. Dr. Ulrich Ronellenfitsch - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. Jan Valentini Dr. Katharina Glassen - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Dr. Christine Greil Dr. Kersten Borchert - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann Prof. Dr. Annette Hasenburg - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)	Prof. Dr. Andreas Sesterhenn
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Matthias Rostock Prof. Dr. med. Claudia Löffler - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Dr. Judith Büntzel Dr. Lena Levien - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)	Prof. Dr. Holger Cramer Prof. Dr. Jost Langhorst - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)	Dr. Jörg Riedl Prof. Dr. Christoph Ritter - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Birgit van Oorschot
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Manuela Schallenburger
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	PD Dr. Lukas Käsmann Prof. Dr. Oliver Micke - Stellv.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann Dr. Jessica Salmen - Stellv.
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Theodor Klotz
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Cindy Stoklossa Elisabeth Harmuth - Stellv.
Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)	Sabine Kirton Heidemarie Haase - Stellv.
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. Alfred Längler
Gesellschaft für Phytotherapie GPT	Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Sandra Utz - Stellv.
Kommission Integrative Medizin der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie AGO (AG IMed)	Prof. Dr. Carolin Hack Dr. Petra Voiß - Stellv.
Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	Prof. Dr Claudia Kemper

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

- Frau Prof. Dr. Stephanie Combs (ARO). Ihre Position als Mandatsträgerin wurde von ihrer Stellvertreterin Dr. Rebecca Moser übernommen.
- Herr Prof. Dr. Franz-Josef Prott (DEGRO). Seine Position als Mandatsträger wurde von Dr. Lukas Käsmann übernommen. Seine Stelle in der Steuergruppe wurde von Hr. Prof. Dr. Oliver Micke übernommen.
- Fr. Andrea Hahne (BRCA-Netzwerk). Ihre Position als Mandatsträgerin wurde von ihrer Stellvertreterin Fr. Bärbel Wellmann übernommen.

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

- Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Pharmazie e.V. (OPH)
- Bundesverband pharmazeutisch-technischer AssistentInnen (BVpta)
- Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland
- Berufsverband der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG-BV)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)
- KID (Krebsinformationsdienst im DKFZ)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie AOT
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie AUO
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie CAO
- Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege KOK
- Neuroonkolologische Arbeitsgemeinschaft NOA
- BDI Berufsverband Deutscher Internisten e.V.

1.9.3 Arbeitsgruppen

Die Themenbereiche der Arbeitsgruppen wurden beibehalten.

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe A: Medizinische Systeme (whole medical systems) – Kapitel 4	**Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann** Dr. Stefan Fuxius, Dr. Katharina Glassen, Prof. Dr. Carolin Hack, Prof. Dr. Annette Hasenburg, Prof. Dr. Alfred Längler, Dr. Jörg Riedl, Prof. Dr. Ulrich Ronellenfitsch, Dr. Jan Valentini, Dr. Petra Voiß, Stefanie Walter
Arbeitsgruppe B: Mind-body based Therapy – Kapitel 6	**Dr. Markus Horneber, Dr. Christina Sauer** PD Dr. Lukas Käsmann, Manuela Schallenburger, Prof. Dr. Joachim Weis
Arbeitsgruppe C: Manipulative und Körpertherapien (body based) – Kapitel 5	**Prof. Dr. Oliver Micke** Prof. Dr Claudia Kemper, Prof. Dr. Carina Riediger, Prof. Dr. Jan Schildmann
Arbeitsgruppe D: Biologische Therapien I (biological based) – Kapitel 7.1 bis 7.18	**Prof. Dr. Jens Büntzel, Prof. Dr. Jutta Hübner** Dr. Kersten Borchert, Dr. Judith Büntzel, Pauline Dürr, Dr. Christine Greil, PD Dr. Lukas Käsmann, Sabine Kirton, Dr. Lena Levien, Prof. Dr. Oliver Micke, Dipl. Soz. Päd. Marie Rösler, Dr. Jessica Salmen, Prof. Dr. Andreas Sesterhenn, Dr. Christoph Stoll, Prof. Dr. Birgit van Oorschot, Bärbel Wellmann
Arbeitsgruppe E: Biologische Therapien II (biological based) – Kapitel 7.19 bis 7.20	**Prof. Dr. Holger Cramer, Prof. Dr. Jost Langhorst, Prof. Dr. Matthias Rostock** Dr. Reinhild Georgieff, PD. Dr. Daniela Göppner, Elisabeth Harmuth, Prof. Dr. Annette Hasenburg, Prof. Dr. Christoph Kahl, Sabine Kirton, Prof. Dr. med. Claudia Löffler, Prof. Dr.

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Christoph Ritter, PD Dr. Markus Schuler, Cindy Stoklossa, Dr. Claas Ulrich, Dr. Sandra Utz
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
Frauenselbsthilfe nach Krebs FSH	Sabine Kirton Stellv. Heidemarie Haase
Hilfe bei fam. Brustkrebs und Eierstockkrebs BRCA-Netzwerk	Bärbel Wellmann

Folgende Selbsthilfegruppen wurden zum Start der Leitlinien-Aktualisierung angeschrieben, haben jedoch keinen Mandatsträger benannt: Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS).

Im Mai und September 2025 fand ein Treffen der Leitlinienkoordination und aller beteiligten Patientenvertreter statt, um die Bearbeitung der Patientenleitlinie, sowie die Einbindung in die Hauptleitlinie zu besprechen.

1.9.5 Methodische Begleitung

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

Organisation: Funktionen	Vertreter
AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Med. Fachgesellschaften)-Institut für Medizinisches Wissensmanagement	Dr. Monika Nothacker, MPH
Office des Leitlinienprogramms Onkologie bei der Deutschen Krebsgesellschaft	MPH MSc. Dipl.-Soz. Wiss.Thomas Langer, Dipl. Biologe Gregor Wenzel, Melanie Ciric

Wir, die Koordination/ federführenden Fachgesellschaften und Mitarbeiter dieser Leitlinie, gedenken mit großer Dankbarkeit und Wertschätzung Dr. Markus Follmann. Als

Konsultation

Wegbereiter des Leitlinienprogramms Onkologie hat Dr. Follmann die methodischen und organisatorischen Grundlagen für die Entwicklung evidenzbasierter S3-Leitlinien in Deutschland maßgeblich geschaffen. Diese Leitlinie ist ohne seine Vorarbeit nicht denkbar. Wir widmen diese Arbeit seinem Andenken und werden sein Vermächtnis in der weiteren Leitlinienarbeit fortführen.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ABM	Agaricus blazei Murill
ADR	Adverse drug reaction
ADT	Androgendepivationstherapie
AG	Arbeitsgruppe
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIMSS	Aromatasehemmer assoziierte muskuloskelettale Symptome
ALA	alpha-Linolensäure
ALC	Acetyl-L-Carnitin
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Aspartat-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
AS	Active Surveillance (aktive Überwachung)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATRA	All-trans-Retinolsäure
AUC	Area under the curve
BFI	Brief Fatigue Inventory
BIA	Bioimpedanzanalyse

Abkürzung	Erläuterung
BMI	Körpermasseindex
BPI	Brief-Pain-Inventory
BSF	Berlin Mood Questionnaire
CBD	Cannabidiol
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
CD56	neural cell adhesion molecule (a protein expressed on the surface of natural killer cells)
CES	Center for Epidemiologic Studies
CHE-Hemmer	Acetylcholinesterase-Hemmer
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunoubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncvin), Predniso(lo)n
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
CTx	Chemotherapie
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4

Abkürzung	Erläuterung
DEHP	Di(2-ethylhexyl)phthalat
DER	Drug Extract Ratio
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
EAS	effektiver analgetischer Wert
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGCG	Epigallocatechingallat
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur / European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire
EPA	Eicosapentaensäure
ES	Effektstärke
ESAS	Edmonton Symptom Assessment System
ESCOP	European Scientific Cooperative On Phytotherapy
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / European Society of Medical Oncology
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
EU	Europäische Union

Abkürzung	Erläuterung
eWBH	extracorporeal whole-body hyperthermia
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration (US agency)
FLIE	Functional Living Index for Emesis
GBE	Ginkgo Extrakt
GEM	Gingko Evaluation of Memory
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HD	High dose, Hochdosis
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
HR	Hazard ratio
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IE	internationale Einheit
IG	Interventionsgruppe
IIPCOS	International Integrative Primary Care Outcomes Study
ITT	Intention to treat

Abkürzung	Erläuterung
IU	internationale Einheiten
KAM	Komplementäre und alternative Medizin
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
KOKON	Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie
LoE	Evidenzlevel (engl.: level of evidence)
LSQ	Life Satisfaction Questionnaire
MA	Metaanalyse
MAO	Monoaminoxidase
MBSR	Mindfulness-Based Stress Reduction
MD	Mittelwertdifferenz / mean difference
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
ml	Milliliter
MLT	Melatonin
MnSOD	Mangan-Superoxiddismutase
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mRNA	Messenger RNA
MRS	Mood Rating Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl (number)

Abkürzung	Erläuterung
NAC	N-Acetylcystein
NRS	Numerical Rating Scale
NSCLC	nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (engl.: non-small cell lung cancer)
NTX	Neurotoxicity
NW	Nebenwirkungen
OP	Operation
OR	Chancenverhältnis (engl.: odds-ratio)
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival)
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PD	Privat Dozent
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PG	Placebogruppe
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
POMS	Profile of Mood States
POMx	Granatapfelextrakt
PP	Per Protocol
PR	Partial remission, partielle Remission
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	Prostataspezifisches Antigen-Verdopplungszeit

Abkürzung	Erläuterung
PSK	Polysaccharid K
PSP	Polysaccharidpeptid
PSQI	Pittsburgh-Schlafqualitätsindex
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Lebensqualität / Quality of Life
RCT	Randomisierte klinische Studien
RFS	Rezidive-free Survival, rezidivfreies Überleben
RILT	strahlungsinduzierte Lungentoxizität
RJT	Radiojodtherapie
RoB	Risiko für Bias (engl.: risk of bias)
RR	Risk ratio / relative risk
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTX	Radiotherapie
rWBH	radiant-heat-induced whole-body hyperthermia
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-5
SCL-90-R	Symptom-Checkliste-90-R
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (engl.: Small Cell Lung Cancer)
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF	Schlüsselfrage

Abkürzung	Erläuterung
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz / standardized mean difference
SMT	Schwedische Massage Therapie
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SR	Systematischer Review / Systematic review
STAI	State Trait Anxiety Inventory
TAU	Treatment as usual
TCM	traditionelle chinesische Medizin
THC	Delta-9-Tetrahydrogencannabinol
TOI	Trial Outcome Index, Skala des FACT-B
UC	Urothelkarzinom
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	United States
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
UV	Ultraviolet
VAS	Visuelle Analogskala
WBH	whole-body hyperthermia
WHO	World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation
WKG	Wartelisten-Kontrollgruppe
WW	Watchful Waiting
EK	Expertenkonsens (EK)

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. und 2. 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.

Konsultationsfassung

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

Konsultationsfassung

- 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

Die aktualisierte Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer beträgt maximal fünf Jahre (12/2031). 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.

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.

Konsultationsfassung

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

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

Ein Thema wurde in dieser Leitlinie mit GRADE bewertet.

Tabelle 4: Evidenzgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
1	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials
2	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Randomized trial or observational study with dramatic effect
3	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Non-randomized controlled cohort/follow-up study (a systematic review is generally better than an individual study)
4	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Case-series, case-control studies, or historically controlled studies (a systematic review is generally better than an individual study)
5	Category - Does this intervention help? (Treatment Benefits): Mechanism-based reasoning
1a	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Systematic Review (with homogeneity) of RCTs
1b	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Individual RCT (with narrow Confidence Interval)
2a	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Systematic Review (with homogeneity) of cohort studies
2b	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)
3a	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Systematic Review (with homogeneity) of case-control studies
3b	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Individual Case-Control Study
4	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)

Bezeichnung	Erläuterung
5	Therapy/Prevention, Aetiology, Harm: Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität der Evidenz nach GRADE = Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität nach GRADE = Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität nach GRADE = Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität nach GRADE = Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

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 (Konsensstärke) 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.

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

Konsultationsfassung

„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.

Tabelle 5: Empfehlungsgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Konsensstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

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.

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

- Dr. med. Markus Follmann, MPH MSc/ Dipl. Biologe Gregor Wenzel
- Prof. Dr. med. Matthias Rostock
- Prof. Dr. med. Matthias Beckmann

Die Bewertung der Interessenerklärungen 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 Interessenkonflikt): Limitierung von Leitungsfunktionen. Sollte eine Mitwirkung unvermeidbar sein, werden Mitglieder ohne thematisch relevante Interessenkonflikte in Lenkungsgremien die Mehrheit darstellen und für Einzelfunktionen wird sichergestellt, dass jeweils ein Mitglied ohne thematisch relevante Interessenkonflikte als Peer bestellt wird.

Konsultationsfassung

- 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.

Konsultationsfassung

3 Allgemeines

3.1 Patienteninformation und -aufklärung

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 Kapitel 11.1	
	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 leichterer 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	geprüft 2026
EK	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	geprüft 2026
EK	Wenn onkologischen Patienten komplementärmedizinische Maßnahmen empfohlen werden, sollen die Empfehlenden ihre Patienten 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.

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.

3.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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.	
	Starker 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 Integrative Medizin)).

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.

Konsultationsfassung

3.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 decison 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]:

1. Setting der Beratung: Im Sinne der Zugänglichkeit für Patienten sollen Beratungsangebote entweder an die Regelversorgung angegliedert oder aber niedrigschwellig erreichbar sein.

2. Qualifikation der Beratenden: Beratungen erfordern nicht nur spezifischen Fachwissen über komplementär und alternativmedizinische (KAM) -Verfahren, sondern auch onkologische Expertise und Kompetenzen in Gesprächsführung und Beratung, die durch entsprechende Weiterbildungen zu erwerben und zu erhalten sind

3. 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.

4. Auf Wunsch sollten Begleitpersonen von Anfang an in den Prozess der Beratung einbezogen werden. bzw. diese ggfs. an andere psychoonkologische Beratungsangebote weiterverwiesen werden.

5. Ablauf der Beratung: Das Verständnis des Patienten zu seiner Krankheitssituation und der Therapie sollte erfragt werden – hierzu eignet es sich, z.B. den

Konsultationsfassung

Patienten in eigenen Worten die Vorgeschichte und aktuelle Situation berichten zu lassen (aktives Zuhören, Erkennen von emotionalen Bezügen). Damit kann auch das laienätiologische 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.

6. 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 (...).

7. 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.

8. Die Beratung erfolgt individuell orientiert an den Bedürfnissen, Fähigkeiten und Ressourcen des Patienten.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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 (Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – Konsultations-Trainings-Programm), 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.

Konsultationsfassung

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], [2], [3]

3.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 Tumortherapie

Die angegebenen Endpunkte sind alphabetisch sortiert.

Hinweis zur Spalte „Patientengruppe“: Wird in einer Empfehlung der Begriff „onkologische Patienten“ verwendet, beruht diese auf einer Evidenzbasis, in der verschiedene Tumorentitäten eingeschlossen sind; die Leitliniengruppe hat die Empfehlung bzw. das Statement daher bewusst verallgemeinert.
Bei spezifischen Formulierungen wie „Brustkrebspatientinnen“ basiert die Evidenz hingegen ausschließlich auf dieser Entität, sodass auf eine Verallgemeinerung verzichtet wurde und die Empfehlung bzw. das Statement nur für diese klar definierte Subgruppe gilt.
Weitere Subgruppen können sich beispielsweise nach Art der antineoplastischen Therapie oder nach Tumorstadium unterscheiden.

Ein Fragebogen, um die Nutzung von komplementären Verfahren bei onkologischen Patienten zu erfassen, befindet sich im Kapitel 11.1

Konsultationsfassung

3.2.1 Angst/ Ängstlichkeit

**Angstsymptome sind hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Angststörung (ICD F40 oder F41) zu verstehen.*

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.17 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Empfehlung 6.8 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Brustkrebspatientinnen • während und nach adjuvanter Therapie
Empfehlung 6.4 in Kapitel 6.1	Kann	Meditation	• Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie, sowie vor Mastektomie • Patienten mit Leukämie während der Chemotherapie
Empfehlung 6.18 in Kapitel 6.5	Kann	Yoga	• Patienten mit Kolorektalkarzinom • nach Abschluss von adjuvanter Chemo-/ Radiotherapie
Empfehlung 5.1 in Kapitel 5.1	Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	• Onkologische Patienten
Empfehlung 4.23 in Kapitel 4.3	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Anthroposophische Medizin: Kunsttherapie	• Onkologische Patienten
Empfehlung 5.11 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten

3.2.2 Anorexie/ Kachexie

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.75 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Cannabinoide (THC, THC:CBD)	• Onkologische Patienten

3.2.3 Appetit

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.5 in Kapitel 7.2	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	• Onkologische Patienten • mit Tumorkachexie

3.2.4 Dermatitis

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.48 in Kapitel 7.18.1	Soll Nicht	Aloe Vera-haltige Cremes, Lotions oder Aloe Vera Gele	• Onkologische Patienten • Vorbeugung der Radiodermatitis (strahleninduzierte Dermatitis)
Empfehlung 7.57 in Kapitel 7.18.4	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Boswellia serrata (topisch appliziert)	• Onkologische Patienten • Strahleninduzierte Dermatitis

3.2.5 Depressivität

** Depressivität ist hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Depression (ICD F32 oder F33) zu verstehen.*

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.4 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
			mit Aromataseinhibitoren
Empfehlung 6.8 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Onkologische Patienten • während und nach adjuvanter Therapie
Empfehlung 6.3 in Kapitel 6.1	Kann	Meditation	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Empfehlung 6.14 in Kapitel 6.4	Kann	Tai Chi/Qigong	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
Empfehlung 6.18 in Kapitel 6.5	Kann	Yoga	• Patienten mit Kolorektalkarzinom • nach Abschluss von adjuvanter Chemo-/ Radiotherapie
Empfehlung 5.1 in Kapitel 5.1	Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.69 in Kapitel 7.18.12	-	Johanniskraut	• In Anlehnung an die NVL Depression
Empfehlung 4.23 in Kapitel 4.3	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Anthroposophische Medizin: Kunsttherapie	• Onkologische Patienten
Empfehlung 5.11 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten

3.2.6 Distress

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 5.13 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten

3.2.7 Ejektionsfraktion

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Kontext/Anmerkung
Empfehlung 7.10 in Kapitel 7.2	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	• Onkologische Patienten • nach Anthracyclin-Chemotherapie
Empfehlung 7.14 in Kapitel 7.3	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Natriumselenit	• Patienten mit Non-Hodgkins-Lymphom • während Chemotherapie (CHOP), unbekannter Selenspiegel

3.2.8 Ein- und Durchschlafstörungen

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 6.13 in Kapitel 6.4	Sollte	Tai Chi/Qigong	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Empfehlung 4.10 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Onkologische Patienten
Empfehlung 6.7 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Onkologische Patienten • nach adjuvanter Therapie
Empfehlung 6.17	Kann	Yoga	• Brustkrebspatientinnen

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
in Kapitel 6.5			• nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Empfehlung 4.21 in Kapitel 4.3	Kann	Anthroposophische Komplexbehandlung (Psycho- und Schlafedukation, Eurythmie-Therapie, Maltherapie)	• Überlebende nach Brustkrebs
Empfehlung 4.24 in Kapitel 4.3	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Bryophyllum pinnatum	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.53 in Kapitel 7.18.2	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Baldrianextrakt	• Onkologische Patienten (unterschiedliche Krebsentitäten) • unter tumorspezifischer Therapie
Empfehlung 5.9 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten • Endpunkt Reduktion von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen
Empfehlung 6.5 in Kapitel 6.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Meditation	• Onkologische Patienten

3.2.9 Erektile Dysfunktion

Empfehlungsnummer	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 6.21 in Kapitel 6.5	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	• Patienten mit Prostatakrebs • erektile Dysfunktion oder urologische Symptome

3.2.10 Fatigue

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 6.13 in Kapitel 6.4	Sollte	Tai Chi/ Qigong	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Empfehlung 6.16 in Kapitel 6.5	Sollte	Yoga	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie
Empfehlung 4.9 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Onkologische Patienten
Empfehlung 4.19 in Kapitel 4.2	Kann	Akupressur	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.60 in Kapitel 7.18.6	Kann	Ginseng	• Onkologische Patienten
Empfehlung 6.11 in Kapitel 6.3	Kann	(ärztlich geleitetes) individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot	• Brustkrebspatientinnen • während und nach onkologischer Therapie
Empfehlung 6.7 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Onkologische Patienten • nach adjuvanter Therapie
Empfehlung 4.21 in Kapitel 4.3	Kann	anthroposophische Komplexbehandlung	• Überlebende nach Brustkrebs
Empfehlung 5.2 in Kapitel 5.1	Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.63 in Kapitel 0	Sollte nicht	Guarana-Trockenextrakt	• Onkologische Patienten

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
			• Patienten, die unter einer Chemotherapie-bedingten Fatigue litten, Hier wird Lebensqualität im Zusammenhang mit Fatigue betrachtet
Empfehlung 4.24 in Kapitel 4.3	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Bryophyllum pinnatum (Phytotherapeutische Dosierung)	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.3 in Kapitel 7.2	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	• Onkologische Patienten
Empfehlung 6.5 in Kapitel 6.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Meditation	• Onkologische Patienten
Empfehlung 5.9 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten • Endpunkt Reduktion von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen

3.2.11 Hämatologische Toxizität

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.47 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zeolithe	• Onkologische Patienten • unter Oxaplatin Chemotherapie

3.2.12 Hand-Fuß-Syndrom

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.19 in Kapitel 7.7	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin B6	• Onkologische Patienten

3.2.13 Hepatoxizität

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.47 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zeolithe	• Onkologische Patienten unter Oxaplatin Chemotherapie
Empfehlung 7.74 in Kapitel 7.18.16	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Mariendistel (Silybum marianum)	• Onkologische Patienten • Endpunkt chemotherapieinduzierte Hepatoxizität

3.2.14 Ileus

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.13 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Kolonkarzinompatienten • Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation, Endpunkt postoperativer Ileus

3.2.15 Kognitive Beeinträchtigung

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.14 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Brustkrebspatientinnen • unter adjuvanter Chemotherapie
Empfehlung 6.9 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Onkologische Patienten • nach adjuvanter Therapie
Empfehlung 6.19 in Kapitel 6.5	Kann	Yoga	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.58 in Kapitel 7.18.5	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Ginkgo biloba	• Brustkrebspatientinnen • Endpunkt Zytostatika-bedingt
Empfehlung 6.5 in Kapitel 6.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Meditation	• Onkologische Patienten

3.2.16 Lebensqualität

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.15 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Onkologische Patienten • während und nach onkologischer Therapie, Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Empfehlung 6.11 in Kapitel 6.3	Kann	(ärztlich geleitet) individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot	• Brustkrebspatientinnen • während und nach onkologischer Therapie, Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Empfehlung 4.25 in Kapitel 4.4	Kann	Klassische Homöopathie (Erstanamnese in Kombination mit individueller Mittelverschreibung)	• Onkologische Patienten • zusätzlich zu Tumortherapie
Empfehlung 6.6 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Onkologische Patienten • Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Empfehlung 6.1 in Kapitel 6.1	Kann	Meditation	• Onkologische Patienten

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
			• während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie und in palliativer Versorgung, Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Empfehlung 7.68 in Kapitel 7.18.11	Kann	subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt (Viscum album L.)	• Patienten mit soliden Tumoren • Endpunkt globale Lebensqualität
Empfehlung 6.12 in Kapitel 6.4	Kann	Tai Chi/Qigong	• Onkologische Patienten • während und nach onkologischer Therapie, Endpunkt globale und tumorspezifische Lebensqualität
Empfehlung 7.61 in Kapitel 7.18.6	Kann	Ginseng	• Onkologische Patienten
Empfehlung 6.15 in Kapitel 6.5	Kann	Yoga	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie, Endpunkt globale und krebsspezifische Lebensqualität
Empfehlung 7.37 in Kapitel 7.13	Soll Nicht	Kombination aus Vitamin E und Beta-Carotin (Vitamin A)	• Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren • Während Radiotherapie
Empfehlung 5.1 in Kapitel 5	Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.40 in Kapitel 7.13	Sollte nicht	Kombination aus Vitamin B12 und Folsäure	• Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
			fortgeschrittenen Stadium) • Während Chemotherapie; normwertige Vitamin B12/Folsäure-Spiegel
Empfehlung 4.22 in Kapitel 4.3	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Anthroposophische Komplexbehandlung (wie die Einnahme natürlicher Präparate, Kunsttherapie, Bestrahlung mit buntem Licht, Musik- und Sprachtherapie, Heileurythmie, Diät, therapeutische Massage, Hydrotherapie und teilweise auch Misteltherapie)	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.8 in Kapitel 7.2	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Carnitin	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.88 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Epigallocatechingallat (Grüner Tee)	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.64 in Kapitel 7.18.9	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	"Heilpilze"	• Onkologische Patienten
Empfehlung 4.26 in Kapitel 4.4	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	in Deutschland registrierte homöopathische Einzelmittel (bewährte und individuelle Indikation)	• Onkologische Patienten
Empfehlung 4.27 in Kapitel 4.4	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	in Deutschland registrierte homöopathische Komplexmittel	• Onkologische Patienten
Empfehlung 5.10 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.78 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Cannabinoide (THC oder THC:CBD)	• Kopf-Hals-Tumorpatienten • z.T. als sekundären Endpunkt erhoben
Empfehlung 5.8 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Reflextherapie (Fußreflexzonenmassage)	• Onkologische Patienten
Empfehlung 5.5 in Kapitel 5.2	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Chirotherapie, Osteopathie oder Cranio-Sacral-Therapie	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.28 in Kapitel 7.11	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin D	• Onkologische Patienten ohne Spiegelmessungen • über die Kompensation eines Mangels hinaus
Empfehlung 7.65 in Kapitel 7.18.10	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Ingwer	• Onkologische Patienten
Empfehlung 4.28 in Kapitel 4.5	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	medizinisches System "klassische Naturheilverfahren"	• Onkologische Patienten
Empfehlung 4.29 inKapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Hydro- oder Balneotherapie	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.70 in Kapitel 7.18.13	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Katzenkralle	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.80 in Kapitel 7.18.18	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Artemisia annua	• Onkologische Patienten
Empfehlung 7.91 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Resveratrol	• Onkologische Patienten

3.2.17 Lymphödem

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 6.21 in Kapitel 6.5	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	• Onkologische Patienten • Endpunkt Senkung des Lymphödemvolumens

3.2.18 Menopausale Symptome

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.3 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Onkologischen Patienten • Endpunkt Hitzewallungen
Empfehlung 7.55 in Kapitel 7.18.3	Kann	Cimicifuga racemosa	• Brustkrebspatientinnen • Endpunkt therapieassoziierte menopausale Symptome
Empfehlung 6.10 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Patientinnen mit Brustkrebs oder anderen gynäkologischen Tumoren • nach adjuvanter Therapie
Empfehlung 6.20 in Kapitel 6.5	Kann	Yoga	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie
Empfehlung 7.85 in Kapitel 7.19.2	Soll Nicht	Isoflavone	• Patientinnen mit Brustkrebs
Empfehlung 7.31 in Kapitel 7.12	Soll Nicht	Vitamin E	• Brustkrebspatientinnen • Endpunkt Hitzewallungen

3.2.19 Mukositis (Mukosa)

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.12 in Kapitel 7.3	Kann	Natriumselenit	• Patientinnen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs • Patienten mit Selendefizit, Endpunkt Mukosa des Beckenbereichs (Diarrhö)
Empfehlung 7.11 in Kapitel 7.3	Kann	Natriumselenit/Selenium	• Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren • Patienten mit Selendefizit, Endpunkt Mukosa des Mundes
Empfehlung 7.43 in Kapitel 7.14	Kann	Zink (Supplementation)	• Onkologische Patienten • Endpunkt Prävention bestrahlungsinduzierter Mukositis
Empfehlung 7.34 in Kapitel 7.12	Soll Nicht	Vitamin E	• Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren • unter Strahlentherapie, Endpunkt Prävention und Therapie therapieinduzierter Mukositis
Empfehlung 7.33 in Kapitel 7.12	Sollte nicht	Vitamin E	• Onkologischen Patienten • Endpunkt Prävention und Therapie Chemotherapie-bedingter Mukositis
Empfehlung 7.50 in Kapitel 7.18.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Aloe Vera-haltige Mundspülungen	• Onkologische Patienten • Endpunkt Strahlentherapie- bzw. Chemotherapie-induzierte Stomatitis

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.51 in Kapitel 7.18.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Aloe Vera-haltige Rektalsalbe	• Onkologische Patienten • Endpunkt Strahlen-induzierte Proktitis
Empfehlung 7.49 in Kapitel 7.18.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Aloe Vera-Säfte	• Onkologische Patienten • Endpunkt Prophylaxe und Behandlung von Stomatitis
Empfehlung 7.82 in Kapitel 7.19.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Kurkuma bei topischer Applikation	• Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren • Endpunkt strahlentherapieassoziierte Mukositis
Empfehlung 7.13 in Kapitel 7.3	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Natriumselenit	• Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie • mit Selendefizit, unter Behandlung mit hochdosierter Chemotherapie und anschließender allogener Stammzelltransplantation, Endpunkt Chemotherapie-induzierte Mukositis
Empfehlung 7.42 in Kapitel 7.14	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zink	• Onkologische Patienten • Prävention und Therapie Chemotherapie-bedingter Mukositis

3.2.20 Nebenwirkungen der Androgendeprivation/ Androgensuppression

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.84 in Kapitel 7.19.2	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Isoflavone	• Patienten mit Prostatakarzinom

3.2.21 Neuropathie

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.4 in Kapitel 7.2	Soll Nicht	Carnitin	• Onkologische Patienten • Endpunkt Verbesserung der peripheren taxaninduzierten Neuropathie
Empfehlung 7.30 in Kapitel 7.12	Soll Nicht	Vitamin E	• Onkologische Patienten • Endpunkt Vorbeugung und Therapie der chemotherapieinduzierten Polyneuropathie
Empfehlung 7.39 in Kapitel 7.13	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Kombination aus Vitamin B1 und Vitamin B6	• Onkologische Patienten • Endpunkt Auftreten bzw. Schwere von Neuropathie
Empfehlung 7.20 in Kapitel 7.8	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin B12	• Onkologische Patienten • Endpunkt Polyneuropathie
Empfehlung 7.47 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Zeolithe	• Onkologische Patienten unter Oxaliplatin Chemotherapie • Endpunkt periphere Neuropathie

3.2.22 Neutropenie

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.40 in Kapitel 7.13	Sollte nicht	Kombination aus Vitamin B12 und Folsäure	• Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) • Während Chemotherapie; normwertige Vitamin B12/Folsäure-Spiegel

3.2.23 Ototoxizität

Empfehlungsnummer	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.32 in Kapitel 7.12	Soll Nicht	Vitamin E	• Onkologische Patienten • cisplatininduziert

3.2.24 Schmerz

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.4 in Kapitel 4.1	Sollte	Akupunktur	• Brustkrebspatientinnen • Endpunkt durch Aromataseinhibitoren hervorgerufener Gelenkschmerz
Empfehlung 4.5 in Kapitel 4.1	Sollte	Akupunktur	• Onkologische Patienten • Endpunkt Tumorschmerzen
Empfehlung 4.8 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Patienten mit Chemotherapie-induzierten peripheren neuropathischen Schmerzen

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.6 in Kapitel 4.1	Kann	Elektroakupunktur	• Patienten nach Prostatektomie • Endpunkt postoperative Schmerzen
Empfehlung 4.7 in Kapitel 4.1	Kann	Elektroakupunktur	• Patienten während Hirntumoroperationen • Endpunkt postoperative Schmerzen
Empfehlung 4.20 in Kapitel 4.2	Kann	Ohr-Akupressur	• Patienten mit Tumorschmerzen
Empfehlung 6.11 in Kapitel 6.3	Kann	(ärztlich geleitet) individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot	• Brustkrebspatientinnen • während und nach onkologischer Therapie
Empfehlung 7.77 in Kapitel 0	Kann	Cannabinoide (kombinierte Einnahme von THC und CBD)	• Onkologische Patienten • unzureichend wirksame Opioidtherapie
Empfehlung 7.23 in Kapitel 0	Kann	Vitamin C (intravenös)	• bei transurethraler Resektion eines Harnblasenkarzinoms, postoperative Katheter-assoziierte Blasenbeschwerden • zusätzlich zur bestehenden Schmerztherapie
Empfehlung 5.3 in Kapitel 5.1	Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	• Onkologische Patienten
Empfehlung 5.12 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.76 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Cannabinoide (THC oder CBD als Einzelsubstanz)	• Onkologische Patienten unter Opioidbehandlung
Empfehlung 7.22 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin C (intravenös)	• Postoperativer Schmerz, Opioidbedarf/ Rescue Analgetics, Post-OP Fatigue/ Übelkeit, Erbrechen

3.2.25 Schulterbeweglichkeit

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 6.21 in Kapitel 6.5	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	• Onkologische Patienten

3.2.26 Senkung der Komplikationsraten

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.9 in Kapitel 7.2	Kann	Carnitin	• Patienten mit Leberzell- und Gallengangkarzinom • Präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nach Leberteilentfernung

3.2.27 Stimmung/ Affekt

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 5.11 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten

3.2.28 Stress

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 6.2 in Kapitel 6.1	Kann	achtsamkeitsbasierte Atemtechnik	• Onkologische Patienten • während der Applikation der Chemotherapie und in palliativmedizinischer Versorgung, Endpunkt akute Stressperzeption
Empfehlung 6.8 in Kapitel 6.2	Kann	Mindfulness-based Stress Reduction	• Onkologischen Patienten • während und nach adjuvanter Therapie
Empfehlung 5.13 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten • Reduzierung von Stress, Distress und Verbesserung der Entspannung
Empfehlung 6.21 in Kapitel 6.5	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	• Onkologische Patienten

3.2.29 Toxizität - chemotherapieassoziiert

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.35 in Kapitel 7.12	Soll Nicht	Vitamin E	• Onkologische Patienten • Endpunkt Verbesserung der Chemotherapie-induzierten Toxizität (genauer: Periphere Neuropathie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Candidiasis, Blutungen)

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.28 in Kapitel 7.11	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin D	• Onkologische Patienten ohne Spiegelmessungen • Endpunkt Toxizität (genauer: Diarrhö, Neutropenie), Gabe über die Kompensation eines Mangels hinaus

3.2.30 Toxizität - radiotherapieassoziiert

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.37 in Kapitel 7.13	Soll Nicht	Kombination aus Vitamin E und Vitamin A (Beta-Carotin)	• Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren • Endpunkt Verträglichkeit der Radiotherapie
Empfehlung 7.28 in Kapitel 7.11	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Vitamin D	• Onkologische Patienten ohne Spiegelmessungen • Endpunkt Toxizität (genauer: Radiodermitis)

3.2.31 Übelkeit & Erbrechen

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.18 in Kapitel 4.2	Kann	Akupressur (Fingerdruck oder Akupressurband)	• Onkologische Patienten • Endpunkt Chemotherapie- oder Radiotherapieinduzierte Übelkeit
Empfehlung 4.1 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Patienten mit platinbasierter Chemotherapie • Vorbeugung verzögerte Übelkeit und Erbrechen

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
			• während Chemotherapie, zusätzlich zur antiemetischen Therapie
Empfehlung 7.66 in Kapitel 7.18.10	Kann	Ingwer	• Onkologische Patienten • zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese, Endpunkt zytostatikainduzierte Übelkeit/Erbrechen
Empfehlung 7.79 in Kapitel 0	Kann	Cannabinoide (THC/CBD)	• Onkologische Patienten • Chemotherapie-induzierte Übelkeit mit nicht ausreichender Wirksamkeit der leitliniengerechten Antiemese
Empfehlung 5.4 in Kapitel 5.1	Sollte nicht	Bioenergiefeld-Therapien	• Onkologische Patienten • Endpunkt Übelkeit
Empfehlung 5.14 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten
Empfehlung 6.21 in Kapitel 6.5	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Yoga	• Onkologische Patienten
Empfehlung 4.2 in Kapitel 4.1	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Akupunktur	• Onkologische Patienten • während Radiotherapie, Endpunkt Vorbeugung in Übelkeit und Erbrechen
Empfehlung 7.89 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Epigallocatechingallat	• Onkologische Patienten • Endpunkt Prävention radiotherapieinduzierter

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
			gastrointestinaler Beschwerden

3.2.32 Wohlbefinden

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 5.10 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Schwedische Massage	• Onkologische Patienten

3.2.33 Wundheilung

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.88 in Kapitel 0	Keine ausreichenden Daten für Empfehlung	Epigallocatechingallat (Grüner Tee)	• Onkologische Patienten

3.2.34 Xerostomie

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 4.11 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Patienten mit Kopf-Hals Tumoren • während Radio-/Chemotherapie
Empfehlung 4.12 in Kapitel 4.1	Kann	Akupunktur	• Onkologische Patienten • nach adjuvanter Radiotherapie, Endpunkt Reduktion subjektiver Symptome
Empfehlung 7.41 in Kapitel 7.13	Sollte nicht	Kombination aus Vitamin C und Vitamin E	• Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren • Endpunkt: Vorbeugung strahlentherapie-induzierter Xerostomie

3.2.35 Zerebrale Ödeme

Empfehlungsnummer und Kapitel	Empfehlungsstärke	Intervention	Patientengruppe und Kontext
Empfehlung 7.56 in Kapitel 7.18.4	Kann	Boswellia serrata	• Patienten mit Hirntumoren • ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie, Endpunkt: Verminderung des zerebralen Ödems

Konsultationsfassung

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	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[12], [13], [14]	
	Konsens	

4.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[15]	
	Starker Konsens	

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[16], [17], [18], [19], [20], [21]	
	Starker Konsens	

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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 hervorgerufenen wurden. Akupunktur sollte bei diesen Patientinnen empfohlen werden.	
Evidenzlevel **1**	[22], [23], [24]	
	Konsens	

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **1**	[25], [26]	
	Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[27]	
	Konsens	

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **3**	[28]	
	Konsens	

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[29], [30], [31]	
	Starker Konsens	

4.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[16], [32], [33], [34], [35]	
	Konsens	

4.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[15], [32], [36], [37]	
	Starker Konsens	

4.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[38]	
	Starker Konsens	

4.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[38], [39]	
	Starker Konsens	

4.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[40], [41], [42], [43]	
	Starker Konsens	

4.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **3**	[44]	
	Konsens	

4.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[16], [29], [34], [45], [33], [14], [13], [32], [19], [31], [46], [18], [24], [35], [43], [47]	
	Konsens	

4.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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 oder F33)	
Evidenzlevel **2**	[19], [46], [48]	
	Starker Konsens	

4.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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. *Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40)	
Evidenzlevel **2**	[46], [48], [49]	
	Starker Konsens	

Kommentar zur Aktualität aus der Konsensuskonferenz 23.06.26:

Die Recherchen von Akupunktur sind aus dem Jahr 2019. Die Empfehlungen zu Akupunktur wurden 2026 von der zuständigen Arbeitsgruppe auf Aktualität überprüft.

Im Rahmen dieser Überprüfung wurde eine deutliche Zunahme relevanter Literatur festgestellt, wodurch teilweise ein Aktualisierungsbedarf besteht. Eine erste Sichtung der Studien ist erfolgt, eine vollständige systematische Aufarbeitung konnte jedoch innerhalb des Zeitrahmens nicht umgesetzt werden und wird in der nächsten Überarbeitungsrunde erfolgen. Bis dahin bleiben die bestehenden Empfehlungen unverändert.

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 Akupunkturnadeln 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, Krebsschmerzen, 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

Konsultationsfassung

zu Krebsschmerzen 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 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

Konsultationsfassung

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 ± 5 Minuten und 11 ± 3 Minuten täglich an (p < 0.05). Im Durchschnitt trat in der Versuchsgruppe 2 ± 1 Mal täglich und in der Kontrollgruppe 4 ± 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 ± 1 Mal täglich und in der Kontrollgruppe 3 ± 1 Mal täglich auf (p < 0.05). Die Bauchschmerzen hielten in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe 7 ± 2 Minuten und 16 ± 5 Minuten täglich an (p < 0.05). Es gab keine Akupunkturbedingten unerwünschten Nebenwirkungen.

Übelkeit und Erbrechen während Radiotherapie Empfehlung 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 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-

Konsultationsfassung

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 Kurzzeiteffekte (keine signifikanten Gruppenunterschiede bis Woche 39 ($p \geq 0.05$)), danach signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Medikation ($p = 0.002$ und $p = 0.039$). 1 RCT (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) 01.09–2.75; $p = 0.02$) 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

Konsultationsfassung

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 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.

Konsultationsfassung

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 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).

Konsultationsfassung

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 Schmerzrückgang, 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] ($p \geq 0.05$). 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 Empfehlung 4.6 & Empfehlung 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,

Konsultationsfassung

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 Menignom 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 Empfehlung 4.8

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 Tumorpatienten wurde eingeschlossen. 104 Patienten mit multiplem Myelom erhielten Standardbehandlung + Mecobalamin 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 Woche 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 chemotherapie-bedingte 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

Konsultationsfassung

Ereignisse. Das Bias-Risiko dieses RCTs ist niedrig, die methodische Durchführung dieser Studie gut.

Prophylaxe Chemotherapie-induzierter peripherer neuropathischer Schmerzen Empfehlung 4.8

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 Opioide benötigten, signifikant weniger Schmerzmittel, bei den Teilnehmern, die zu Beginn bereits Opioide 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.

Konsultationsfassung

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 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

Konsultationsfassung

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 Empfehlung 4.9

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 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 krebsbedingten 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

Konsultationsfassung

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 Empfehlung 4.11 & Empfehlung 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 RTCs (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.

Konsultationsfassung

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 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

Konsultationsfassung

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 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 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

Konsultationsfassung

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 Zielparameter 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

Konsultationsfassung

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.

Rithirangsriroj et al. (2015) haben in einem RCT mit 70 Patienten mit gynäkologischen Tumoren vor Beginn des ersten Chemotherapie-Zykluses 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].

Konsultationsfassung

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 Köperakupunktur (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 Köperakupunktur 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

Konsultationsfassung

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 Mengel 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 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 langzeitig 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 langzeitig 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

Konsultationsfassung

jeweiligen Kontrollgruppen (Sham-Akupunktur und Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie), weder kurz- noch langzeitig. 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 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 langzeitig keine signifikanten Gruppenunterschiede. Beide Studien weisen ein geringes Risiko systematischer Verzerrungen auf.

Konsultationsfassung

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 Opioide, 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.

Konsultationsfassung

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 Hitzewallunge, 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] ($p\geq0.05$) (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] ($p\geq0.05$), 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] ($p\geq0.05$), bei 1 RCT (n=74) mit Akupunktur versus Entspannung und 4-26 Wochen Follow-up war die SMD=0.04 [-0.41/0.50] ($p\geq0.05$).

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 ± 1 Mal täglich und in der Kontrollgruppe 3 ±

Konsultationsfassung

1 Mal täglich auf ($p<0.05$) (s. o. Erbrechen/Übelkeit). Die Bauchschmerzen hielten in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe 7 ± 2 Minuten und 16 ± 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.

4.2 Akupressur

4.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse über 10 RCTs und 4 weiteren RCTs zur Wirksamkeit der Akupressur bei Chemotherapie-induzierter und Radiotherapie-induzierter Übelkeit bei onkologischen Patienten vor. Akupressur mit Fingerdruck oder mit Akupressurband (Neiguan, PC6) kann als zusätzliche Maßnahme zur Reduktion der Übelkeit bei diesen Patienten erwogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[58], [59], [60], [61], [62]	
	Starker Konsens	

4.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[63], [64]	
	Starker Konsens	

4.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[25]	
	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 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;

Konsultationsfassung

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 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

Konsultationsfassung

(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

Konsultationsfassung

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 verglich, 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 verglich, 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 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.

Konsultationsfassung

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

Konsultationsfassung

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.

4.3 Anthroposophische Medizin

Anthroposophische Komplexbehandlungen

4.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen Daten aus einer nicht-randomisiert kontrollierten und einer randomisierten Studie zur Wirksamkeit einer anthroposophischen Komplexbehandlung (Psycho- und Schlafedukation, Eurythmie-Therapie, Maltherapie) 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.	
Evidenzlevel **2**	[74], [75]	
	Starker Konsens	

4.22	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel 2	[76], [77], [78], [79], [80]	
	Starker Konsens	

Anthroposophische Einzelmittel

4.23	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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 oder F33) **Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40 oder F41)	
Evidenzlevel 2	[81]	
	Starker Konsens	

4.24	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **4**	[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 7.18.11 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 *Health Technology Assessment* 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

Konsultationsfassung

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 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 Maltherapie (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 ± SD = 33.5 ± 8.1, nach der Intervention = 30.1 ± 9.2; p = 0.041; physische Fatigue 15.8 ± 3.6; 13.7 ± 4.9; p = 0.034; Cancer Fatigue Scale) und auch die Schlafqualität (10.0 ± 4.0; T2, 8.0 ± 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 ± 4.4; 39.2 ± 5.1, p = 0.002), insbesondere auf der Skala Rest/Aktivität (13.7 ± 3.2; T2, 16.7 ± 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 ± 2.3; 16.6 ± 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

Konsultationsfassung

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, Maltherapie, 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: ΔPC = −0.0436, 95% KI [−0.0781; −0.0091]; p = 0.0137; Multimodal vs. Aerobic: ΔPC = −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 Empfehlung 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. Die Probanden befanden sich entweder in einem Krankenhaus, dass 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

Konsultationsfassung

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

Konsultationsfassung

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. 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

Konsultationsfassung

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 alleinstehend betrachtet und verstanden werden.

Anthroposophische Einzelmittel

Angst, Depressivität und Fatigue (Kunsttherapie) Empfehlung 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 Fatigue-werten 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) Empfehlung 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 Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale und dem Fatigue Severity Scale untersucht [82]. Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Schlafqualität insgesamt (von 12.2 ± 3.62 zu 9.1 ± 3.61; p = 0.02, PSQI), inklusive der Subskalen subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz und habituelle Schlafeffizienz, sowie eine Verringerung der täglichen Müdigkeit (von 8.4 ± 3.18 zu 7.1 ± 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 ± 1.41 vs. 0.45 ± 1.10, p = .035). Allerdings konnte keine Veränderung bezüglich der

Konsultationsfassung

Verringerung von Fatigue festgestellt werden (36.6 ± 11.75 vs. 36.2 ± 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±0.50 zu 0.66±0,53 zu 0.84±0.39; Gingival: 0.87±0.70 zu 0.74±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

Konsultationsfassung

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 (EORTC-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 unterschieden. 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

Konsultationsfassung

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 veröffentlichen 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 0 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,

Konsultationsfassung

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

Konsultationsfassung

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: Kephalodoron/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 Lumbalsyndrom 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.

4.4 Homöopathie

4.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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 Tumortherapie erwogen werden.	
Evidenzlevel **3**	[97]	
	Konsens	

4.26	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	Konsens	

4.27	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	Konsens	

Kommentar zur Aktualität aus der Konsensuskonferenz 23.06.26:

Die Recherchen zu Homöopathie sind auf dem Jahr 2022. Das Thema Homöopathie wurde 2026 durch die zuständige Arbeitsgruppe geprüft und war ursprünglich für eine Aktualisierung in dieser Version vorgesehen. Da jedoch keine neue relevante Literatur zur Einarbeitung identifiziert werden konnte, wurde beschlossen, die bestehenden Empfehlungen unverändert beizubehalten.

Die Publikation von Frass et al. (2020) [98], die eine Verbesserung der Lebensqualität berichtete, wurde im November 2025 von der Fachzeitschrift zurückgezogen und wird im Weiteren nicht berücksichtigt.

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 allerding 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 [99], [100], [101], [102], [103]. 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 [99], [100], [101], [102], [103]. Der Vollständigkeit wegen werden sie trotzdem kurz vorgestellt.

In der Aktualisierung der Recherche ab 2018 wurden weitere 4 RCTs gefunden [104], [98], [105], [106]. Keine dieser Studien bietet genug Evidenz oder ausreichende methodische Qualität um sie als Grundlage für Empfehlungen/ Statements heranzuziehen. Die Studie von Frass et al. [98] wurde im November 2025 von der Fachzeitschrift zurückgezogen und wird im Weiteren nicht berücksichtigt.

Klassische Homöopathie – Lebensqualität 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 [107] und das subjektive Wohlbefinden (erhoben mit der visuelle Analogskala). Bei beiden Endpunkten zeigte der

Konsultationsfassung

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 homöopathisches Arnika-Präparat (Arnica montana 1000K) oder stattdessen Placebos ein [102]. 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,

Konsultationsfassung

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 [99]. 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 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 [100]. 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 untersuchte [101]. 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) [103]. 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 perrenis 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

Konsultationsfassung

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 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 [104]. 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 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

Konsultationsfassung

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 x 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 [99], [97] oder laut Autoren wurden keine Nebenwirkungen der homöopathischen Behandlung berichtet [100], [101], [102], [104], [98], [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 [103].

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 finden Sie im folgenden Kapiteln: Kapitel 0

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

Konsultationsfassung

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.

4.28	**Evidenzbasiertes Statement**	**geprüft 2026**
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	Starker Konsens	

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.

Konsultationsfassung

4.5.1 Hydro-/ Balneotherapie

4.29	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	Starker 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 Aggregatszuständen 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.

Konsultationsfassung

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. Zusätzlich wurde Hyperthermie in dieses Kapitel aufgenommen, obwohl dies keine Manipulative Körpertherapie ist.

Für Informationen zu "Sport/ Bewegung", verweisen wir an dieser Stelle auf die S3-Leitlinie „Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen“.

5.1 Bioenergiefeldtherapien

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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 und Angst**/Depressivität* 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 oder F33) **Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40 oder F41)	
Evidenzlevel **2**	[111], [112], [113], [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [125], [126], [127]	
	Konsens	

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **2**	[111], [117], [119], [120], [123], [124], [128], [129]	
	Konsens	

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **2**	[111], [115], [121], [122], [124], [128], [129], [125], [126], [130], [131]	
	Konsens	

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **2**	[111], [129], [132], [133], [134]	
	Konsens	

Kommentar zur Aktualität aus der Konsensuskonferenz 23.06.26:

Die Recherchen von Bioenergiefeldtherapien sind aus dem Jahr 2017. Die Empfehlungen zu Bioenergiefeldtherapien wurden 2026 von der zuständigen Arbeitsgruppe auf Aktualität überprüft.
Das Thema Bioenergiefeldtherapien wurde in der Konferenz ausführlich diskutiert, wobei eine unklare Evidenz zur Wirksamkeit bei fehlenden Hinweisen auf Schaden festgestellt wurde. Die Angemessenheit einer starken Negativempfehlung wurde hinterfragt und ein Statement als Alternative erwogen. Diskutiert wurden zudem mögliche indirekte Aspekte für Patientinnen und Patienten, jedoch ohne belastbare Evidenz. Da keine neuen entscheidungsrelevanten Studien vorlagen, wurde die bestehende Empfehlung beibehalten; eine erneute Prüfung ist vorgesehen.

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 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

Konsultationsfassung

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 Stichrobe 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

Konsultationsfassung

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

Konsultationsfassung

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 Empfehlung 5.1 & Empfehlung 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 Stichrobe 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 eingestuften 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.

Konsultationsfassung

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 Stichrobe 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

Konsultationsfassung

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 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.

Konsultationsfassung

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 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

Konsultationsfassung

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

Konsultationsfassung

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 α-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 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

Konsultationsfassung

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 handele 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 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

Konsultationsfassung

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 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 α-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 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

Konsultationsfassung

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 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

Konsultationsfassung

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 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

Konsultationsfassung

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 ein 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 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 besserte 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 besserte Werte im Healing Touch Arm verglichen mit den anderen beiden Armen, wobei der

Konsultationsfassung

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 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 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 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].

Konsultationsfassung

5.1.4 Polarity Therapie

Lebensqualität 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 Punktewert 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 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

Konsultationsfassung

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].

Konsultationsfassung

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	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	Starker Konsens	

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 im 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 Liqour 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, Masseure, Ergotherapeuten und Altenpfleger. Eine Ausnahme besteht in Hessen, in der die Weiterbildungs- und Prüfungsordnung im Bereich der Osteopathie den Titel „Diplom Osteopath" (D.O.) schützt, der vom Verband der Osteopathen Deutschland 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 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.

Konsultationsfassung

Evidenz zur Wirksamkeit von Chirotherapie, Osteopathie und Cranio-Sacral-Therapie Empfehlung 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 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-jähren 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

Konsultationsfassung

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.

5.3 Hyperthermie: Elektro- und Ganzkörperhyperthermie

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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 therapieassoziierter Morbidität durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **3**	[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 freigesetzt. Diese Stresseiweiße 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, 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) 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

Konsultationsfassung

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) 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 Megahertz 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 (nummerische 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 Performace 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

Konsultationsfassung

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 (Tumor – Nodus – Metastase)-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 unbekannten, 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) 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

Konsultationsfassung

diesen erhielten 9 Patienten eine Kombination aus der Chemotherapie ICE (Ifosfamide (5g/m²), Carboplatin (300mg/m²) und Etoposide (100mg/m²)) 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%ige 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.

Konsultationsfassung

Nebenwirkungen der Hyperthermie 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°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 mg/m²). In der Interventionsgruppe wurde dieses Chemotherapeutikum bei einer Körpertemperatur von 39°C gestartet und bis zum Ende der 41,8°C-Phase fortgeführt. Danach folgte eine Infusion mit Leucovorin (200 mg/m²) und eine 48h kontinuierliche Infusion mit 5-Fluoruracil (3mg/m²). 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

Konsultationsfassung

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 zusammenhangen. 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 Elektrokardiogramm-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.

Konsultationsfassung

5.4 Reflextherapie

5.8	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **1**	[150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161]	
	Starker Konsens	

Kommentar zur Aktualität aus der Konsensuskonferenz 23.06.26:

Die Recherchen von Reflextherapie sind aus dem Jahr 2017. Die Empfehlungen zu Reflextherapie wurden 2026 von der zuständigen Arbeitsgruppe auf Aktualität überprüft.

Das Thema Reflextherapie wurde unter Einbezug internationaler Leitlinien, insbesondere der ASCO-SIO-Leitlinie, diskutiert. Diese spricht für bestimmte Indikationen positive Empfehlung aus. Die Übertragbarkeit dieser Bewertungen auf den deutschen Kontext wurde jedoch kritisch hinterfragt. Eine Anpassung der bestehenden Empfehlung erfolgte zunächst nicht.

Die Unterschiede in der Evidenzbewertung konnten im Rahmen einer Nacharbeitung der Konferenz teilweise nachvollzogen werden. In der ASCO-SIO-Leitlinie wurden auch Studien berücksichtigt, die nach 2018 publiziert wurden und in der vorliegenden Leitlinie nicht enthalten sind. Diese Studien zeigten teilweise positive Effekte, die möglicherweise zu einer günstigeren Empfehlung beigetragen haben. Eine erneute Bewertung des Themas Reflextherapie in einer zukünftigen Aktualisierung wurde in Aussicht gestellt.

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.

Konsultationsfassung

Studien mit gravierenden methodischen Mängeln und sehr hohem Verzerrungsrisiko Empfehlung 5.8

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 Summenscore 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

Konsultationsfassung

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 EORTC QLQ-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 der Adolescent Anger Rating Scale in ihrer Stimmungslage durch Beobachter eingeschätzt und mit der Checklist of nonverbal pain indicators nach ihren Schmerzen befragt. Die statistische Auswertung wurde nicht nachvollziehbar dargestellt und

Konsultationsfassung

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: Brustkrebsspezifische 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 β der Gruppenvariable des Linear Mixed Effects (LME) Models über T0, T1 und T2 (Standardfehler von Beta), p-Wert, adjustierter Mittelwert M für T1 und T2, adjustierte Effektgröße: β =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 (β = 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: ß = 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

Konsultationsfassung

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 M. D. Anderson Symptom Inventory, körperliches Funktionieren und Zufriedenheit bezüglich der sozialen Teilhabe mit dem PROMIS, QoL mit dem Quality of Life Index. Als Mediatoren wurden zudem die Wahrnehmung der sozialen Unterstützung mit dem Multidimensional Scale of Perceived Social Support 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 M. D. Anderson Symptom Inventory zur Symptomschwere (adjustierter Koeffizient β der Gruppenvariable des Linear Mixed Effects (LME) Models über Woche 5 und 11(Standardfehler von Beta), p-Wert, ggf. adjustierter Mittelwert M: β = -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 (β = -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

Konsultationsfassung

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 Complementary Therapies Questionnaire (Baseline, T1, T2) und die psychiatrische Morbidität mit dem SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV; 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

Konsultationsfassung

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 ε^2 = 0.12) und Angst (Arm A: 3.1(k.A.), Arm B: 1.3 (k.A.), p = 0.001, ε^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, ε^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 Generalisiertes Lineares Modell 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 βG (Standardfehler) = 21.22 (4.93), p < 0.001; Koeffizient des Zeit-Gruppen-Interaktionseffekts βI (Standardfehler) = -2.41 (1.38), p = 0.0107). Auf dem SF-MPQ war der durchschnittliche Gruppenunterschied nicht signifikant (βG = -0.63 (1.23), p = 0.61), jedoch der Gruppen-Zeit-Interaktionseffekt (βI = -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 (βG = 0.31 (0.98), p = 0.753; βI = -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 Infusionspumpe 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 *Measure Yourself Concerns and Wellbeing* 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

Konsultationsfassung

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 0verwiesen.)

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	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[120], [129], [166], [167], [168]	
	Starker Konsens	

5.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[120], [166], [167], [168], [151], [155], [169], [170], [171], [172], [173], [174]	
	Konsens	

Konsultationsfassung

5.11	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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 oder F41) ** Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32 oder F33)	
Evidenzlevel **2**	[129], [155], [175], [176], [177], [178], [167], [179], [169], [180], [170], [181], [171], [182], [172], [183], [184], [185], [186]	
	Starker Konsens	

5.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[129], [167], [180], [187], [168], [172], [184], [185], [186]	
	Starker Konsens	

5.13	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[151], [155], [167], [169], [168], [172], [183], [173], [188], [185], [186]	
	Konsens	

5.14	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[129], [176], [181], [168], [184]	
	Starker Konsens	

Kommentar zur Aktualität aus der Konsensuskonferenz 23.06.26:

Die Recherchen von Schwedischer Massage sind aus dem Jahr 2017. Die Empfehlungen zu Schwedischer Massage wurden 2026 von der zuständigen Arbeitsgruppe auf Aktualität überprüft.

Das Thema Schwedischer Massage wurde unter Einbezug internationaler Leitlinien, insbesondere der ASCO-SIO-Leitlinie, diskutiert. Diese spricht für bestimmte Indikationen positive Empfehlung aus. Die Übertragbarkeit dieser Bewertungen auf den deutschen Kontext wurde jedoch kritisch hinterfragt. Eine Anpassung der bestehenden Empfehlung erfolgte zunächst nicht.

Die Unterschiede in der Evidenzbewertung konnten im Rahmen einer Nacharbeitung der Konferenz teilweise nachvollzogen werden. In der ASCO-SIO-Leitlinie wurden zusätzlich einige nach 2018 publizierte Studien berücksichtigt, die in der vorliegenden Leitlinie nicht eingeschlossen sind. Darüber hinaus bestehen Unterschiede in der Studienauswahl: Während die ASCO-SIO-Leitlinie den Begriff „Massage“ breit definiert, beschränkt sich die vorliegende Leitlinie auf „schwedische Massage“. Diese Abweichungen führen zu einer unterschiedlichen Gewichtung der Ergebnisse. Eine erneute Bewertung des Themas Schwedische Massage in einer zukünftigen Aktualisierung wurde in Aussicht gestellt.

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.

Konsultationsfassung

Fatigue 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 (analysis of covariance), 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 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

Konsultationsfassung

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, *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 Berührungsintensiven Interventionen ausgegangen werden.

Stimmung/ Angst/ Depressivität/ Affekt Empfehlung 5.11

In dieses Statement 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 0 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

Konsultationsfassung

einer Healing Touch Gruppe, dieser Effekt beruht aber nur auf einem Kurzzeiteffekt (Pre-Post Vergleich zur Intervention) und kann deshalb nicht generalisiert werden [172].

Schmerz 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 (*Memorial Pain Assessment Card*, 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 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 Memorial Symptom Assessment Scale, 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

Konsultationsfassung

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 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 berührungsintensiven 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 schenkten, 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 diesen Abschnitt 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

Konsultationsfassung

Vergleichsgruppe; Smith et al. (2003) [135],weitere Vgl. siehe 1. Massage vs. aktive Vergleichsgruppe mit Berührung.

Fatigue/ Schlaf 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 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 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]] Massage: MD = -2 (-6;+2), KG: MD = 0 (-2;+2), p=k.A.), der Erhebung der Depressivität mit dem HADS (Massage: MD = 0 (-3;+2), KG: MD = 0 (0;1), p =

Konsultationsfassung

k.A.) oder bei der Erhebung der state- und trate-Angst mit dem STAI (Massage: MD = 0 (-10;0), KG: MD = w-3 (-9;+6), p = k.A und Massage: 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 Kurzzeiteffekte betrachtet werden, wiederrum 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 Empfehlung 5.12

Von 5 Studien, welche Schmerz erhoben, fanden 2 Studien keinen Effekt, bei 2 Studien kann nur von einem Kurzzeiteffekt 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; Present Pain Intensity-Visual Analogue Scale [167]) im Vergleich Massage vs. soziale Aufmerksamkeit. Auch die

Konsultationsfassung

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 ≥ 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 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 (Perceived Stress Scale-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 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.

Konsultationsfassung

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 wiederrum nicht von der Kontrollperiode unterscheidet. Der höhere Nutzen in der Massagegruppe ist aufgrund der angegeben 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 Masseure und das besondere Maß an Aufmerksamkeit unterscheidet diese Studie deutlich von den anderen. Studien in denen ein ausgebildeter Masseur, zumeist im Krankenhausetting, 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 einen 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 diesen Abschnitt wurden 11 Einzelstudien [182], [166], [183], [184], [120], [173], [129], [188], [155], [174], [186] und 6 Studien aus

Konsultationsfassung

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 diesem Abschnitt nicht eingegangen und es sei auf Kapitel 0 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 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].

Konsultationsfassung

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 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 Berichtung 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

Konsultationsfassung

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 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 Gruppenunterschied 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 Profile of Mood States - Short Form bei 138 Krebspatient 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),

Konsultationsfassung

wodurch die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Die Einzelstudie von Listing et al. (2010) erhob die Stimmung bei Brustkrebspatientinnen mit dem Berlin Mood Questionaire (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 HADS 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 dem Patient Health Questionnaire. 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 Questionaire (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.

Konsultationsfassung

Psychologische/ physiologische Symptome

Ovayolu et al. (2014) erfassten mit dem RSCL psychologischen Distress und auch physiologischen Distress verursacht durch Krebssymptomatik 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 Empfehlung 5.12

Es wurden 6 Studien in dieses Statement 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 Nutzung von nichtsteroidalen Antirheumatika/Entzündungshemmer 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 Schmerzkurzen 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 Pain Assessment Tool oder Skilled Nursing Visit Report form 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

Konsultationsfassung

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 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 (Perceived Stress Questionnaire) 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 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 [184]. Collinge et al. (2013) nutzten einen Selbstbericht, in dem die Anzahl des Erbrechens der letzten 24 Stunden angegeben werden sollte und die

Konsultationsfassung

Numeric Rating Scale (NRS) zur Erfassung der Übelkeit. Es zeigten sich über 3 Postoperative 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 (*Gießener Beschwerdefragebogen*; 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 diesen Abschnitt 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 0 verwiesen.

Konsultationsfassung

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 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 *Measure Yourself Concerns and Wellbeing* 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 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]).

Konsultationsfassung

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

Psychologische/ physiologische Symptome/ Distress Empfehlung 5.13

Ovayolu et al. (2014) erfassten psychologische und auch physiologische Symptome/ Distress verursacht durch Krebssymptomatik 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 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 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 diesem Abschnitt 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

Konsultationsfassung

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 den *Measure Yourself Medical Outcome Profile* 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.

Konsultationsfassung

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 Krebssymptomatik 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 Symptomatiken 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-IV), 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 dieses Statement 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

Konsultationsfassung

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/ Statement herangezogen wurden

Folgende Studien zeigen in dem Maße Mängel, dass die Ergebnisse nicht interpretiert werden können und deshalb nicht in die Empfehlungen/ Statements 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

Konsultationsfassung

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 diesen Abschnitt 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

Konsultationsfassung

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 Harnleiterschiene, Embolisierung, der Niere, Blutergüsse, Beingeschwüre, Nervenschädigungen, posterior interosseous syndrome, Pseudoaneurismen, Lungenembolie, gerissener Uterus, Strangulation des Nackens, verschieden 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, gastrointernale 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

Konsultationsfassung

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. Ovayolu 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.

Konsultationsfassung

5.6 Shiatsu/ Tuina

5.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel 2	[212], [213], [214], [215]	
	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 Empfehlung 5.15

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 Anma-Massage bekommen, die andere Gruppe hat nur am Anfang einmal ein halbstrukturiertes Gespräch. Die Anma-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 Anma-Gruppe nach der Behandlung auch bessere Werte in den subjektiven Einschätzungen des Schweregrads der körperlichen Beschwerden zeigte. Allerdings

Konsultationsfassung

hat diese Studie gravierende Mängel: Die Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline bezüglich der Outcomes ist fragwürdig. Die Teilnehmer in der Anma-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 Gebärmutterschleimhautkrebs 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 Trate Anxiety Mittelwert (SD) T0: 47.2 (4.2), T2: 43.2 (4.1); Depressivität (Symptom Distress Scale) 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

Konsultationsfassung

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.

Konsultationsfassung

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	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[216], [217], [218], [219]	
	Starker Konsens	

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse mit 1 RCT und 1 weiteren RCT zur Wirksamkeit von achtsamkeitsbasierter (Atem-) Meditation zur Senkung der akuten Stressperzeption bei onkologischen Patienten während der Applikation der Chemotherapie und in palliativmedizinischer Versorgung vor. (Atem-) Meditation kann zur Senkung von akutem Stress bei diesen Patienten erwogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[220], [221]	
	Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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. *Depressivität ist hier ist als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32 oder F33).	
Evidenzlevel **1**	[216], [217], [218], [222]	
	Konsens	

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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. *Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40 oder F41).	
Evidenzlevel **2**	[218], [222], [223]	
	Starker Konsens	

6.5	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **1**	[216], [218], [222]	
	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, Tibetian Sound Meditation (Atem-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsübungen, Visualisierung, Mantrasingen), Korean Brain Wave Vibration Meditation (Meditation mit Bewegungselementen, Musik, kognitiv-imaginative Techniken), achtsamkeitsbasierte Mediation (Audio-Video Instruktionen zum Bodyscan), spirituelle Meditation, säkularisierte Meditation, Transzendentale 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 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 [216] 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 [218] zur Wirksamkeit einer 6-wöchigen Korean Brain Wave Vibration Meditation, welches Meditation mit Bewegungselementen, Musik und kognitiv-imaginative Techniken beinhaltete, 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 [219]. 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 [217] 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 Empfehlung 6.2

Ein RCT [221] 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

Konsultationsfassung

getrennte Kontrollgruppen für die Analysen zusammen. Die Ergebnisse für die Stressperzeption wurden in der Studie nicht berichtet. Für die Speichelkortisolkonzentration wurden signifikante Gruppenunterschiede zwischen Mediation 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 [220] 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 Empfehlung 6.3

Die bereits erwähnte Cochrane-Metaanalyse [216] 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 [218] 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 [222] 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 [217]. Die methodische Qualität ist jedoch ebenfalls als ungenügend zu klassifizieren.

Angst Empfehlung 6.4

Das RCT von Kim et al. (2013) mit überwiegend unklarem bis hohem Risiko systematischer Verzerrung fand signifikante Kurzzeiteffekte zwischen Meditation und Treatment as Usual bei Brustkrebspatientinnen während einer Radiotherapie für (nicht klinische) Angst. Langzeiteffekte wurden nicht gemessen [218]. Ein weiteres RCT [223] 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

Konsultationsfassung

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 [222].

Weitere krebs(-therapie) assoziierte Symptome (unter Anderem Fatigue/ Ein- und Durchschlafstörungen/ kognitive Beeinträchtigungen Empfehlung 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 [216]. 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 [218] 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 [216]. 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 [222]. 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 [216]. 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 [221], [218], [220], [223], [222] oder nicht vollständig [217] berichten.

Konsultationsfassung

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 [216]. Nidich et al. (2009) zählten nur halb so viele Todesfälle in der Meditationsgruppe als in der Gruppe, die Standardversorgung erhielt [219]. 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.

6.2 Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR)

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 6 RCTs und weiteren 4 RCTs zur Wirksamkeit von MBSR zur Verbesserung der globalen und krebsspezifischen Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. MBSR kann zur Verbesserung der globalen und tumorspezifischen Lebensqualität bei diesen Patienten erwogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[224], [225], [226], [227], [228]	
	Starker Konsens	

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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 und Ein- und Durchschlafstörungen bei diesen Patienten erwogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[224], [225], [229], [230], [231], [232], [233]	
	Konsens	

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 7 RCTs und weiteren 4 RCTs zur Wirksamkeit von MBSR zur Senkung von Depressivität*, Angstsymptomen** und Stressrezeption bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. MBSR kann zur Senkung depressiver Verstimmung*, Angstsymptomen** und der Stressrezeption bei diesen Patienten erwogen werden. *Depressivität ist hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Depression (ICD F32 oder F33) **Angstsymptome sind hier als subklinische Ausprägung zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40 oder F41)	
Evidenzlevel **1**	[224], [225], [229], [234], [235], [236]	
	Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[237]	
	Starker Konsens	

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[238], [239]	
	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 Empfehlung 6.6

Eine Metaanalyse [224] über 6 RCTs, von denen lediglich ein RCT [238] 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 [225]. 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

Konsultationsfassung

nachgewiesen (standardisierte Mittelwertsdifferenz: 0.60) [227]. Frauen mit Brustkrebs nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie berichteten gegenüber Warteliste eine kurzfristig signifikant verbesserte Lebensqualität auf einer von 5 Lebensqualitätssubskalen (psychische Gesundheit) [226], bei Männern mit Prostatakrebs unter aktiver Überwachung veränderte sich die Lebensqualität durch MBSR weder direkt nach Interventionsende noch im Gruppenvergleich nach einem Jahr [228].

Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen Empfehlung 6.7

Für den Endpunkt Fatigue liegt eine Metaanalyse [224] über 5 RCTs vor, von denen wiederum lediglich ein RCT überwiegend low Risk of Bias aufweist [238]. 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 [224] ein methodisch schlecht berichtetes RCT [240], 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 [230]. 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 [225]. Gegenüber einer aktiven edukativen Kontrollbedingung bestätigte sich dieser Effekt in einem methodisch hochwertigen RCT derselben Arbeitsgruppe jedoch nicht [229]. Ein weiteres RCT mit überwiegend unklarem Risiko für systematische Verzerrungen fand wiederum keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen MBSR und Warteliste [231].

Die Metaanalyse von Haller et al. (2017) [224] 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 [241]. 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 [224].

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 [230] und bei Brustkrebspatientinnen bezüglich einzelner objektiver Schlafmaße [232]. Drei methodisch höherwertige RCTs bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen und diagnostizierter Insomnie bzw. chronischer Fatigue nach Abschluss der Chemo-

Konsultationsfassung

/Radiotherapie erhoben subjektive Schlafmaße und zeigten 3,5 Monate nach Ende des MBSR-Programms eine signifikante Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Kognitiver Verhaltenstherapie [233], eine signifikante Überlegenheit gegenüber Warteliste direkt nach Intervention und weitere 4 Wochen später [225] und keine signifikanten Gruppenunterschiede zu einer aktiven edukativen Kontrollintervention [229].

Depressivität, Angst und Stressperzeption Empfehlung 6.8

Für die Wirkungen von MBSR auf (nicht klinische) Depressivität, fand eine Metaanalyse zu Brustkrebs [224] insgesamt 7 RCTs, von denen zwei als methodisch akzeptabel eingeschätzt werden konnten [238], [242]. 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 [242]. 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 Kurzzeiteffekte 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 Kurzzeiteffekte 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 [238]. Kurzzeiteffekte fanden sich auch in einem eigeschlossenen 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 [224].

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 [225], die beiden anderen RCTs zeigten zu keinem der Follow-up-Zeitpunkte signifikante Gruppenunterschiede im Vergleich zu Warteliste [234], [235] oder einer aktiven edukativen Kontrollbedingung [229]. 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 [226], [227], [231].

Für die Wirkungen von MBSR auf (nicht klinische) Angstsymptome berechnete eine Metaanalyse zu Brustkrebs [224] Effekte über 8 RCTs, von denen 3 RCTs als methodisch akzeptabel eingeschätzt werden konnten [238], [242], [243]. 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

Konsultationsfassung

von RCTs mit unklarem oder hohem Risiko für systematische Verzerrungen verblieb der Vergleich der mittelfristigen Effekte signifikant [242], [243]. Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie ergab die Metaanalyse gegenüber Treatment as Usual signifikante Kurzzeiteffekte (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.27; 95% Konfidenzintervall: -0.43 bis -0.11) von MBSR auf Angst, mittelfriste Effekte waren nicht mehr signifikant. Die gefunden Kurzzeiteffekte waren robust gegenüber dem Risiko systematischer Verzerrungen, jedoch beruhte diese Sensitivitätsanalyse auf nur einem RCT [238]. Weitere Analysen beinhalteten keine methodisch akzeptablen RCTs [224].

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 [234], [235]) 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 [225]. Gegenüber einer edukativen Kontrollbedingung konnte ein ebenfalls methodisch hochwertiges RCT bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie keine Gruppenunterschiede nachweisen [229]. 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 [226], [227], [231], [228].

Eine Metaanalyse bei Brustkrebs [224] 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) [243]. 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 [224].

Zwei methodisch hochwertige RCTs bei onkologischen Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie fanden signifikante Kurzzeiteffekte von MBSR auf die subjektiven Stressperzeption (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0.63) [234], [236]. Ein halbes Jahr später waren die Gruppenunterschiede jedoch nicht mehr signifikant [235]. Signifikante Kurzzeiteffekte 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 [231]. 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 [244] noch vergleichsweise geringer qualitativen RCTs [240], [245].

Kognitive Beeinträchtigung 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

Konsultationsfassung

Kolorektalkrebspatienten mit Fatigue nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie einschloss [237]. 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 [246] 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 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 [238]. 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 [239]. 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 [226], Schmerzen [247], [248], [246] und Hitzewallungen [247]. 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 [224]. 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 [230], [226], [231]. In weiteren RCTs unterscheiden sich schwerwiegende wie geringfügige unerwünschte Ereignisse nicht zwischen den Studiengruppen [233], [238], [227], [236]. Andere RCTs berichteten, dass keinerlei unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind [235], [225]. Insgesamt scheint MBSR ein sicheres Verfahren mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis zu sein.

Konsultationsfassung

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	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[249]	
	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 [249].

Lebensqualität 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

Konsultationsfassung

Therapiestadien bezüglich der tumorbedingten Lebensqualität als primären Endpunkt. Gegenüber Treatment as Usual/Standardtherapie erhöhte sich der Gesamtscore der tumorbedingten 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 [249]. 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 0) 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 herausstelle, 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 krebsspezifischen Lebensqualität und Funktionalität zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede [250]. 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 krebsspezifischen Lebensqualität gegenüber Treatment as Usual [251], aber zumeist keine signifikanten Gruppenunterschiede, wenn Treatment as Usual durch eine aktive, konventionelle Kontrollintervention wie Walking, Psychoedukation oder ärztliche Beratung erweitert wurde [251], [252], [253]. 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 [254]. Alle 4 RCTs weisen jedoch ein zum Teil unklares oder hohes Risiko für einzelne methodische Bias auf, weshalb weite Forschung notwendig ist, bevor sich eine evidenzbasierte Empfehlung zu (semi-)standardisierten Gruppenprogramme der Mind-Body-Medizin ableiten lässt.

Fatigue Empfehlung 6.11

Das bereits erwähnte RCT [249] zur Wirksamkeit eines 26-wöchigen, ärztlich geleiteten, individualisierten, multimodalen Programm bei Frauen mit Brustkrebs

Konsultationsfassung

untersuchte Fatigue als sekundären Endpunkt gegenüber Treatment as Usual/Standardtherapie. Es konnten signifikante Gruppenunterscheide 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 Fatiguesymptomatik von Brustkrebspatientinnen ausgewirkte 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 [250] 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 [255]. In einer anderen Studie konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede für Fatigue gegenüber Treatment as Usual gefunden werden [251]. Wenn Treatment as Usual durch eine aktive konventionelle Kontrollintervention wie Walking oder ärztliche Beratung erweitert wurde, fanden sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Fatigue [251], [252]. 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 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 [249]. 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 [250]. Zur Reduktion von Schmerzen scheint die Integration komplementärer Pflegeinterventionen während Chemotherapie nicht ausreichend, um einen Vorteil gegenüber der Standardversorgung zu erreichen, während die Integration

Konsultationsfassung

einer komplexeren Maßnahme mit ärztlichen, Mind-Body-medizinischen und pflegerischen Maßnahmen die Schmerzintensität signifikant zu reduzieren vermag [249]. 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 wöchigem semistandardisierten, multimodalen Gruppenprogramms der Mind-Body-Medizin [251]. 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 [250]. 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 [251]. 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 gruppenbasierten, integrativen Rehabilitationsmaßnahme mit Elementen der Mind-Body- und Traditionellen Chinesischen Medizin versus Treatment as Usual auf das Gesamtüberleben 2 Jahre nach Studienbeginn [254]. Das Gesamtüberleben der Gruppe unter integrativer Therapie überstieg mit 94,7% das Gesamtüberleben der Gruppe unter Standardbehandlung, welches 80,7% betrag. 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 derzeitig keine evidenzbasierte

Konsultationsfassung

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 [251], [252], [253], für Ängstlichkeit Daten aus 2 RCTs [252], [253] 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 [252], Targ und Levine (2002) fanden post Intervention hingegen keine signifikanten Gruppenunterschiede gegenüber Psychoeduktion [253]. 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 [250], [249], [251], [252] 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 [254], [250], [256], [253]. Für semistandardisierte multimodale, Mind-Body-medizinische Programme konnten Spahn et al. (2013) keine (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse in beiden Gruppen feststellen [252]. Domnick et al. (2017) zählten zudem weniger unerwünschten Ereignisse in der integrativen Therapiegruppe gegenüber der Standardtherapie, wegen derer Patienten ihre Chemo-/ Radiotherapie abbrachen [251]. 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 [249].

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.

Konsultationsfassung

6.4 Tai Chi/ Qigong

6.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 11 RCTs 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.	
Evidenzlevel **1**	[257]	
	Starker Konsens	

6.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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 und Ein- und Durchschlafstörungen bei onkologischen Patienten während und nach onkologischer Therapie vor. Tai Chi/Qigong sollte zur Senkung von Fatigue und Ein- und Durchschlafstörungen bei diesen Patienten empfohlen werden.	
Evidenzlevel **1**	[257], [258], [259]	
	Starker Konsens	

6.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen inkonsistente Ergebnisse aus 1 MA mit 7 RCTs und 1 weiteren 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 oder F33).	
Evidenzlevel **1**	[257], [259]	
	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 1 weitere RCT] 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 Empfehlung 6.12

Eine Metaanalyse aus 2018 [257] 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 Kurzzeiteffekt (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 Nachbeobachtungszeiträume 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 [257] mit 6 RCTs keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Lebensqualität nach Interventionsende. 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 Empfehlung 6.13

Zu Fatigue wurden 2018 zwei Metaanalysen veröffentlicht. Eine Metaanalyse [257] 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 [258] differenzierte zwischen onkologischen Patienten während und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie und fand eine Überlegenheit lediglich bei den Patienten nach

Konsultationsfassung

Abschluss der Chemo-/Radiotherapie, mit einer kleinen Effektstärke (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,45; 95% Konfidenzintervall: -0,84 bis -0,06). Keine Effekte fanden sich während der Therapie, 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 [257]. 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 [259] 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 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 [257]. 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. Ein RCT unterstützt diese Befunde, zumindest für Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie [259]. Die Studie zeigt, dass Tai Chi einer kognitiven Verhaltenstherapie nicht unterlegen ist [259]. 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.

Konsultationsfassung

Nebenwirkungen

Eine Metaanalyse über 14 RCTs ergab keine Hinweise auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tai Chi/Qigong [257]. 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 [260]. 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	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen heterogene Daten aus 1 MA mit 5 RCTs zur Wirksamkeit von Yoga zur Verbesserung der globalen und krebsspezifischen Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen nach onkologischer Therapie vor. Yoga kann zur Verbesserung der globalen und krebsspezifischen Lebensqualität bei diesen Patienten erwogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[261]	
	Starker Konsens	

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **1**	[258], [261]	
	Starker Konsens	

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[261], [262], [263], [264]	
	Konsens	

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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 oder F33) **Angstsymptome sind als subklinische Ausprägungen zu verstehen, nicht als diagnostizierte Angststörung (ICD F40 oder F41)	
Evidenzlevel **2**	[265]	
	Starker Konsens	

6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[266], [267]	
	Starker Konsens	

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[262], [263]	
	Konsens	

6.21	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[268], [269], [270], [271], [272], [273], [274], [275], [276], [277], [278], [279], [280], [281]	
	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 [282]. 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 [282]. 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 [283]. 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 [284], 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 [285]. 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 [286]. 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, Lymphödemvolumen 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.

Konsultationsfassung

Lebensqualität Empfehlung 6.15

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 2017 [261] fand 15 RCTs, die die Wirkung von Yoga auf die allgemeine sowie krebsspezifische Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs untersuchten. Im Ergebnis zeigte sich ein signifikanter Kurzzeiteffekt 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 Kurzzeiteffekt 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 [287], Prostatapatienten während Radiotherapie [268] und einer Stichprobe mit gemischten Krebsdiagnosen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie [269] 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 Empfehlung 6.16

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 2017 [261] 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

Konsultationsfassung

verblindeten Erhebung der Zielparameter 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 [258] 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 verschieden konventionellen Bewegungsinterventionen ebenfalls keine Überlegenheit von Yoga, sondern vergleichbare Effekte [261]. 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.

Konsultationsfassung

(2017) verwiesen werden, die für Fatigue zumeist robuste Effekte fanden [261]. 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 Krebssample gefunden [268], [270], [288], [269], [289], [271], [290], [291], 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 Empfehlung 6.17

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 2017 [261] 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 Zielparameter 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 [262] und Personen mit Kolorektalkarzinom [265] zeigten zudem signifikante Gruppenunterschiede auf Schlaffragebögen zugunsten Yoga im Vergleich zu Treatment as Usual post Intervention, jedoch nicht mehr zum 20 Wochen Follow-up [262] bzw. signifikante Gruppenunterschiede zum 22 Wochen Follow-up, jedoch nicht post-Intervention [265]. Ein weiteres RCT, welches 77% Brustkrebspatientinnen einschloss, erhob objektive Schlafmaße mittels Aktigraphie [264]. 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 [288], [271] und mit Metastasen [272] können aufgrund der geringen Studienqualität nicht als zuverlässige Grundlage weiterer evidenzbasierter Empfehlungen dienen.

Konsultationsfassung

Depressivität und Angst 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 [261]. 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 [269], [292], [271], [291]. Aufgrund der gefunden Evidenz kann derzeitig keine evidenzbasierte Empfehlung zur Effektivität von Yoga auf Depressivität bei Brustkrebspatientinnen oder hämatologischen Krebspatienten abgegeben werden kann.

Ein hochqualitatives RCT [265] 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 [261]. 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 [292], [287]. Aufgrund der gefunden Evidenz kann derzeitig keine evidenzbasierte Empfehlung zur Effektivität von Yoga auf Ängstlichkeit bei Brustkrebspatientinnen oder hämatologischen Krebspatienten gegeben werden kann.

Ein hochqualitatives RCT [265] 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 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 [266] und 410 gemischten Krebspatienten (77% Brustkrebspatientinnen) [267] nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie. Direkt nach Interventionsende (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,24; 95% Konfidenzintervall: -0,46 bis -0,03) [267] sowie 26 Wochen nach Randomisierung (14 Wochen nach Interventionsende) (standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,45; 95% Konfidenzintervall: -

Konsultationsfassung

0,74 bis -0,16) [266] ergaben die Analysen jeweils signifikante Effekte mit kleinen Effektstärken zugunsten von Yoga im Vergleich zu einer nicht aktiven Kontrollgruppe.

Therapieassoziierte menopausale Symptome 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% [262] versus 90% [263] 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 [262]. 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 [263].

Weitere krebs(-therapie) assoziierte Symptome Empfehlung 6.21

Die Wirkungen von Yoga auf die subjektive Stressperzeption und Speichelkortisol wurden in 7 RCTs untersucht [270], [274], [275], [269], [276], [279], [272], [271], [281]. 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 [275]. 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 [276]. Auch bei metastasierten Brustkrebspatientinnen zeigte ein RCT signifikante Gruppenunterschiede der subjektiven Stresswahrnehmung zugunsten Yoga im Vergleich zu Edukation [281]. 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 [270], [269], [279], [271], noch für Speichelkortisol [274], [279], [272]. 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

Konsultationsfassung

Usual zeigte Yoga keine signifikanten Gruppenunterschiede für Übelkeit und Erbrechen [273]. 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 [280]. Beide RCTs wurden jedoch mit vorwiegend high/unclear Risk of Bias bewertet, nahmen zudem keine apriori Berechnung der Stichprobengröße vor [273] oder berichteten lediglich Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse bei hoher Dropout-Rate [280]. Aufgrund der gefunden Evidenz kann derzeitig daher 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 [278], [277]. 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 teilwiese 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 [268]. 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 derzeitig keine evidenzbasierte Empfehlung zur Effektivität von Yoga auf die urogenitale Symptomatik bei Prostatapatienten unter Radiotherapie gegeben werden.

Nebenwirkungen

Eine Cochrane-Metaanalyse über 24 RCTs [261] 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 schwerwiegenden 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 [278], [271]. Ein RCT berichtet darüber hinaus über eine nicht näher beschriebene Operation, weswegen ein Yogateilnehmer aus der Studie ausschied [290]. Geringfügige unerwünschte Ereignisse unterscheiden sich zumeist nicht zwischen den Studiengruppen und wurden als temporär beschrieben [270], [274], [265], [263], [278], [277], [272], [281], [290]. Andere RCTs berichteten, dass keinerlei unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind [273], [268], [288], [289], [292]. 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 [293]. 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

Konsultationsfassung

(2,5 bis 8 Verletzungen pro 1000 Stunden), sogar mit einem geringeren Verletzungsrisiko einhergehen könnte [294]. Dennoch fanden Cramer et al. (2019), dass chorisch 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 du einem 1,72-fach erhöhten Risiko für chronische Verletzungen assoziiert. Mehr als dreiviertel aller Nebenwirkungen bildeten sich vollständig wieder zurück [294].

Vor dem Hintergrund der für Krebspatienten empfohlenen internationalen Richtlinien zur wöchentlichen Bewegungsdosis [295] 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 [295].

Evidenzaufarbeitung

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

Konsultationsfassung

7 Biologische Therapien

Zum Komplex der biologischen Therapien gehören Vitamine, die Spurenelemente und Mineralstoffe Selen und Zink, Carnitin 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). Auch die European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) hat eine Leitlinie zu diesem Thema herausgegeben [296]. Für weitere Informationen verweisen wir auf die Erläuterungen unter Kapitel 7.4.

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.

Für Informationen zu Ernährungsbezogenen Themen, wie besondere Ernährungsformen und spezifische Diäten, verweisen wir auf die S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie.

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine Bestimmung des Serumspiegels sollte bei den folgenden Mikronährstoffen vorgenommen werden: Vitamin B12, Vitamin 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	

Zu Empfehlung 7.1

Grundsätzlich wird empfohlen, die Serumspiegel der Substanzen Vitamin B12, Vitamin D und Selen bei allen Patientinnen und Patienten zu bestimmen, um einen möglichen Mangel oder eine Überversorgung frühzeitig zu erkennen. Darüber hinaus sollte bei Personen, die entsprechende Supplemente oder Substitutionspräparate einnehmen, eine regelmäßige Kontrolle der Serumspiegel erfolgen, insbesondere bei Dosierungen oberhalb der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung oder bei geplanter langfristiger Anwendung.

7.1 Folsäure

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **3**	[297], [298], [299]	
	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 [297], [298], [299]. 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 Empfehlung 7.2

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 [297]. 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 Folsäureinnahme vor der Diagnose keinen Einfluss auf die Überlebenschancen von

Konsultationsfassung

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 Folsäureeinahme 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 [299]. Hierbei wurde untersucht, ob eine niedrige, mittlere oder hohe Einnahme von Nahrungsfolsäure (natürlich vorkommend in Nahrung), Zugesetzter Folsäure in Lebensmitteln, sowie Vitaminsupplementen oder die Gesamtmenge (Nahrungsfolsäure + Zugesetzte 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 zugesetzter 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 Ergebnisberichtung 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.

Konsultationsfassung

Bei Tomaszewski et al. (2014) wurden rückblickend die Daten von 1153 Patienten ausgewertet, die später mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert wurden [298]. 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 (± 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 ± 326µg), der Folsäureaufnahme mit der Nahrung (442 ± 177µg) und der errechneten diätischen Folsäureeinahme (Nahrungsfolsäure + 1.7x die Menge zugesetzter Folsäure [1058 ± 578µg]) 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 Ergebnisberichtung 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 [299]. 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 [298]. 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.

Konsultationsfassung

Evidenzaufarbeitung

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

7.2 Carnitin

7.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel 1	[300], [301], [302]	
	Starker Konsens	

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	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.	
Evidenzlevel 2	[303], [304], [301], [302]	
	Starker Konsens	

7.5	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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. Anmerkung: Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.	
Evidenzlevel **3**	[305], [306]	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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. Anmerkung: Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.	
Evidenzlevel **2**	[307], [308], [303], [306], [301]	
	Starker Konsens	

7.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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. Anmerkung: Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.	
Evidenzlevel **3**	[306]	
	Starker Konsens	

7.8	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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. Anmerkung: Carnitin sollte nicht in Kombination mit einer taxanbasierten Therapie gegeben werden.	
Evidenzlevel **1**	[300]	
	Starker Konsens	

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[309]	
	Starker Konsens	

7.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[310]	
	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 intrazellularer 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 [300]. Nur 5 von diesen 12 Studien waren randomisiert-kontrollierte Studien und werden deshalb in die Empfehlung einbezogen [307], [308], [303], [305], [306]. Von diesen Studien nutzten 4 eine Placebo-Kontrollgruppe und 2 Studien verwendeten zusätzlich ein Cross-Over Design [307], [308]. Die Studie von Mantovani et al. (2010) schließt keine Kontrollgruppe sein, sondern beinhaltet nur Interventionsarme [306]. 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 [308], [303], [305]. 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 [311], [312], [304], [301]. Von diesen Studien nutzten 2 eine Placebo-Kontrollgruppe [311], [301], eine Studie eine passive Kontrollgruppe [312] und eine Studie keine Kontrollgruppe, sondern nur Interventionsarme [304].

In der Aktualisierung wurden 3 randomisiert kontrollierte Studien gefunden [302], [309], [310]. Davon ist eine Studie ein Follow-up einer Studie aus dem Jahr 2013 [302], [313]. Eine Studie führt am Ende der Studie keinen direkten Gruppenvergleich durch [310]

Konsultationsfassung

Fatigue Empfehlung 7.3

Der Einfluss von Carnitin auf die krankheitsbedingte Fatigue wurde in dem systematischen Review [300], als auch in zwei randomisiert-kontrollierten Einzelstudien untersucht [301], [302]. 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 [301]. 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 [307]. 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 [307]. 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 = kA; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Item Bank / Scale*) [308]. 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 (*Multidimensional Fatigue Symptom Inventory - Short Form*) für die Gruppe, die eine Kombinationsintervention (Carnitin + MPA oder MA + Thalidomid + EPA) erhielt (p = 0.047) [306]. 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) [305] und Hershman et al. (2013) [303] 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 [305]. 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 [303]. 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 [302].

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:

Konsultationsfassung

25%; p = 0.015) [301]. 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 [300], 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 [303]. Der einzig signifikante Gruppenunterschied, welcher im Review berichtet wird, ist aufgrund der simultanen Entblindung in der Studie als kritisch zu betrachten [307]. 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 [301]. 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 Empfehlung 7.4

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: [304], [301], [302]; aus dem Review von Marx et al., 2017 [300]: Hershman et al., 2013 [303]). Die Studie von Mondal et al. (2014) zeigt keine Verbesserung der Symptome der peripheren Neuropathie bzw. konnte keinen Vorteil zu anderen Präparaten zeigen [304]. In der Studie von Sun et al. (2016) wurde eine Verbesserung der Neurotoxizität gefunden [301] , wohingegen Hershman et al. (2013) eine Verschlechterung bzw. eine erhöhte periphere Neuropathie durch Carnitingabe finden konnten [303].

Konsultationsfassung

Mondal et al. (2014) untersuchten den Einfluss von Carnitin auf die einzelnen Komponenten der peripheren Neuropathie (Sensorik, Motorik und Schmerz) [304]. 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 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) [301]. 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 eingingen. 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 [303]. 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 [302]. Die Follow-up Daten über diese Zeit zeigen weiterhin stärkere Symptomen in der Carnitingruppe (niedrigere Werte im NTX; mittlere Differenz –

Konsultationsfassung

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 *Functional Assessment of Cancer Therapy – Trial Outcome Index* 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 [304]. 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 [301]. Einzig die Studie von Hershman et al. (2013) und deren Follow-up zeigen einen möglichen schädlichen Effekt von Carnitin [303].

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 [311]. Die Wirkung von Acetyl-L-Carnitin (ALC) und Propionyl-L-Carnitin 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 = 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 wiederrum 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 = 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

Konsultationsfassung

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 [311]. 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 Empfehlung 7.5

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 [305], [306]. Gemessen wurde der BMI in der Studie von Kraft et al. (2012) mit dem BIA, dabei wird sowohl Körperfettanteil als auch Muskelmasse einbezogen [305]. Mantovani et al. (2010) nutzten die Bioimpedanzanalyse (BIA), Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) und CT zu L3 zur Identifikation von Muskel- und Fettgewebe [306]. 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 [305]. 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 [306]. 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 Lean Body Mass (fettfreie Körpermasse) 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) [305] 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) [306]. Diese Studie wurde von den Autoren des Reviews mit einem moderaten Bias-risiko bewertet. Durch die Verbesserung der Werte in der

Konsultationsfassung

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 [305]. 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 [306]. 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 Empfehlung 7.6Empfehlung 7.7, Lebensqualität Empfehlung 7.8

Insgesamt 3 RCTs aus dem systematischen Review von Marx et al. (2017) [300] erfassten Lebensqualität bei Krebspatienten [307], [305], [306]. Hierbei erfasste Kraft et al. (2012) die Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30 (global health status subgroup) bei Pankreaskarzinompatienten im Stadium 4 (N ausgewertet = 26) [305]. 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 [307]. 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 [306]. 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.

Konsultationsfassung

(2009) nur einen Effekt auf einer von 4 Sub-Skalen [307]. 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 [306]. 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 [305]. 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 [307], [301].

Cruciani et al. (2012) [308] und Mantovani et al. (2010) [306] nutzten den ECOG. Hershman et al. (2013) [303] 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 ($M = 50.0 \pm 15.5$) [307]. 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%; $p < 0.022$) [301]. 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) [307] an einem Carnitindefizit und die Patienten in der Studie von Sun et al. (2016) [301] 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) [306]. 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 ($p = 0.03$) [303]. 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 [308]. 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.

Konsultationsfassung

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 [306]. 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 [308]. 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) [300], erfassten Progression Free Survival und/ oder Overall Survival als Endpunkt [305], [306]. 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 ± 50 Tage vs. KG: Median 399 ± 43 Tage) [305]. 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 [306]. 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 [312]. 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 ($p > 0.05$).

Konsultationsfassung

Leberfunktion nach Hepaktektomie Empfehlung 7.9

In der Studie von Okabayashi et al. (2020) wurden 202 Patienten (Leberzellkarzinom und Gallengangskarzinom) eingeschlossen, die einer Hepatektomie unterzogen wurden [309]. 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 Empfehlung 7.10

Die Studie von Zalat et al. (2020) wertete Daten von 83 Patienten aus (Brustkrebs, Hodgkin-Lymphon, Non-Hodgkin Lymphom) [310]. 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 [307] oder in denen Carnitin einen negativen Einfluss nimmt [303]. Cavallini et al. (2005) untersuchte Probanden nach einer beidseitig nervenschonenden radikalen retropubischen Prostatektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms [311]. 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 [301]. 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

Konsultationsfassung

die Nebenwirkungen (vorwiegend Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) der Chemotherapie zugeordnet [305]. 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 [307]. 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 [303]. 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 [308]. 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 [314]. Dabei erhielt eine Gruppe während der Chemotherapie Bortezomib (1.3 mg/m2, Tag 1, 4, 8 und 11) Doxorubicin (15 mg/m2; 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

Konsultationsfassung

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) [315] und von Maestri et al. (2005) [316] 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 National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria) [315]. 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 [316]. 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 [317]. 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 [318] [2x2g täglich, 4 Monate]; Gramignano et al., 2006 [319] [3x 2g, 4 Wochen]; Cruciani et al., 2004 [320] [3g täglich, 1 Woche]; Breitkreutz et al., 2000 [321] [2g täglich, 5 Tage]); Okabayashi et al., 2020 [309] [30mg/kg Körpergewicht für 2 Wochen]).

Insgesamt finden die meisten Studien keine Nebenwirkungen. Nur die randomisiert-kontrollierte Studien von Cruciani et al. (2009) [307] und Hershman et al. (2013) [303], sowie die einarmigen Studien von Bianchi et al. (2005) [315] und von Maestri et al. (2005) [316] 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 [303]. 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 verstärke Neuropathie im Interventionsarm [302]. 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.

Konsultationsfassung

7.3 Selen

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[322], [323]	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **3**	[324], [325]	
	Starker Konsens	

Konsultationsfassung

7.13	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[326]	
	Starker Konsens	

7.14	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[327]	
	Starker Konsens	

7.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[326]	
	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 –überversorgung 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 [323].

Linderung von Radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen durch Natriumselenit/ Selenium

Mukosa des Mundes Empfehlung 7.11

Insgesamt zwei RCTs untersuchten den Einfluss von Selen auf radiotherapie-induzierte orale Mukositis.

Konsultationsfassung

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 [322]. 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 Prüfärzte oder Studienleiter durchgeführt werden.

In der doppelblinden Studie von Laali et al. (2020) wurden 84 Patienten mit Hals-Kopf Tumoren in zwei Gruppen randomisiert [323]. 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.

Konsultationsfassung

Darmschleimhaut (Diarrhöe) Empfehlung 7.12

Die Autoren Mücke et al. veröffentlichten 2 Publikationen Daten zum Endpunkt Diarrhoe als radiotherapieinduzierte Nebenwirkung [328], [324]. 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; Gesamtauftreten: 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 Empfehlung 7.13

Jahangard-Rafsanjani et al. (2013) untersuchten den Endpunkt chemotherapieassoziierte Mukositis [326]. 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 Selengruppe: 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

Konsultationsfassung

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 [329]. 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/m2 intravenös über 3h in 1000mL Kochsalzlösung an Tagen 1, 22, und 43 der RTx) in zwei Gruppen randomisiert, in der sie entweder 3600 µg/m2 (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 Chemotherapieassoziierter Mukositis in einer Studie (Jahangard-Rafsanjani et al., 2013 [326], 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 [328], [324], mit Selendefizit zur Baseline). Bei

Konsultationsfassung

der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich im Sinne einer Protektion der Mundschleimhäute zeigen sich ähnliche Hinweise, jedoch weniger eindeutig [322].

PSA-Wert (Selenomethionine)

Der Einfluss von Selen auf den PSA-Wert wurde in einer RCT von Stratton et al. (2010) untersucht [330]. 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) Empfehlung 7.14

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 [327]. In dieser Studie wurden 30 Probanden mit Non-Hodgkin-Lymphom (mittel- und hochgradig, keine Angabe zu Selendefizit zur Baseline) 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe bekam oral 0.2 mg/kg/d Natriumselenit an Tag 3 bis 7 der Chemotherapie (750 mg/m2 am ersten Tag des Zyklus (D1) intravenös Cyclophosphamid, 50 mg/m2 intravenös D1 Doxorubicin, 1.4 mg/m2 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 ± SD] Interventionsgruppe 63 ± 6% vs. Kontrollgruppe 69 ± 6%, p < 0.05). Der Schwerpunkt der Studie liegt auf Laborparametern,

Konsultationsfassung

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 verglich 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 Empfehlung 7.15

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 [326]. 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 Graft-versus-Host-Disease (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

Konsultationsfassung

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 [331]. 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 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 verschieden 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 [324]. Sie wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten entweder zusätzlich zur Radiotherapie 500µg 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 [329] [Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, erhoben mit EORTC C-30 Version 3, EORTC-QLQ – H, N35 Module]; Mücke et al., 2010 [324] [Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs,

Konsultationsfassung

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), Reccurence 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 [329]. 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 [325], [324]. 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/m2 (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

Konsultationsfassung

Wochen nach der Chemotherapie bekamen oder ein Placebo [329]. Es zeigen sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben oder dem Progressionsfreien-Überleben nach 12 Monaten. Insgesamt ist die Stichprobe sehr klein und nicht auf Überlebensdaten gepowered. 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 [326]. 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 Selengruppe: 6.47 ± 1.53µg/dL, Kontrollgruppe: 7.13 ± 1.70 µg/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 [327]. 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 [324].

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) [330]. 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 [332]. 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

Konsultationsfassung

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 [331]. Die Studie von Algotar et al. (2010) [333], welche die Stichprobe aus der Studie von Stratton et al. (2010) [330] 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 Stichrobe gesetzt [334]. 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 (≥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 zeigen (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 [335]). 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

Konsultationsfassung

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. SELECT steht für "Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial". 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 Placebokontrolliert 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 [336], [337], [338]. 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) [332]. 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.

Konsultationsfassung

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 [339]. 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 Kreatininwerte untersucht, im Sinne einer Steigung des Kreatininwertes um 1.5 mg/dl in Männern und 1.4mg/dl in Frauen, eine Steigung des Plasma Kreatininlevels 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 [340]. 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 Anzahl der peripheralen weißen Blutkörperchen an Tag 14 nach Beginn der CTx in den Interventionsgruppen signifikant höher war als in den Kontrollgruppen (3.35 ± 2.01 vs. 2.31 ± 1.38[x109L])/L, $p < 0.05$). Andererseits war der Verbrauch von dem sogenannten Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor signifikant geringer in der Kontrollgruppe (110.1 ± 82.2 vs. 723.6 ± 192.6 IU, $p < 0.05$). Auch Bluttransfusionen waren geringer in der Interventionsgruppe. Die Nephrotoxizität durch Cisplatin wurde durch Urinenzyme gemessen. Die Enzyme N-Acetylglucosaminidase, Gamma-Glutamyl-Transferase, 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 [324]), 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.

Konsultationsfassung

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.

7.4 Vitamine

7.16	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Für die Substitution von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen gelten die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“.	
	Starker 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 und die Nahrungsergänzungsmittelverordnung) 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; 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 *Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* und des *Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte* befasst sich mit der Abgrenzung zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln.

Konsultationsfassung

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 der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“ . Auch die European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) hat eine Leitlinie zu diesem Thema herausgegeben [296]. 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) neben einer ausgewogenen Ernährung auch regelmäßige körperliche Belastung empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) hat Referenzwerte zur Nährstoffversorgung sowie Empfehlungen für eine „vollwertige“ Ernährung zusammengestellt.

Evidenzaufarbeitung

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

7.5 Vitamin A

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[341], [342], [343], [344], [345], [346], [347]	
	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 β-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.

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.17

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) [342] und Mayne et al. (2001) [343] verglichen jeweils einen Betacarotin-Arm mit einem Placebo-Arm. Toma et al. (2003) [345] betrachtete neben dem Betacarotin-Arm stattdessen einen Kontrollarm, der nichts bekam. Die Betacarotin-Dosis variierte zwischen 50 und 75mg. Mayne et al. (2001) [343] und Toma et al. (2003) [345] untersuchten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. In beiden Studien zeigten sich keine Effekte von Betacarotin auf das Gesamtüberleben (Mayne et al., 2001 [343]: 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 [345] (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%) [343]. Hinsichtlich der mit Betacarotin assoziierten Nebenwirkungen (Dosis: 75mg) berichteten Toma et al. (2003) von vier Patienten mit Hauttoxizität und einem Patienten mit Mukositis [345]. Margalit et al. (2012) untersuchte 214 Prostatakrebspatienten, die Betacarotin bzw. das entsprechende Placebo zusätzlich zur Radiotherapie eingenommen hatten [342]. 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) [346]. 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 anderen 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

Konsultationsfassung

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 [347], [343], [344], [345], [346]. 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) [343]. 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)) [345].

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 [347]. 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) [346]. 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) [344].

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 [342], [344], [346]. Zusätzlich dazu hatte die Studie von Meyskens et al. (1995) eine zu kleine Stichprobe und eine sehr hohe Dropout-Rate, was eine

Konsultationsfassung

Verzerrung der Ergebnisse sehr wahrscheinlich macht [344]. 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 [344]. 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 [341]. 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 2 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 ± 5; Placebo: 2.5 ± 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 Tumortherapie 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.

7.6 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

7.7 Vitamin B6

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[348], [349], [350], [351]	
	Starker Konsens	

7.19	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[348], [352], [353], [354]	
	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 [348] und vier zusätzliche randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen [352], [351], [353], [354].

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.18Empfehlung 7.19

In zwei Einzelstudien wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin B6 und Überleben untersucht [349], [351]. 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) [349], als auch bei Newling et al. (1995) mit 252 Blasenkrebspatienten nach der Tumoroperation (Arm A: Pyridoxin, Arm B: Placebo; p = 0.53) [351]. 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) [351] und sekundär in einer weiteren Studie von Corrie et al. (2012) [350] betrachtet, in der insgesamt 106 Kolorektal- oder Brustkrebspatienten zusätzlich zum Capecitabin basierten Chemotherapieregime entweder 3 Mal täglich 50 mg Pyridoxin oder ein Placebo erhielten (Corrie et al., 2012 [350]: 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 [351]: 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 [349] bzw. Corrie et al., 2012 [350] und fehlende intention-to-treat-Analyse bei Newling et al., 1995 [351]) 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 Tumortherapie 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 [352], [348], [353], [354]. 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 [352]: N = 77, Pyridoxin: 10/38 (26%), Placebo: 8/39 (21%), p = 0.547; Ota et al., 2014 [353]: N = 60, Inzidenz ≥ Grad 2: Pyridoxin: 18 (60%), Nichts: 18 (60%), p = 1; Yap et al., 2017 [354]: 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 [353] 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%) [352].

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 [350], [355], [356], [357] 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: Pyrodoxin: 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) [350]. 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 [349]. 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).

Konsultationsfassung

Obwohl sowohl die Einzelstudien, als auch die Metaanalyse teilweise starke methodische Mängel aufwiesen (z.B. kleine Stichprobegröße; 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) [349].

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 [350]: Tumoransprechrate: Pyridoxin: 9/46, Placebo: 9/36, OR = 1.37 (95% KI 0.475–3.96), p = 0.56; Newling et al., 1995 [351]: 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)) [349]. Die Verbesserung der Lebensqualität war sekundärer Endpunkt in der Metaanalyse von Chen et al. (2013) [348], der in zwei der fünf eingeschlossen Studien beleuchtet wurde, und in der Studie von Yap et al. (2017) [354]. 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.

7.8 Vitamin B12

7.20	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[304]	
	Starker Konsens	

Konsultationsfassung

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 Stoffwechselvorgängen, 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 Evidenztabellen aufgenommen [304]. 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 7.13 (Vitaminkombinationen) betrachtet und diskutiert werden.

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.20

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 [304]. 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

Konsultationsfassung

erkennen und zu substituieren. In diesem Fall gelten die Ernährungstherapie-empfehlungen (s. Einführung in Kapitel 7.4).

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin B12 wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

7.9 Amygdalin/ « Vitamin B17 »

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **4**	[358], [359], [360]	
	Starker 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-Glucoronsäure 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 Empfehlung 7.21

In der systematischen Recherche wurde auf der ersten Evidenzebene keine randomisierten Studien, sondern nur ein systematisches Review von Cochrane gefunden [358]. 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“ [358].

Konsultation

Die Recherche wurde daher auf die zweite Evidenzebene ausgeweitet. Es wurden keine kontrollierten Studien bezüglich der Wirksamkeit von Amygdalin/Laetrile („Vitamin B17“) gefunden.

Nebenwirkungen Empfehlung 7.21

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“ [358].

In einer einarmigen Studie wurden 178 Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen für 21 Tage mit Amygdalin (intravenös 4,5- 7 g pro m2 Körperoberfläche, anschließend oral 1,5 g) sowie Enzymen und Vitaminen behandelt [360]. Es konnten keine positiven Effekte auf die Lebensdauer oder Entwicklung der Krebserkrankung beobachtet werden. Stattdessen zeigten sich bei elf Patienten Cyanid-Blutwerte über 2µg per ml (bis zu 4µg 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 [359]. 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.

Konsultationsfassung

7.10 Vitamin C

7.22	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
ST	Es liegen 2 RCTs von niedriger Qualität zum Einsatz von intravenösem Vitamin C zur Linderung des postoperativen Schmerzes vor. Es kann keine generelle Empfehlung für oder gegen eine Verordnung von Vitamin C mit dem Ziel der verbesserten Schmerztherapie gegeben werden. Endpunkte: Postoperativer Schmerz, Opioidbedarf/ Rescue Analgetics, Post-OP Fatigue/ Übelkeit, Erbrechen	
Evidenzlevel ⊕⊕⊖⊖ bis ⊕⊖⊖⊖	⊕⊕⊖⊖ bis ⊕⊖⊖⊖: siehe Summary of Findings table [361], [362]	
	Starker Konsens	

7.23	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Es liegt 1 hochwertige RCT zum Einsatz von intravenösem Vitamin C bei transurethraler Resektion eines Harnblasenkarzinoms vor. Die intravenöse Gabe von Vitamin C kann zur Linderung der postoperativen Katheter-assoziierten Blasenbeschwerden bei dieser Population zusätzlich zur bestehenden Schmerztherapie erwogen werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: siehe Summary of findings table [363]	
	Starker Konsens	

Konsultationsfassung

7.24	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
ST	Es liegen 2 RCTs von niedriger Qualität zum Einsatz von oralem Vitamin C mit dem Ziel der Verlängerung der (progressionsfreien) Überlebenszeit vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Verordnung von oralem Vitamin C mit diesem Ziel gegeben werden. Bei der Anwendung von Therapien, die eine Radikalbildung voraussetzen, soll Vitamin C nicht begleitend als Nahrungsergänzungsmittel oder Arzneimittel eingesetzt werden. Endpunkte: Überleben, PFS, Symptomverbesserung	
Evidenzlevel ⊕⊖⊖⊖	⊕⊖⊖⊖: siehe Summary of findings table [364], [365]	
	Starker Konsens	

7.25	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **B**	In der Gruppe der soliden Tumore, liegt nur eine RCT zur Wirkung von intravenösem Vitamin C mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit, der progressionsfreien Zeit oder der Erhöhung des Tumoransprechens bei fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom vor. Es zeigen sich keine Vorteile für diese Parameter in der Population. Intravenöses Vitamin C sollte nicht mit diesem Ziel bei soliden Tumoren eingesetzt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: siehe Summary of findings table [366]	
	Konsens	

Das auch als Ascorbinsäure beschriebene Vitamin C findet man in einigen Obst- und Gemüsesorten, insbesondere in Acerola-Kirschen, Hagebutten, Sanddorn und schwarzen Johannisbeeren. 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.

In der Aktualisierung 2025 wurden 4 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen [361], [363], [367], [366]. Zwei Studien beschäftigen sich mit der Frage nach dem perioperativen Einsatz von intravenösem Vitamin C zur Schmerztherapie [361] und postoperativen Katheter-assoziierten Blasenbeschwerden [363] und zwei Studien untersuchten den Einfluss von intravenösem Vitamin C auf Mortalitätsparameter [367], [366]. Aus dem zuvor eingeschlossenen SR [368] wurden 2 randomisiert kontrollierte Studien zum Thema oraler Einsatz von Vitamin C auf Mortalität beibehalten, welche für die aktuelle Version einzeln extrahiert wurden [364], [365], sowie eine weitere Einzelstudie [362] zum intravenösem Einsatz zu Schmerztherapie.

Bei Vitamin C unterscheidet man zwischen zwei Hauptapplikationsarten, oral oder intravenös, deren Ergebnisse im Folgenden getrennt dargestellt werden.

Morbidität (Perioperatives Vitamin C zur Schmerztherapie und Katheterassoziierte Blasenbeschwerden) Empfehlung 7.22Empfehlung 7.23

Intravenös

In Park et al. [363] wurden Katheterassoziierte Blasenbeschwerden (nach transurethral reseziertem Blasentumor) charakterisiert durch zB. suprapubische Beschwerden oder ein brennendes Gefühl, begleitet von Harndrang. Die Interventionsgruppe erhielt intraoperativ intravenös 1g Vitamin C in Kombination mit 100ml Kochsalzlösung, die Kontrollgruppe ausschließlich Kochsalzlösung.

Die Vitamin-C-Gruppe zeigte unmittelbar postoperativ sowie nach 1 und 2 Stunden eine sign. geringere Häufigkeit von moderat oder höheren Beschwerden im Vergleich zur Placebogruppe (p<'s 0.05). Nach 6 Stunden bestand kein signifikanter Unterschied mehr (p > 0.999). Zudem berichteten PatientInnen der Vitamin-C-Gruppe über eine signifikant höhere Zufriedenheit auf einer 7 Punkt Likert Skala (5.0 vs. 4.4, p = 0.009). Allgemeiner postoperativer Schmerz, Analgetikakonsum, Häufigkeit von postoperativem Delirium und Krankenhausverweildauer unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (p's>0.05). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass bei männlichen Patienten in der Vitamin C Gruppe eine sign. geringere Inzidenz von moderat oder höheren katheterassoziierten Blasenbeschwerden auftrat im Vergleich zur Placebogruppe (31.3 % vs. 69.4 %, p < 0.001). In der weiblichen Kohorte bestand dieser Unterschied nicht (p=0.080), zudem zeigte sich kein Interaktionseffekt für Sex x Vitamin C (p=0.784).

Studienqualität: Die Studie ist doppelblind und placebokontrolliert. randomisiert durchgeführt. Obwohl keine ITT-Analyse beschrieben wird, wurden alle randomisierten Teilnehmenden ausgewertet (kein Drop-out). Es wurde eine Poweranalyse durchgeführt und bei Notwendigkeit für multiples Testen korrigiert.

In der Studie von Rachana et al. [361] wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich einer laparoskopischen gynäkologischen Tumoroperation unterzogen (Mini-Laparotomie unterhalb des Nabels im Rahmen einer 4-Port-Technik). Angaben zur genauen Tumorentität, zum Krankheitsstadium oder zu spezifischen operativen Maßnahmen fehlen. Die Patientinnen wurden randomisiert drei Gruppen zugeteilt: Gruppe A erhielt intraoperativ eine intravenöse Applikation von Vitamin C (50 mg/kg (ascorbic acid 10 g/20 mL)) und Kochsalzlösung, Gruppe B erhielt N-Acetylcystein (NAC) und Kochsalzlösung und Gruppe C erhielt eine Kochsalzlösung. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant geringere postoperative Opioidgabe (Fentanyl) in der Vitamin-C-Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (p < 0.001). Zudem war die Häufigkeit von Schmerzen mit einem VAS-Wert von >4 in dieser Gruppe über einzelne postoperative Zeitpunkte (45 Minuten bis 10 Stunden) reduziert (p's<0.05).

Studienqualität: Die Aussagekraft der Studie ist jedoch eingeschränkt: Es fehlen wesentliche Angaben zur PatientInnencharakteristik und zur Homogenität der durchgeführten Eingriffe. Die Randomisierung wurde nicht verblindet durchgeführt, obwohl eine Verblindung angesichts der identischen Applikationsform (i.v.-Injektion) grundsätzlich möglich gewesen wäre. Dies birgt ein relevantes Bias-Risiko, insbesondere im Hinblick auf subjektive Endpunkte wie Schmerzbewertung. Die statistischen Methoden werden zudem unklar und ohne ausreichende Transparenz dargestellt.

Konsultationsfassung

In der Studie von Jeon et al. [362] wurden PatientInnen mit kolorektalem Karzinom innerhalb der ersten 24 Stunden nach elektiver Kolonresektion untersucht. Eine Interventionsgruppe erhielt intraoperativ eine einmalige intravenöse Gabe von Vitamin C (50 mg/kg Körpergewicht; Ascorbinsäure 10 g/20 ml, verdünnt mit 50 ml Natriumchlorid), während die Kontrollgruppe ein Placebo erhielt. Die Vitamin C Gruppe berichtete nach der Operation (2,6, 24h) im Ruhezustand weniger Schmerzen (Während Husten gaben beide Gruppe ähnliche Schmerzeinstufungen an) und 2 Stunden nach der Operation brauchte die Vitamin C Gruppe weniger Morphium. Dieser Unterschied verschwand 6, bzw. 24 Stunden nach der Operation. Insgesamt benötigte die Vitamin C Gruppe weniger zusätzliche postoperative Opioide. Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich subjektiver Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen oder Länge des postoperativen Krankenhausaufenthalts.

Studienqualität: Kritisch zu bewerten ist, dass keine numerischen Ergebniswerte zum Schmerzempfinden im Text angegeben wurden; diese sind ausschließlich grafisch dargestellt, was die Nachvollziehbarkeit und detaillierte Interpretation der Resultate einschränkt.

Mortalität

Oral Empfehlung 7.24

Creagan et al. [364] untersuchten PatientInnen mit fortgeschrittenem, therapierefraktärem Krebs. Eine Gruppe erhielt täglich Vitamin C (2.5g, 4xTag oral), die Kontrollgruppe ein Placebo. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod fortgesetzt. Die mediane Überlebenszeit betrug in beiden Gruppen etwa 7 Wochen, ohne signifikanten Unterschied (p=0.61). 58% in der Placebogruppe und 63% in der Vitamin C Gruppe gaben eine Besserung von einzelnen Symptomen wie Appetit, Kraft, Aktivitätsniveau und Schmerzkontrolle an, jedoch ohne Unterschiede zwischen den Gruppen (Zeitpunkt Erhebung unklar). 27 PatientInnen schieden nach Randomisierung, aber vor der ersten Dosis aus; ihre Überlebenszeit war kürzer als die der verbliebenen StudienteilnehmerInnen (Median 25 Tage vs. 51 Tage; p=0.017). Dies könnte auf einen möglichen Placeboeffekt hinweisen.

Studienqualität: Die Studie ist kurz, enthält wenige statistische Angaben und nur begrenzte Informationen zu Studiendesign und -umständen.

Moertel et al. [365] schlossen PatientInnen mit fortgeschrittenem, zuvor nicht chemotherapiertem Kolonkarzinom ein. Eine Gruppe erhielt täglich Vitamin C (2.5g (in 5 500mg Kapseln), 4xTag oral), die Kontrollgruppe ein Placebo. Die Behandlung erfolgte bis zur Progression oder bis zur Unfähigkeit zur Einnahme. Es zeigte sich kein Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Gruppen. Etwa die Hälfte der PatientInnen berichtete symptomatische Besserung, jedoch waren die meisten asymptomatisch; eine Spezifizierung der Symptome erfolgte nicht. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 2.9 Monate in der Vitamin-C- und 4.1 Monate in der Placebogruppe. Ein angestrebter Gruppenunterschied von mindestens 25 % zeigte sich nicht.

Studienqualität: Die Studie ist knapp beschrieben; einige PatientInnen brachen die Teilnahme ab, der Umgang mit fehlenden Daten bleibt unklar, obwohl sie in der Analyse enthalten zu sein scheinen. Das Überleben wird nur grafisch dargestellt, ohne exakte Zahlenangaben. Die Einnahme der Kapseln wurde durch Patientenberichte und stichprobenartige Urinkontrollen überprüft.

Konsultationsfassung

Intravenös bei soliden Tumoren Empfehlung 7.25

In Studie von Wang et al. [366] wurden 442 Patienten mit fortgeschrittenem Metastasiertem Darmkrebs eingeschlossen (Stadium IV), die eine mFOLFOX6-Chemotherapie bekamen (maximal 12 Zyklen). Eine Gruppe bekam zusätzlich intravenös Vitamin C (1,5 g/kg/Tag, intravenös über 3 Stunden von Tag 1 bis Tag 3). Gemessen wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression, Tumoransprechen (Objective Response Rate) und Überlebenszeit. In keinem dieser Messungen führte die zusätzliche Gabe von Vitamin C zu einer Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nur in einer Subgruppenanalyse mit Patienten mit einer RAS-Mutation betrachtet, zeigten sich Vorteile für die Vitamin C Gabe auf die Verlängerung progressionsfreien Zeit (medianes PFS: 9.2 vs. 7.8 Monate; HR 0.67; 95 % KI: 0.50–0.91; p=0.01). Aufgrund unklarer Wirksamkeitsrationale bei RAS Mutation und methodischen Einschränkungen (heterogene Charakteristika, kleine Fallzahl, ggf. fehlende Power) wurde diese Subgruppenanalyse nicht in der Empfehlung berücksichtigt.

Studienqualität: Die Studie hat eine gute methodische Qualität und zeichnet sich durch eine große Stichprobe und eine ITT-Analyse aus.

Intravenös bei hämatologischen Tumoren

In der Studie von Zhao et al. [367] wurden 73 PatientInnen mit akuter myeloischer Leukämie eingeschlossen (de novo oder sekundär), die entweder als nicht geeignet für eine intensive Chemotherapie eingestuft wurden oder diese abgelehnt hatten. Beide Gruppen erhielten eine Chemotherapie nach dem Regime: Decitabin plus niedrig dosiertes Cytarabin, Aclarubicin und G-CSF, wobei eine Gruppe zusätzlich intravenös Vitamin C verabreicht bekam (50–80 mg/kg/Tag Tage 0-9). Nach einem Zyklus zeigte die Vitamin-C-Gruppe ein signifikant höherer Rate an kompletter Remission (79.92 % vs. 44.11 %; p=0.004). Dieser Unterschied war nach Abschluss des zweiten Zyklus jedoch nicht mehr signifikant (84.6% vs. 70.6%; p=0.148). Auch die mediane Überlebenszeit war in der Vitamin-C-Gruppe signifikant höher (15.3 Monate vs. 9.3 Monate; HR: 0.47, 95% KI: 0.263 – 0.838; p = 0.039). Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate war ebenso höher in der Vitamin C Gruppe: 28.6 % vs. 12.5 % (p < 0.001). Das mediane Überleben für Patienten, die nach ein oder zwei Zyklen Induktionstherapie eine komplette oder partielle Remission erreicht hatten war 18 und 15 Monate für Vitamin C und Kontrollgruppe (kein statistischer Vergleich gegeben).

Studienqualität: Die Studie fokussiert hauptsächlich auf das zelluläre Ansprechen auf Vitamin C, weshalb patientenbezogene Daten eher knappgehalten wurden. Es bleibt unklar, ob alle eingeschlossenen PatienInnen in die finale Analyse einbezogen wurden, da hierzu keine expliziten Angaben gemacht werden. Aufgrund der spezifischen Patientenselektion und der angewandten Therapie ist eine Generalisierung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der AML-PatientInnen oder auf andere Tumorerkrankungen nicht möglich. Aufgrund dessen wurde auf die Formulierung eines Statements oder Empfehlung verzichtet.

Neben-/Wechselwirkungen

In Rachana et al. [361] wird von Erbrechnen und Benommenheit berichtet, jedoch wird kein statistischer Vergleich vorgenommen oder dargestellt ob dies Interventionsassoziiert ist, weshalb keine Aussage getroffen werden kann. In Creagan et al. [364] zeigten sich keine Unterschiede zwischen den berichteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Beinschwellung, Sodbrennen und „Anderes“). In Moertel et al. [365]

Konsultationsfassung

konnte keine klare Toxizität von Vitamin C festgestellt werden, nur das Auftreten von Pyrosis stieg in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe an, ohne signifikanten Unterschied (18% vs. 6%). In Zhao et al. [367] wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet (Grad 3/ 4: Neutropenie, Thrombozytopenie, Obstipation, Diarrhö, Blutungen, Thrombosen; Inzidenz nicht-hämatologischer Toxizitäten; Infektionen). Während der Rekonvaleszenz wurden thrombotische Komplikationen nur bei einem Patienten in der Intervention beobachtet; dieser hatte eine tiefe Venenthrombose, bei einem Thrombozytenwert von 37×10^9/L. Die Autoren berichten es wurde „keine klinisch relevante zusätzliche Toxizität mit IVC beobachtet".

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Vitamin D wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Büntzel (DKG vertreten durch die AG PRIO) durchgeführt.

7.11 Vitamin D

7.26	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zum Erkennen von Mangelzuständen bei onkologischen Patienten sollten Spiegelmessungen von 25-OH-Vitamin D durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	25-OH-Vitamin D Spiegelkontrollen sollten durchgeführt werden • zur Erfolgskontrolle nach Substitution eines nachgewiesenen Vitamin D Mangels • bei Substitution mit hohen Dosen (über 4.000 I.E. pro Tag) • und/ oder bei eingeschränkter Nierenfunktion.	
	Starker Konsens	

7.28	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **1**	[369], [370], [371], [372], [373], [374], [375], [376], [377], [378], [379], [380], [381], [382], [383], [384], [385], [386], [387], [388], [389], [390]	
	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.

Die Bestimmung des Vitamin-D-Status erfolgt durch die Messung von 25-Hydroxyvitamin-D kurz 25(OH)D, im Blutserum. 25(OH)D ist ein Vorläufer des aktiven Vitamin D, es kann in den Einheiten nmol/l oder ng/ml angegeben werden (für die Umrechnung von nmol/l in ng/ml teilt man den Wert durch 2,5) [391].
In einer repräsentativen Untersuchung des Robert-Koch-Instituts zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, 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) [392]. Trotz dieses hohen Anteils an Erwachsenen mit Vitamin D Mangel, wird die Vitamin D-Substitution generell von den Krankenkassen meist nicht übernommen. Durch die Tumortherapie 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 [393]

In die Evidenztabellen wurden insgesamt ein systematisches Review [371] und neun randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen [369], [370], [390], [372], [373], [374], [375], [376], [377], 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 [378], [379], [380], [381], [382], [383], [384], [385], [386], [387], [388], [389]. Zusätzlich wurden der Vollständigkeit halber 4 Post-Hoc Studien betrachtet [394], [395], [396], [397], 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 Spiegeln bzw. Spiegelmessungen sortiert, eine suboptimale Versorgung wurde für eine 25(OH)D-Serumkonzentration <20ng/ml formuliert. Eine Übersicht der Studienergebnisse findet sich in am Ende dieses Kapitels.

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.28

Studien mit Spiegeln von prä-Intervention unter Normbereich zu post-Intervention Normbereich (in Interventionsgruppe)

In einer Studie mit Brustkrebspatientinnen wurde der Einfluss von Vitamin D3 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 D3 erhielt (IG) und die Kontrollgruppe täglich nur 400 IU (KG) [390]. 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 [382]. 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 (Interquartilrange, 11.8 – 34.5 Monate).

Konsultationsfassung

Bezüglich medianem PFS mit einer Log Rank Analyse konnten keine signifikanter 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 multivariables HR für PFS oder Tod (0.64, einseitiges 95 %-KI, 0 bis 0.90; p = 0.02). Bezüglich objektiver Tumoransprechrate 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 Tumoransprechrate 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) [380]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) [382]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/m²): -0.2 [1.2, 0.7]; p = 0.63, Muskelbereich (cm²): -1.7 [-9.6, 6.3], p = 0.68 Muskelschwächung (HU): -0.4 [-4.2, 3.2], p = 0.81, Viszerales Fettgewebe (cm²): -7.5 [-24.5, 9.6), p = 0.39], subkutanes Fettgewebe (cm²): -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 [378]. 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 Hajimohammadebrahim-Ketabforoush et al. (2019) bei 60 Patienten mit Gehirntumoren und einer

Konsultationsfassung

Plasma (OH) D Konzentration ≤ 20ng/dL die Wirkung von hochdosiertem Vitamin D3 vor der Tumoroperation auf die subjektive Schmerzwahrnehmung und den Schmerzmittelgebrauch nach der Operation [379]. 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 diesem 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 [381]. 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 D3 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 µg 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 Fatiguewerte 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 muskuloskelettale Symptome (AIMSS)

Drei randomisiert kontrollierte Studien betrachteten primär Aromatasehemmer assoziierte muskuloskelettale Symptome (AIMSS) bei Brustkrebs (Khan et al., 2017 [372];

Konsultationsfassung

Rastelli et al., 2011 [374]; Shapiro et al., 2016 [376]). 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 [372]: 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 [374]: 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 [376]: 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, categorical pain intensity scale, 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*, *menopause-specific quality of life*): keine Werte angegeben) [372]. Nur in einer post-hoc Analyse, in der die Autoren statt der Categorical pain intensity scale-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) [374]. 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 Ausgangspiegel (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 (Breast Cancer Prevention Trial Symptom Scale - Musculoskeletal Subscale und körperlichen Subskalen vom Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index/ Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, Handgriffstärke) [376]. Unabhängig davon gab es auch keine signifikanten Veränderungsunterschiede zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Östron-, Östradiol-, Testosteron-, freies Testosteron- und der Sexualhormon-bindendes Globulin-Entwicklung. Positiv an diesen Studien war, dass alle Angaben zur Entwicklung der Vitamin D Spiegels 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

Konsultationsfassung

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 [388]. 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 [384]. 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 [389]. 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

Konsultationsfassung

(Ausnahme: 4 vor Entlassung aufgrund von Komplikationen bei der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation) 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 (Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (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 [386]. 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 [386]. 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 [395]. 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

Konsultationsfassung

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, 0.35; 95% KI, 0.15–0.82), jedoch vergleichbar in der unteren Gruppe [394]. 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) [396]. 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 < 1.71ng/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 >1.71ng/mL, n=178). Es wurden keine Effekte für das 5-Jahres OS gefunden [397].

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) [387] ist eine explorative Analyse der Studie von Peppone et al. (2017) [398], 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 [387]. Die Ergebnisse zeigen signifikant breitere Phasenwinkelwerte in der IG als in der PG nach 12 (5.80 ± 0.13 vs. 5.34 ± 0.12; p = 0.014; 95 % KI 0.824, 0.098) und 24 Wochen (5.90 ± 0.15 vs. 5.40 ± 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

Konsultationsfassung

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 mit alleiniger Standard-Chemotherapie (KG, n= 34) und der Standard-Chemotherapie in Kombination mit Cholecalciferol 2000 IE täglich verglichen (IG, n = 37) [385]. 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 [369], [370], [375]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 [384].

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: 10µg 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) [369]. 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 + 45µg 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) [370]. 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 [375]. 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

Konsultationsfassung

Kontrollarm, es wurden jedoch keine p-Werte angegeben (Hyperkalzämie insgesamt: Vitamin D3: 5.9%, Prednison: 0.6% Grad ≥ 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 [375]. 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 [377]. Der Interventionsarm bekam drei Wochen vor der Tumoroperation 3 Wochen lang 4µg 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) [377] und natürlich die oben erwähnten unterschiedlichen Chemotherapieregime bei Scher et al. (2011) [375]. 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 [369], [370], [371]. In das systematische Review von Hackshaw-McGeagh et al. (2015) [371] wurden insgesamt 44 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, wobei nur drei der Studien mit zusammen 134 Patienten (Beer et al., 2004 [399]: N = 37; Gee et al., 2013 [400]: N = 31 und Wagner et al., 2013 [401]: 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 [399]: 4 Wochen 0.5µg Calcitriol pro kg vs. Placebo; Gee et al., 2013 [400]: 4 Wochen 10 µg Vitamin D2 vs. keine Intervention; Wagner et al., 2013 [401]: 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 [400], [401], während Beer et al. (2004) den PSA-Spiegel nach der Operation zwischen den Armen verglich [399]. 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 [369]: Vitamin D2: 46.7%, Placebo: 39.4%, p = 0.560; Beer et al., 2007 [370]: Vitamin D3-Analog: 63%, Placebo: 52%, p = 0.07). Keine Gruppenunterschiede wurden auch bei der Tumoransprechrate nach den WHO-Kriterien (Attia et al., 2008 [369]: 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 Ansprechrate nach den RECIST-Kriterien gefunden (Beer et al., 2007 [370]: Anzahl mit

Konsultationsfassung

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 [383]. 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 [369], [370], [371], [375]. 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 [371]. 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 [369]: 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 [370]: Grad 3/4 Nebenwirkungen: Vitamin D3: 22%, Placebo: 28%; schwerwiegende Nebenwirkungen: Vitamin D3: 27%, Placebo: 41%, p = 0.023; Scher et al., 2011 [375]: keine signifikanten Unterschiede). In einer anderen Studie

Konsultationsfassung

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 [373]. 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 diese nicht mit der Intervention.

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, Gastrointenstinale 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 [381]. 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) [382]. In Raoufinejad et al. (2019) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für das Auftreten von Nebenwirkungen gefunden [389]. 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) [386]. In der Studie von 2020 [397] 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.

Nebenwirkungen hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel

Das Bundesinstitut für Risikobewertung [402] gab im Dezember 2023 eine Stellungnahme zu Hochdosierten Nahrungsergänzungsmitteln mit Vitamin D und dessen Gefährdungspotential heraus. Anhand der vorliegenden Daten kann angenommen werden, dass zusätzlich eingenommene hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel mit

Konsultationsfassung

4.000 IE (100 µg) Vitamin D oder mehr im Vergleich zu niedriger dosierten Präparaten keinen größeren Nutzen haben [403], [404]. Stattdessen erhöhen sie bei langfristiger Anwendung, insbesondere bei vulnerablen Gruppen das Risiko für unerwünschte Ereignisse. In randomisiert kontrollierten Studien wurde bei älteren Frauen (mit Ausgangs normalem Vitamin Spiegel, sowie suboptimaler Versorgung mit Serum 25OHD < 20 ng/ml bzw. < 50 nmol/L) nach langfristiger Vitamin-D-Supplementierung von 4.000 IE (100 µg) oder mehr pro Tag im Vergleich zu niedrigeren Dosen eine dosisabhängige Abnahme der Knochendichte sowie eine erhöhte Sturzrate beobachtet [405], [406]. Eine weitere Studie zeigte, dass die Einnahme von 4.000 IE (100 µg) pro Tag über drei Jahre bei Personen mit Herzkrankheiten und einem initialen mittleren 25OHD Level von <40 nmol/L zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führen kann [407]. Ebenso wurde eine leichte Zunahme von Hyperkalzämie beobachtet, d. h. erhöhte Calcium-Serumspiegel, nach Einnahme von 4.000 IE (100 µg) Vitamin D pro Tag im Vergleich zu niedrigeren Dosen oder Placebo bei Personen mit Ausgangs normalem Vitamin Spiegel und Spiegeln unterhalb von 40 nmol/L [408], [407]. Die Hyperkalzämien wurden zwar häufig im Zusammenhang mit einer hohen Calciumaufnahme beobachtet, jedoch zeigte sich für die Häufigkeit eine Dosis-Wirkungsbeziehung zur Vitamin-D Zufuhr. Eine andauernde Hyperkalzämie kann zu Nierensteinen, Nierenverkalkungen und letztendlich zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung schlussfolgert, dass diese potenziellen Risiken zusätzlich im Zusammenhang mit dem wachsenden Markt für mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel betrachtet werden müssen.

Tabelle 7: 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)	**Körperkomposition:** alle n.s.; Sensitivitätsanalysen: analoge Ergebnisse; Korrelation zw. Veränderung Plasma (OH) D Konzentration und Körpermaßen n.s. **Körperzusammensetzung als Mediator hinsichtlich PFS:** IG 1 geringeres Risiko für Krankheitsprogression oder Tod als IG 2; Änderung in Körperzusammensetzung keine sign. Mediatoren innerhalb 8 CTx-Zyklen
Frankling et al. (2021)	**Schmerz in mittlerer Veränderung der Opioid Dosis:** ITT Unterschied n.s.; PP sign. Vorteil für IG: 0.56 µg weniger Fentanyl/h pro Woche als PG **Infektion in Tagen mit Antibiotika:** PP: Unterschied n.s. **Fatigue:** PP sign. geringer in IG vs. PG mit ESAS, jedoch nicht mit EORTC QLQ-C15-PAL **QoL:** PP Unterschied n.s. **Zusatz:** Post-Hoc Überlebensanalyse: Unterschied n.s.
Haji et al. (2019)	**Intensität Schmerz:** alle Unterschiede n.s **Schmerzmittel-gebrauch:** alle Unterschiede n.s

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
Jacot et al. (2016)	**N mit 25OHD-Spiegel- Normalisierung (≥30 ng/ml) nach 6 Monaten:** sign. Unterschied zugunsten IG 1; Analysen nach Jahreszeit: sign. Unterschied zugunsten IG 1 in Herbst, keine Effekte für Winter; Frühling/ Sommer **Prozentzahl mit 25OHD-Spiegel- Normalisierung (≥30 ng/ml) nach 6, 12, 18, 24 Monaten:** keine Angaben **Spiegelnormalisierung in der Crossover-Stichprobe:** $p < 0.001$ **QoL nach 6, 12, 18, 24 Monaten:** IG 1 sign. Verschlechterung für körperl. und kogn. Funktionsfähigkeit; Fatigue; Dyspnö und Diarrhö, in IG 2 Verbesserung für Diarrhö; andere n.s.
Johansson et al. (2021)	**DFS:** Median 3 Jahren: Unterschied n.s.
Ng, K. et al. (2019)	**Medianes PFS:** 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 (KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Virus Oncogene) **ORR:** n.s. **OS:** n.s. **Post-Hoc Analysen:** PFS stratifiziert für ECOG Status: sign. Unterschied
Studien mit Spiegeln von prä-Intervention Normbereich zu post-Intervention Normbereich	
Akiba et al. (2018)	**1.5-Jahres RFS:** Unterschiede n.s. **2.5-Jahres OS:** Unterschiede n.s.
Hackshaw-McGeagh et al. (2015) SR	**Karzinomentwicklung (Gleason Wert, PSA):** Wagner (2013): Veränderung im Serum zw. Armen n.s., PSA niedriger in der kombinierten Gruppe (IG 2 und 3) im Vergleich zu IG 1: $p < 0.02$ **Klinische Messungen zur Entwicklung des Karzinoms:** in eingeschlossenen Studien nicht untersucht
Khan et al. (2017)	**Verschlechterung AIMSS (Symptome, Schmerzintensität, Letrozol -Abbruch):** Unterschiede n.s.; nur in Post-Hoc Analyse sign. **Stärke des Händedrucks (-6.2kg):** Unterschied n.s. **Fatigue:** Unterschied n.s. **QoL Menopause**: Unterschied n.s.
Niravath et al. (2019)	**AIA mit HAQ-II und deskriptive Griffstärke:** Unterschiede n.s.

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
	Compliance mit AI-Therapie: für n=6 in IG 1 und n=8 in IG 2; Compliance 98.1%;96.5%
Raoufinejad et al. (2019)	**2-Jahres RFS:** in IG sign. höher als in PG; p=0.03 **2-Jahres OS:** Unterschiede n.s. **Orale Mukositis Inzidenz, Dauer und Schweregrad:** Unterschiede n.s. **Auftreten und Dauer von Fieber:** Unterschiede n.s. **Dauer einer schweren Neutropenie**: Unterschiede n.s. **Dauer des Krankenhausaufenthalts:** Unterschiede n.s. **Antiinfektiva:** Unterschiede n.s. **Dauer der gesamten parenteralen Ernährung:** Unterschiede n.s.
Rastelli et al. (2011)	**Muskel-Skelett-Schmerzen:** 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 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 **Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density):** n.s.
Shapiro et al. (2016)	**AIMSS:** n.s. über 6 Monate **VitD3-Anastrozol/ Letrozol-Interaktion:** n.s. **Aromatasehemmer- Compliance:** > 97% über alle Teilnehmer **Wirkung auf Spiegel der Geschlechtshormone:** n.s.
Urashima et al. (2019)	**RFS:** Unterschiede n.s. **OS:** 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 Sub-gruppe „hoch“ **Kumulative Inzidenz für Rückfall:** Unterschiede n.s.; Subgruppe mit mittleren 25(OH)D Leveln: kumulative Inzidenz sign. geringer in IG als in PG **Post-Hoc Analysen:** 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	

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
Antunac et al. (2018)	**OS (über 4 Jahre):** Unterschiede n.s. **PFS:** Unterschiede n.s.
Attia et al. (2008)	**PSA-Ansprechen:** in % n.s.; Zeit bis zum Ansprechen n.s. **Obj. Tumoransprechen:** n.s. **PFS:** n.s. **OS:** n.s.
Beer et al. (2007)	**PSA-Ansprechen (≥ 50% PSA-Reduktion)**, prozentual nach 6 Monaten Gruppenunterschied n.s.; insgesamt n.s. **Tumoransprechen RECIST-Kriterien:** n.s. **PFS:** n.s. **Überlebenszeit ohne Skelettereignisse:** Gruppenunterschiede n.s.; Subgruppenanalyse (Patienten mit/ohne Zoledronsäure), keine p-Werte gegeben **OS** 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	**Karzinomentwicklung (Gleason Wert, PSA):** 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 **Klinische Messungen zur Entwicklung des Karzinoms:** in eingeschlossenen Studien nicht untersucht
Inglis et al. (2020)	**Phasenwinkel und fettfreie Masse:** 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. **Veränderungen der physischen Funktionen mit Griffstärke, 6 Minuten Gehen, Beinstreckung, SPPB:** Zu Studienbeginn Trend zu geringerem Gleichgewicht im Stehen in IG (p = 0.057), weitere Zeitpunkte Unterschiede n.s.
Keshavarzi et al. (2019)	**Vaginalatrophie:** 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 Vergleichsgruppe; sign. Gruppenunterschied zu Woche 2, 4 und 8 (p=0.017, p<0.001, p<0.001, keine Einzelvergleiche)

Autor, Jahr	Endpunkte & Ergebnisse
Nasser et al. (2017)	**RTX assoziierte Dermatitis (RTOG) über 7 Wochen:** keine stat. Vergleiche
Scher et al. (2011)	**OS:** Median (Monaten) sign. Vorteil für Prednison (vs. Vit. D), p = 0.002; Multivariate Analyse kontrolliert für relevante Parameter, HR=1.33; p = 0.019 **Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse:** n.s.
Walsh et al. (2010)	**Zeit bis zum Wiederauftreten des Karzinoms:** 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 Standarddosis Vit. D	

Evidenzaufarbeitung

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

7.12 Vitamin E

7.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[409], [410], [411], [412], [413]	
	Starker Konsens	

7.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[304], [414], [415], [416], [417], [418], [419], [420], [421]	
	Starker Konsens	

7.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[422]	
	Starker Konsens	

7.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **3**	[423]	
	Konsens	

7.33	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **2**	[424], [425]	
	Starker Konsens	

7.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[412], [424], [425]	
	Starker Konsens	

7.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[414], [409], [412]	
	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 [414], [415], [416], [425], [409], [410], [411], [422], [426], [427], [412], [424], [413], [304], [419], [418], [420], [421], [428], [423]. Von diesen 21 Studien nutzten 14 eine Kontrollgruppe mit Placebo, 6 eine Kontrollgruppe ohne Placebo und in einer Studie wurde keine Kontrollgruppe eingeschlossen [304].

Vitamin E und Gesamt- bzw. progressionsfreies Überleben Empfehlung 7.29

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 [409], [410], [411]. Die Betacarotin-Intervention wurde jedoch wegen Hinweisen auf eine schädliche Wirkung abgebrochen und nur noch Vitamin E (dl-α-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 Zweittumoren 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 Zweittumore (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 Zweittumoren und andere Ereignisse im Vitamin E Arm geringer (nur Zweittumore: 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) [412]. 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%) [413]. 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 [409], [410], [411]. Insgesamt traten zudem mehr Todesfälle im Interventionsarm auf. Weitere Studien zeigen keinen oder einen positiven Effekt, welcher aber nicht das zeitliche Auftreten verzögert [412], [413].

Vitamin E und periphere Polyneuropathie Empfehlung 7.30

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

Konsultationsfassung

betrachtet [414], [415], [416], [304], [419], [418], [420], [421], [417]. 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 [415]: Paclitaxel; Argyriou et al., 2006b [416]: Cisplatin) zweimal täglich 300mg Vitamin E (dl-α-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 [415]: N = 37; 5/18 (27.8%); Nichts: 13/19 (68.4%), p = 0.032; Argyriou et al., 2006b [416]: 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 (α-Tocopherol, Rigentex, Bracco, Milan, Italien) Arm jeweils weniger CIPN (Score auf Basis neuropathischer Anzeichen/Symptome und elektrophysiolog. Veränderungen) als im Kontrollarm berichtet (jeweils Mittelwert: Pace et al., 2003 [418]: N = 27; 300mg/Tag Vitamin E: 2.1 (SD = 2.1); Nichts: 4.7 (SD = 2.9), p < 0.01); Pace et al., 2010 [419]: N = 41; 400mg Vitamin E/Tag: 1.4 (SD = 1.5); Placebo: 4.1 (SD = 4.5), p < 0.01); Anzahl Total Neuropathy Score > 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 µg 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) [304].

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 [415], [416], [419], [418]. 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 [414], [417], [420], [421]finden hingegen keinen Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm und eine Studie [304] 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 Empfehlung 7.31

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

Konsultationsfassung

(Succinate) erhielt und anschließend vier Wochen lang ein Placebo und die andere Hälfte genau anders herum erst ein Placebo und dann Vitamin E erhielt [422]. 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 Empfehlung 7.32

In der Studie von Villani et al. (2016) wurden zwei Gruppen von Krebspatienten untersucht, die alle Chemotherapie erhielten [423]. 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 [426]. Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurden vier verschiedenen Studienarme untersucht, von denen ein Arm zusätzlich zur Radiotherapie

Konsultationsfassung

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 Empfehlung 7.33Empfehlung 7.34

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 [412]. 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]) [425]. 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)

Konsultationsfassung

bezüglich des Mukositis-Grad [424]. 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 [425]. 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 [424]. 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 [427], [428]. 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

Konsultationsfassung

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 [428].

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 [427]. 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 [428].

Vitamin E und Allgemeine Chemotherapietoxizität (erhoben als Endpunkt) Empfehlung 7.35

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 [414]. 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%)) [412]. 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) [410]. 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 7.13 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 $p>0.05$ [415], [416], [422]; 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 = kA [426], [417], [419], [418]). 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 [409], [410], [411]. 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

Konsultationsfassung

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 [414], [425], [427], [412], [424], [413], [304], [420], [421], [428], [423].

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 [429]. Es werden keine Informationen gegeben, aus welcher Studie diese Nebenwirkungen extrahiert wurden. Das Review von Ladas et al. (2004) [430] berichtet im Diskussionsteil von einer Studie, welche fand, dass Vitamin E den Metabolismus von Doxorubin beeinflusst [431]. Sie geben keine genauen Angaben zur Art der Beeinflussung, schreiben aber, es würde nicht die Wirkungsweise senken. Im Review von Schloss et al. (2013) [432] wird angegeben, dass laut Zitation in der Studie von Kottschade et al. (2011) [417] 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 [433]. 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 [434]. 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 [435]. 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.

7.13 Vitaminkombinationen

7.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **3**	[410]	
	Starker Konsens	

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **3**	[409]	
	Starker Konsens	

7.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **3**	[411]	
	Konsens	

7.39	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[436]	
	Starker Konsens	

7.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **3**	[437]	
	Starker Konsens	

7.41	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **3**	[438]	
	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 [409], [410], [411]. Eine Studie erhob die Wirkung von Vitamin B1 und B6 [436] und eine weitere von Vitamin B12 und Folsäure [437]. Chung et al. (2016) untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Vitamin C und E [438].

Vitamin E und Vitamin A

Auftreten sekundärer Primärtumore, das krankheitsfreie Intervall Empfehlung 7.36

Auswirkungen auf die Verträglichkeit der Radiotherapie und die Lebensqualität Empfehlung 7.37 und die allgemeine Überlebensdauer Empfehlung 7.38

Die von Bairati et al. (2005b) durchgeführte Untersuchung umfasste 540 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im ersten oder zweiten Tumorstadium [410]. 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 [410], die Auswirkungen der Vitaminkombination auf die Verträglichkeit der Radiotherapie sowie die Lebensqualität [409] und die allgemeine Überlebensdauer [411]. 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 Raucherstaus 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.

Konsultationsfassung

Vitamin B1 und Vitamin B6

Auftreten bzw. Schwere von Neuropathie Empfehlung 7.39

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 [436]. 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 Empfehlung 7.40

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 [437]. 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

Konsultationsfassung

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 Empfehlung 7.41

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 [438]. 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 Monat 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 [410].

Nebenwirkungen

Von Nebenwirkungen wurde in zwei Studien berichtet, die diese systematisch erfassten, um Rückschlüsse auf die Verträglichkeit der jeweils untersuchten

Konsultationsfassung

Vitaminkombinationen ziehen zu können [410], [437]. Bairati et al. (2005b) verabreichten 79 Patienten über eine Dauer von 21-609 Tagen einmal täglich 30mg Betacarotin (Vitamin A) und 400 IU α - Tocopherol (Vitamin E) [410]. 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 µg Folsäure täglich, verbunden mit einer intramuskulären Injektion Vitamin B12 von 1mg aller neun Wochen [437]. 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.

7.14 Spurenelement Zink

7.42	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2026
ST	Es liegen widersprüchliche Ergebnisse aus RCTs zur präventiven und therapeutischen Wirkung von Zink bei Chemotherapie assoziierter Mukositis vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Zink mit diesem Ziel gegeben werden.	
Evidenzlevel **2**	[439], [440], [441], [442], [443], [444]	
	Starker Konsens	

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen Daten aus vier RCTs von moderater Qualität vor, von denen drei einen positiven Einfluss einer Zink-Supplementation auf die bestrahlungsinduzierte Mukositis zeigen. Eine Zink-Supplementation kann zur Prävention der radiogenen Mukositis erwogen werden.	
Evidenzlevel **2**	[445], [446], [447], [448]	
	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 Metaanalyse von Wang et al. (2018) zeigte positive Effekte für Pneumonie [449]. 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 [450].

In der Aktualisierungsrecherche von 2019 - 2026 wurden 13 RCTs als Evidenzgrundlage in die Leitlinie eingeschlossen. Die meisten dieser Studien befassten sich mit Mukositis [441], [439], [448], [451], [452], [453], [454], [455].

Für weitere Details zur Recherche siehe Leitlinienreport.

Die wichtigsten extrahierten Endpunkte zu Zink betrafen:

- Mukositis unter Chemotherapie
- Mukositis unter Radiotherapie

Weitere Endpunkte werden im Hintergrundtext erläutert:

- Mukositis unter Radiochemotherapie
- Überlebensdauer, das krankheitsfreie Intervall, die Zeitspanne ohne Wiederauftreten lokaler oder entfernter Metastasen und das Zeitintervall, in dem das Wiederauftreten der Erkrankung verhindert werden konnte
- Lebensqualität
- Schmerz bei Mukositis
- Gewicht
- Veränderungen des Geschmacks bzw. des Geruchs
- Xerostomie
- Dermatitis
- Pharyngitis
- Hand-Fuß Syndrom
- Periphere Neuropathie
- Nebenwirkungen von Zink

Zink und Mukositis

Orale Applikation

Solide Tumore unter Chemotherapie Empfehlung 7.42

Es wurden 2 RCTs zur Wirkung von oralem Zink bei Patienten mit soliden Tumoren unter Chemotherapie eingeschlossen.

In der Studie von Roayaei et al. (2023) wurden Patientinnen mit Brustkrebs und normalem Zinkspiegel eingeschlossen. Über 4 Chemotherapie Zyklen mit Adriamycin und Cyclophosphamid zeigte sich, dass die Einnahme von Zink-Sulfat Kapseln die Häufigkeit und die Schwere von Mukositis im Vergleich zur Placebogruppe verringerte ($p<0.05$). Auch der damit verbundene Schmerz war in den ersten beiden Zyklen geringer, sowie die Mundtrockenheit über alle Zyklen ($p<0.05$; $p<0.05$). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen für Lebensqualität, auch wenn sich diese innerhalb

Konsultationsfassung

der Zinkgruppe über die Studie hinweg verbesserte [439]. In Arbabi-kalati et al. (2012) wurden Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen eingeschlossen. Gezeigt wurde, dass sich die Dauer der Mundschleimhautentzündung zwischen den Gruppen zwar nicht unterschied ($p = 0.13$), in der Zinksulfat-Gruppe aber deutlich leichter ausfiel, als in der Placebo-Gruppe und sich über den Untersuchungszeitraum der 20 Wochen stärker verbesserte ($p < 0.005$). Das Gleiche galt für Mundtrockenheit (Dauer: $p = 0.23$; Schwere: $p = 0.0049$), zudem klagten Patienten der Zink-Gruppe über weniger Schmerzen ($p<0.05$). Keine Unterschiede fanden sich für die Lebensqualität [440].

Studienqualität: Beide Studien zeigen methodische Einschränkungen, wie unklare Dosisangabe des Zink in den Kapseln [439], sowie fehlende Daten zu den Krebserkrankungen der Patienten, fehlende Angaben zum Zinkspiegel oder Dauer der Krebstherapie [440].

Hämatologische Tumore unter Chemotherapie Empfehlung 7.42

In 4 RCTs wurde die Wirkung von oralem Zink bei Patienten mit hämatologischen Tumoren unter Chemotherapie untersucht.

In Kitagawa et al. (2020) wurden Patienten unter Chemotherapie und anschließender Stammzelltransplantation eingeschlossen. Eine Gruppe bekam zum Start der Chemotherapie Polaprezinc, eine Mischung aus Zink, L-Carnosin und anderen Wirkstoffen. Die andere Gruppe bekam dies erst bei Auftreten von Grad 2 Mukositis. Es zeigte sich eine geringere Häufigkeit von Mukositis Grad 2 in der Gruppe, die das Zink-Präparat zu Beginn der Chemotherapie bekommen hat ($p=0.025$). Bei Mukositis höheren Grades (≥ 3) zeigte sich kein Unterschied ($p=0.572$). Es zeigten sich zudem keine Unterschiede für Xerostomie, Geschmacksstörungen, Schmerzmittelgebrauch und Zeit bis zur Einheilung der Transplantation [441]. In Mansouri et al. (2012) bekamen die Patienten eine hochdosierte Chemotherapie und im Anschluss eine Stammzelltransplantation. Alle patienten hatten normale ZInkspiegel. Es zeigten sich dabei keine Unterschiede zwischen Start, Schwere und Dauer der Mukositis durch die Zink Sulfat Gabe im Vergleich zu Placebo [442]. In Rambod et al. (2018) wurden Patienten mit Leukämie eingeschlossen, die sich einer Chemotherapie unterzogen. Die Ergebnisse über 14 Tage zeigen, dass im Vergleich zu Placebo, weniger Personen in der Zink Sulfat gruppe Mukositis entwickelten ($p=0.01$). Das zeitliche Auftreten unterschied sich nicht voneinander ($p=0.34$). Zudem zeigen sich Unterschiede in der mittleren Schwere der Mukositis über den Studienzeitraum, mit niedrigeren Werten in der Zinkgruppe ($p=0.007$ und $p=0.01$). Eine genauere Analyse der einzelnen Zeitpunkte innerhalb der 14 Tage fehlt, was die Interpretation der Ergebnisse einschränkt, da nicht beurteilt werden kann zu welchem Zeitpunkt sich die Gruppen bedeutsam unterschieden. Auch ist die Anzahl der analysierten Personen zu Tag 14 ist unklar, da es hier Unstimmigkeiten zwischen den Zahlen gibt (Angegebene Anzahl und errechnete Anzahl aufgrund von Ausschluss von Patienten) [443].

Studienqualität: Alle Studien zeigen methodische Mängel, wie Unterschiede zwischen den Gruppen zu Beginn in wichtigen Eigenschaften [441], eine sehr knappe Studienbeschreibung und wenig Kontextinformationen zum Studienablauf, fehlende Angaben zu möglichen Interessenskonflikten der Autoren [442], unzureichende Analyse einzelner Messzeitpunkte [443].

In einer Studie Gholizadeh et al. (2017) wurden Patienten mit Leukämie unter Chemotherapie eingeschlossen. Die Studie berichtet Vorteile für die Zink Sulfat Gruppe im

Konsultationsfassung

Vergleich zu Placebo. Jedoch sind in den Ergebnissen sehr viele Zahlendreher drin und die Aussagen im Text stimmen nicht mit den Tabellen überein, dass dieses Ergebnis nicht als vertrauenswürdig angesehen werden kann. Es fehlen des Weiteren wichtige Informationen zur Stichprobe und Kontextinformationen zB. zur Krebstherapie [444].

Unter Radiotherapie Empfehlung 7.43

Mit der Wirkung von Zink auf orale Mukositis unter Radiotherapie beschäftigten sich 4 RCTs [445], [446], [447], [448]. Die hierbei untersuchten Patienten hatten alle eine Diagnose eines Kopf-Hals-Karzinoms- und wurden mit Radiotherapie behandelt.

In Mosalaei et a. (2010) wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs eingeschlossen. Die Patienten bekamen eine entweder nur Radiotherapie, die Mehrheit jedoch eine Radiochemotherapie. Es fanden sich Vorteile in der Zinkgruppe gegenüber Placebo für die Schwere der oralen Mukositis in den Wochen 4-6 (von 7) für orale Mukositis (p=0.02, p=0.007, und p=0.012). Für pharyngeale Mukositis fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Studie gibt keine transparente Darstellung der Ergebnisse der Wochen 0-3 oder Woche 7. Der Fokus auf nur einen Teil der Wochen ohne Darstellung der anderen Messzeitpunkte gibt Hinweis auf selektive Berichterstattung [448]. L.-C. Lin et al. (2006) konzentrierten sich in ihrer Studie vorrangig auf die schwereren Formen der Mukositis 2. und 3. Grades. 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 (Sojaöl, p = 0.003). Nach Beenden der Radiotherapie zeigten sich in beiden Gruppen ähnliche Verbesserungen [445]. Eine später folgende Subgruppenanalyse der bereits beschriebenen Studienstichprobe [445]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 (p = 0.001), nicht aber für die an Nasopharynx-Karzinom erkrankten Patienten (p = 0.462) [446]. 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 [446]. Sangthawan et al. (2013) zeigten in ihrer Studie in keiner der Wochen während der Radiotherapie signifikante Unterschiede im Auftreten oraler Mukositis. 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) [447].

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.

Radio-/ Chemotherapie

In Anandhi et al. (2020) wurden Patienten mit mittleren bis fortgeschrittenen Oropharynx- oder Hypopharynxkarzinom eingeschlossen. Eine Gruppe bekam dabei jeden Tag Zink Sulfat Tabletten und die andere ein Placebo. Untersucht wurde das Auftreten und die Schwere von Mukositis über 6 Wochen und zusätzliche 2 Wochen nach

Konsultationsfassung

Abschluss der Therapie. Die Autoren berichten von Vorteilen der Zinkbehandlung gegenüber dem Placebo in Auftreten, Dauer und Schwere der Mukositis. Jedoch sind die Analysen undurchsichtig dargestellt und können nicht in Gänze nachvollzogen werden. Die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse ist demnach stark eingeschränkt [451].

Topische Applikation

Es wurden 4 RCTs zur topischen Applikation von Zink unter Chemo- oder radiotherapie eingeschlossen. Die Studienlage ist sehr heterogen und die Studien weisen große methodische Einschränkungen auf, weshalb diese im Folgenden nur knapp beschrieben werden.

In Karthikeya Patil et al. (2024) wurden Patienten mit Kopf-hals Tumoren unter Radiotherapie eingeschlossen. Eine Gruppe nutze täglich eine Mundspülung mit Zink Sulfat (2.5%) und eine andere Gruppe eine Mundspülung mit Benzydamin. Über 15 Tage zeigte sich eine signifikante Verringerung der Schwere der Mukositis in der Zinkgruppe ab Besuch 1 und eine signifikante Steigerung in der Benzydamingruppe. Jedoch wurde kein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen durchgeführt [454]. In Oshvandi et al. (2021) wurden Patienten mit verschiedenen Krebsarten eingeschlossen, die eine Chemotherapie bekamen. Die Patienten bekamen entweder eine Mundspülung mit Zink Chlorid (0.2%) oder eine Placebo Mundspülung. Zwischen den Gruppen zeigten sich bedeutsame Unterschiede in Woche 1, 2 und 3 mit Vorteil der Zinkmundspülung. Auch zeigten sich Vorteile der Mundspülung für das Gewicht der Patienten, mit einem höheren Gewicht in der Zinkgruppe nach 3 Wochen [452]. In Mohammadi et al. (2021) wurden Patienten mit verschiedenen Krebsarten eingeschlossen, die zu ersten Mal eine Chemotherapie bekamen. Die Patienten bekamen entweder eine Mundspülung mit Zink Chlorid (0.2%), eine Mundspülung mit Sodium Bicarbonate (5%) oder eine Placebo Mundspülung. Zwischen den Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede in Woche 2 und 3. Die Autoren geben einen Vorteil der Sodium Bicarbonate - als auch Zink Chlorid Mundspülung gegenüber dem Placebo an. Hier fehlen jedoch statistische Werte. Angegeben wird auch, dass sich die Schwere der Mukositis in diesen beiden Gruppen von Woche 1 zu Woche 3 signifikant verringerte und es Unterschiede in der Lebensqualität zu Ende der Intervention gibt. Erneut wird ohne Angabe statistischer Werte ein Vorteil von Natron- als auch Zinkmundspülung gegenüber dem Placebo berichtet. Der Studie mangelt es an Transparenz der Ergebnisdarstellung. So wird der Vergleich zwischen den 3 Gruppen dargestellt, jedoch fehlen zu den Einzelvergleichen statistische Werte [453].

Studienqualität: Die Studien zeigen methodische Mängel, unter anderem durch unzureichende Informationen über die eingeschlossenen Patienten, unklare Darstellung der Messzeitpunkte [454]; hoher Drop-out mit fast 50% in der Placebogruppe [452], mangelnden Transparenz der Ergebnisdarstellung und unzureichende stat. Auswertung [453].

In Chaitanya et al. (2020) wurden Patienten mit Kopf-Hals Tumoren eingeschlossen, die eine kombinierte Radio- und Chemotherapie bekamen. Eine Gruppe bekam zusätzlich jeden Tag eine Zink Oxid Paste zum Auftragen im Mund, eine andere eine Paste mit Zink Oxid und weiteren ayurvedischen Heilpflanzen und eine andere bekam die Standardbehandlung des Krankenhauses. Die Studie berichtet Vorteile für die Zinkgruppen für Auftreten und die Schwere von Mukositis. Jedoch sind in den Ergebnissen sehr viele Fehler und es stimmen oft Aussagen im Text nicht mit den Tabellen überein. Deshalb kann das Ergebnis nicht als vertrauenswürdig angesehen werden kann [455].

Konsultationsfassung

Für die topische Anwendung von Zink konnte auf Basis der aktuellen Studienlage keine Empfehlung ausgesprochen werden. Dies liegt vor allem an einem unklaren Wirkmechanismus sowie häufig unzureichend beschriebenen oder nicht standardisierten Dosierungen. Zudem ist die vorhandene Evidenz durch eine hohe Heterogenität und überwiegend geringe methodische Qualität der Studien geprägt.

Weitere Parameter

Zink und (progressionsfreies) Überleben

Das Überleben wurde in den Studien vorwiegend als sekundärer Endpunkt betrachtet. Nur eine Studie untersuchte es als primären Endpunkt [456].

Die Endpunkte Gesamtüberleben und die Zeitintervalle bis zu einem lokalen bzw. entfernten Wiederauftreten der Erkrankung untersuchten Sangthawan et al. (2015) [457], Lin et al. (2008) [458] und Lin et al. (2009) [459] . Sangthawan et al. (2015) (Kopf-Hals-Tumoren unter Radiotherapie) fanden mithilfe ihrer Analysen keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Überlebensdauer in Verbindung mit der Gabe von Zink (p = 0.55) oder Fortschreiten der Erkrankung (p = 0.39) im Vergleich zu Placebo [457]. Die beiden Studien von Lin et al. (2008) [458] und Lin et al. (2009) [459] basieren beide auf der Stichprobe der Untersuchung von Lin et al. (2006) [445], es wurden also keine neuen Patienten für die Analysen erhoben. Lin et al. (2008) [458] fanden keine signifikanten Unterschiede, weder im Gesamtüberleben (p = 0.19), der Dauer bis zu einem lokalen Fortschreiten des Tumors (p = 0.092) oder bis zum Auftreten entfernter Metastasen (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. Hier wird also eine sehr spezifische Subgruppe betrachtet. In der Untersuchung von Y.-S. Lin et al. (2009) wurden aus der ursprünglich 97 Patienten umfassenden Stichprobe gesondert die 34 Patienten mit Nasopharynxkarzinom im III oder IV Stadium analysiert. Nach 68 Monaten waren im Zink-Arm weniger Patienten gestorben (p = 0.044), erneut erkrankt (p = 0.033) und hatten seltener ein lokales Fortschreiten des Tumors gezeigt, als im Placebo-Arm (p = 0.007). Das Auftreten lokaler Metastasen unterschied sich zwischen den Armen nicht signifikant voneinander (p = kA). [459]. In Ahmadloo (2023) wurden Patienten mit einem Glioblastoma eingeschlossen (post-OP, maximal safe resection) unter Radiochemotherapie mit anschließender Chemotherapie allein. Gemessen wurde das Überleben, sowie die Krankheitsfreie Zeit. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Effekte durch die zusätzliche Gabe von Zink im Vergleich zu einer passiven Kontrolle. Die Studie hat eine kleine Stichprobenzahl (n=60 Patienten) und viele Patienten mussten die Therapie unterbrechen [456].

Ausgenommen Ahmadloo et al. [456] zeigen die hier zusammengefassten Studien durchweg, dass der Zinkspiegel in den Interventions-Armen signifikant anstieg (p`s < 0.05).

Zink und Lebensqualität

Die Auswirkungen von Zink auf die Lebensqualität der Patienten wurde in zwei RCTs untersucht [440], [460], bei Patienten unter Chemotherapie, wobei keine einen signifikanten Zusammenhang fand.

Konsultationsfassung

Zink und Schmerzen (bei Mukositis)

Bezüglich der Untersuchungen zum Einfluss von Zink auf Schmerzen der Patienten fanden ein von zwei RCTs signifikante Unterschiede. Arbabi-kalati et al. (2012) berichteten signifikante Unterschiede zwischen den Armen von der 6. bis zur 20. Erhebungswoche ($p = 0.003$, $p = 0.0049$) unter Chemotherapie. Die ungeklärte Attrition und die Abfrage des Endpunktes durch nur ein Item (VAS) lassen allerdings Unsicherheiten den Ergebnissen gegenüber bestehen [440]. Im Unterschied dazu fanden Sangthawan et al. (2013) keine signifikanten Unterschiede für Schmerzen ($p = 0.77$) Schmerzmittlegebrauch ($p = 0.71$) unter Radiotherapie [447].

Zink und Gewicht

Das Gewicht wurde in zwei 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 ($p = 0.04$) [460]. In der Studie von Sangthawan et al. (2013) fand eine Tendenz dahingehend, dass Patienten beider Arme Gewicht verloren, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = kA$) [447].

Zink und weitere Morbiditäten

Dysgeusie unter Radiotherapie

Dysgeusie wurde in zwei RCTs analysiert [460], [461]. Dabei untersuchten 3 Studien Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom, die sich parallel einer Radiotherapie unterzogen und in randomisiert aufgeteilten Armen entweder Zink oder ein Placebo erhielten. Halyard et al. (2007) fanden weder im Zeitintervall bis zum ersten Auftreten noch in der Dauer bis zur Genesung oder im allgemeinen Auftreten Unterschiede zwischen den Armen ($p = 0.09$, $p = 0.16$). 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 [460]. In Khan et al. (2019) wurden Patienten mit oralen Karzinomen unter Radiochemotherapie. Eine gruppe bekam zusätzlich jeden Tag Zink Kapseln und die andere ein gleichaussehendes Placebo. Es zeigten sich kein Vorteil von Zink Sulfat kapseln über Placebo für die Wahrnehmungsschwelle. Zur Erkennung eines Geschmacks zeigte sich ein Vorteil von Zink bei den Geschmäckern Süß und Sauer. Diese Unterschiede traten zu Ende der Therapie auf ($p=0.010$; $p=0.006$), der Vorteil für Süß bestand sogar noch 1 Monat nach der Therapie ($p=0.038$). Zu bemängeln an der Studie ist, dass 2 Patienten währenddessen ausschieden aber keine Gründe dafür gegeben sind [461].

Xerostomie unter Radio- oder Chemotherapie

Die Studie von Arbabi-kalati et al. (2012) [440] umfasste 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, mit Vorteil von Zink über Placebo fest ($p < 0.005$). 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 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.

Konsultationsfassung

Dermatitis unter Radiotherapie

Lin et al. (2006) erfassten neben Mukositis die Auswirkungen von Zink auf Dermatitis 2. und 3. Grades. Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Zink, da Grad 2 und 3 Dermatitis im Placebo-Arm früher auftauchte, als im Zink-Arm (p = 0.014, 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). [445]. In Aflatoonian et al. (2025) wurden Patientinnen mit Brustkrebs eingeschlossen, die sich bereits einer OP unterzogen haben und nun eine Radiotherapie bekommen. Verglichen wurden zwei verschiedene Dosen Zink mit einer Placebogruppe. *ber 5 Wochen zeigte die Studie, dass das Ausmaß der Dermatitis ab Woche 3 in den beiden Zinkgruppen geringer war, als in der Placebogruppe (p=0.004; p<0.001; p<0.001). Zusätzlich zeigte sich, dass die höhere Zinkdosis in der 5. Woche sogar noch besser wirkte als die niedrigere Dosis (p<0.001). Weitere Messungen 1 und 2 Monate nach der Therapie zeigten keine Unterschiede. Insgesamt zeigte die Studie, dass in der höheren Zinkdosis gruppe, das Ausmaß der Dermatitis stabil blieb bis zum Ende der Radiotherapie, während es in den anderen beiden Gruppen noch für eine weitere Woche schlimmer wurde. In der Studie werden nicht alle durchgeführten Vergleiche in einer Tabelle dargestellt, so dass man hier viele Vergleiche nicht nachvollziehen kann, wenn diese nicht im Text erwähnt wurden. Im Text wurden aber vorranging nur die signifikanten Vergleiche aufgeführt. Dies schränkt die Transparenz der Ergebnisse ein [462].

Pharyngitis unter Radiotherapie

Sangthawan et al. (2013) erhoben neben der oralen Mukositis das Auftreten von Pharyngitis ≥ 2. Grades, wobei sich ebenso wie bei Mukositis keine signifikanten Unterschiede bezüglich Pharyngitis 3. Grades (p = 0.84) oder der Bestrahlungsdosis bis zum Einsetzen der Nebenwirkung (p = 0.59) [447].

Hand-Fuß Syndrom

In Huang et al. (2023) wurden Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, unter Regorafenib eingeschlossen. Nach 8 Wochen zeigten sich Vorteile mit sign. Verringerung von Grad 2 und 2 im Zink Gluconat Arm im Vergleich zur passiven Kontrolle (p=0.046). In der Kontrollgruppe zeigte sich, dass niedrigere Serum Zink Level assoziiert waren mit höher-gradigem (≥2) Hand-Fuß Syndrom. Die Studie gibt keine Informationen zu Geschlecht oder Alter der Patienten und sehr wenig Informationen zum Kontext und Ablauf der Studie. Ebenso keine Angaben zu Attrition/Drop-out obwohl Probandenzahl über den Zeitraum der Studie sinkt [463].

Periphere Neuropathie

In Gholami et al. (2022) wurden Patienten mit verschiedenen Krebsarten eingeschlossen, die eine Taxan-Chemotherapie bekamen (3 Monate). Im Vergleich zur Placebo hatte die Zink Gruppe insgesamt weniger häufig Neuropathie und im Verlauf war diese weniger schwer ausgeprägt (p's<0.05). In verschiedenen Bereichen der Auswirkungen, wie zB. Einschränkung der täglichen Aktivitäten durch Neuropathie oder Ausmaß der Schmerzen zeigten sich ebenso Vorteile der Zinkeinnahme. Die Studie gibt keine Hinweise zu den eingeschlossenen Krebsarten, auch ist der zeitliche Ablauf nicht ganz deutlich dargestellt. So hatten einige Patienten schon zu Beginn der Studie

Konsultationsfassung

Neuropathien. Die Studie macht sehr viele Vergleiche ohne für multiples Testen zu korrigieren [464].

Nebenwirkungen von Zink

In Halyard et al. (2007) bekamen Patienten dreimal täglich 45mg Zinksulfat (Radiotherapie und 1 Monat danach). Es zeigte sich häufigeres Auftreten von moderater und schwerer Dysphagie im Zink-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (7% vs. 4%, p = 0.02), darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Frequenz und Schwere der Nebenwirkungen [460]. In Sangthawan et al. (2013) bekamen Patienten Zinksulfat (Radiotherapie 3x/Tag, 50mg). Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen waren meistens mild, mit einer Ausnahme von moderat im Zinkarm (kein Gruppenvergleich) [447]. In weiteren RCTs wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen gefunden oder keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Zink beobachtet [445], [457], [442]. Mit 600mg täglich über eine Zeitspanne von 95 Tagen war die Dosis der Zinkgabe in der Studie von Iovino et al. (2018) am höchsten. Die Ergebnisse zeigten, dass 55.5% der Patienten Nebenwirkungen hatten, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p = 1.). Es gab Fälle von Übelkeit und Durchfall und ein Patient pro Arm litt unter Fieber >38 ˚C [465]. In Ahmadloo et al. (2023) bekamen die Patienten über 7 Wochen Zink Sulfat Kapseln, 50mg 2x/Tag, während der Radiotherapie und anschließender Chemotherapie. Folgende Symptome wurden berichtet: Übelkeit, Durchfall, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen und Anämie. Jedoch ist die Assoziation unklar. Die Autoren geben an „Es ist zu beachten, dass nicht alle dieser Nebenwirkungen mit Zink in Zusammenhang stehen und mit Temozolomid assoziiert sein könnten.“ [456]. In anderen Studien, welche nicht als Evidenzgrundlage eingeschlossen wurden, 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 [466]. 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 [467].

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. Jens Büntzel (DKG vertreten durch die AG PRIO) durchgeführt.

Konsultationsfassung

7.15 Enzyme (Proteasen): Bromelain, Papain, Mischpräparate

7.44	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[468], [469], [470], [471], [472], [473], [474], [475], [476], [477], [478], [479]	
	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 hydrolytischen 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 α, die Interleukine (IL)-1α, 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 [469], [471], [474]. Bei den anderen drei Studien gab es keine Verblindung der Kontrollgruppe [468],

Konsultationsfassung

[470], [472]. Bei den drei nicht randomisiert-kontrollierten Studien handelt es sich um Kohortenstudien [477], [478], [479].

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 [476], [475], [473].

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.

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.44

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 [469]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 36 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 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 [470]. 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. 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 ± 0.8 Wochen zugunsten der

Konsultationsfassung

Interventionsgruppe gegenüber 5.7 ± 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 [473]. 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 (± 4.9) Tagen gegenüber 13 (± 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 [469]. 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 [470]. 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 [473]. 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 Metastasten:

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 [479]. 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

Konsultationsfassung

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 ≤ 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) [478]. 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 antineoplatische Therapien erhalten haben [477]. 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

Konsultationsfassung

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 [479]. 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 [478]. 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 [477].

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 [472]. 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 ± 1.42 gegenüber 6.06 ± 1.23 (p = 0.013), am dritten Tag 4.06 ± 1.13 gegenüber 4.73 ± 1.25 (p = 0.019) und am siebten Tag 2.23 ± 1.02 gegenüber 2.76 ± 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 ± 0.34 gegenüber 2.76 ± 0.53 (p < 0.0001), am dritten Tag 1.16 ± 0.33 gegenüber 1.83 ± 0.45 (p < 0.0001) und am siebten Tag 0.43 ± 0.12 gegenüber 1.16 ± 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 Postoperativen Symptom and Severity Score, welcher die Bereiche Essen, Sprache,

Konsultationsfassung

Stimmung, Schwellungen, Übelkeit und Alltag abdeckt. Die Auswertung ergab in allen erfassten Bereichen einen signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Im Bereich Essen 5.76 ± 2.78 gegenüber 7.96 ± 2.18, (p = 0.0004); Bereich Sprache 1.17 ± 0.63 gegenüber 2.57 ± 0.93 (p < 0.0001); Bereich Stimmung 0.83 ± 0.36 gegenüber 1.44 ± 0.76, (p < 0.0001); Bereich Schwellungen 3.28 ± 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 [474]. Die Patientinnen litten alle postoperativ unter sekundär entstandenen Lymphödemen. Hier wird also noch einmal auf den Punkt Schwellungen eingegangen. Alle Patientinnen haben eine Komplexe Physikalische Entstauungstherapie, bestehend aus manueller Lymphdrainage, Bandagieren des Arms, speziellen Übungen und Hautpflege, erhalten. Die Interventionsgruppe mit 44 eingeschlossenen Patientinnen hat zusätzlich 3x5 Tabletten WOBE 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 = kA). 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 [475]. 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 der Therapieerfolg gesteigert werden konnte. Als Erfolg galten eine

Konsultationsfassung

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 [472]. 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 [472].

Zum Endpunkt Schwellungen berichtete zudem die Studie von Kasseroller und Wenning (2003) [474]. 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 (Weißheitszahnextraktion 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 [471]. 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 [468]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 60 Patientinnen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 4x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 8 ± 1 Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von

Konsultationsfassung

69 ± 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 ± 0.64 gegenüber 1.30 ± 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 antineoplatische Therapien erhalten haben [477]. 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 [471]. 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 [468]. 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 [477]. 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 [468]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 60 Patientinnen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 4x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 8 ± 1 Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von 69 ± 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

Konsultationsfassung

Therapienebenwirkungen bzw. Schädigung der Vaginalschleimhaut ergaben sich zwischen der Interventionsgruppe mit 0.55 ± 0.62, und der Kontrollgruppe mit 0.85 ± 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 ± 0.82 gegenüber 1.68 ± 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 [470]. 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 [471]. 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 = kA) zwischen den Gruppen.

Die retrospektive Kohortenstudie von Beuth et al. (2001) hat Patientinnen mit nichtmetastasiertem Brustkrebs untersucht, welche Strahlen-, Chemo-, Hormon- oder andere antineoplatische Therapien erhalten haben [477]. 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

Konsultationsfassung

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 [469]. 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) [468], Gujral et al. (2001) [470] und Beuth et al. (2001) [477] 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 [468]. 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 [470]. 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 [477]. 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 [471]. 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 [469]. 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) [470] und Dorr et al. (2007) [469] 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 [470]. 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 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

Konsultationsfassung

nach RTOG/EORTC Schema. Bei der maximalen Ausprägung hat sich ein signifikanter Unterschied, mit 1.33 ± 0.63 gegenüber 2.24 ± 0.60 zugunsten des Interventionsgruppe, gezeigt (p < 0.0001). Auch beim Durchschnittswert gab es mit 5.2 ± 3.4 zu 10.1 ± 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 ± 1.5 gegenüber 3.6 ± 0.5 Wochen (p = 0.0092) und Grad II mit 7.3 ± 0.8 gegenüber 6.1 ± 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 [469]. 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) [470] und Dorr et al. (2007) [469] 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) [478]. 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).

Konsultationsfassung

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 Propensitiy 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 Propensitiy 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 hab 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 [476]. 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 Allgemeinstatus 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 ± 0.11; 1.95 ± 0.11; 1.95 ± 0.11 gegenüber dem Kontrollarm 1.81 ± 0.45;1.88 ± 0.25; 1.88 ± 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 ± 3.88; 54.20 ± 13.60 gegenüber 19.80 ± 3.50; 46.70 ± 7.68 (p-Wert nicht gegeben). Hier konnten höhere Gesamtdosen in der Interventionsgruppe appliziert werden, jedoch gibt es auch hier keine statistische Auswertung. Die

Konsultationsfassung

Strahlungsnebenwirkungen begannen im Interventionsarm mit 17.3 ± 12.3 Tagen gegenüber 15.6 ± 7.7 Tagen später, hier jedoch wieder keine Auswertung. Die Schwere der Nebenwirkungen, bei einem Score von 1 bis 3, lagen mit 1.77 ± 0.77 gegenüber Arm B: 1.88 ± 0.62 im Interventionsarm etwas geringer (p-Wert nicht gegeben). Die durchschnittliche Verträglichkeit lag mit 1.57 ± 0.88 gegenüber 1.38 ± 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 ± 1.13 gegenüber 1.41 ± 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 [475]. 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 Interventionsarm. 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 [468]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 60 Personen, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 4x3 Tabletten WOBE MUGOS® E eingenommen. Begonnen wurde damit 8±1 Tage vor der Strahlentherapie über einen Zeitraum von 69 ± 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 ± 0.52 zu 1.38 ± 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

Konsultationsfassung

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 [469]. 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 [471]. 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 [469]. Martin et al. (2002) haben lediglich die Anzahl der Medikamente aufgeführt, ohne darauf weiter einzugehen [471].

Die unverblindete, randomisiert kontrollierte Studie von Stauder et al. (1991) hat Abdominalkrebspatienten untersucht, welche eine Strahlentherapie erhalten haben [476]. 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 antineoplatische Therapien erhalten haben [477]. 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

Konsultationsfassung

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 [471]. 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

Konsultationsfassung

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 = kA).

Die retrospektive Kohortenstudie von Popiela et al. (2001) hat Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht, welche eine antineoplastische Therapie erhalten haben (Chemotherapie, Strahlentherapie) [478]. 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 [469]. 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) [471] und Dorr et al. (2007) [469], haben keine signifikanten Unterschiede feststellen können. Dagegen sind bei Popiela et al. (2001) die nicht näher erläuterten Nebenwirkungen geringfügig weniger im Enzymarm [478]. 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 [470]. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 53 Patienten, hat zusätzlich während der Strahlentherapie täglich 3x3 Tabletten WOBE

Konsultationsfassung

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 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 [471]. 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) [478]. 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 [476]. 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 ± 0.79 gegenüber 1.22 ± 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 ± 0.85 gegenüber 1.22 ± 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

Konsultationsfassung

Karzinom eingeschlossen [475]. 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 [470]. Bei Popiela et al. (2001) hat es zwischen den Gruppen Baseline Unterschiede gegeben [478]. Und in der Studie von Stauder et al. (1991) fehlt eine ausführliche statistische Auswertung der Endpunkte [476], während in der Auswertung des Therapieerfolgs in der Studie von Wrbka und Kondras (1978) nur noch 16 von ursprünglich 51 Patienten eingeschlossen wurden [475].

Nebenwirkungen der Enzymtherapie

In der Studie von Wrbka and Kondras (1978) wird zusätzlich über die Verträglichkeit der WOBE MUGOS® Mikroklysmen (2x täglich, je 5g für 1 bis 4 Wochen), Dragees und der lokalen Intrapleuralen Applikation berichtet [475]. 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) [474]. Im Placeboarm (n=44) kam es zu einem Vorfall von gastrointestinalen Beschwerden mit sicherem und einem

Konsultationsfassung

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) [470].

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 [477].

In der retrospektiven Kohortenstudie von Popiela et al. (2001) erhielten die Probanden (n = 587) 3x2 Tabletten täglich, die tatsächliche Dosis konnte allerdings leicht abweichen [478]. 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 [479].

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 [468]. 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 [480]. Es handelt sich hier um eine offene randomisiert kontrollierte Studie mit 59 Patientinnen mit bereits reseziertem Ovarialkarzinom der Stadien FIGO (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe) 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.

Konsultationsfassung

Evidenzaufarbeitung

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

7.16 Methadon

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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, Bewusstseinseinschränkungen) 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.	
Evidenzlevel **3**	[481], [482], [483], [484], [485], [486], [487], [488], [489], [490], [491], [492], [493], [494], [495], [496], [497], [498], [499]	
	Starker Konsens	

Methadon ist ein synthetisch hergestellter Wirkstoff aus der Gruppe der Opioide, 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 Halbwertzeit 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 [500], [501], [502], [503], [504],
- z.B. Glioblastom oder Neuroblastom: Zellexperimente [505], [506], [507],
- andere Krebszellen u.a. [508], [509], [510], [511].

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. [512], [513], [514], [515], [516], [517]).

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.

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.45

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 [518]. 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 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 Empfehlung 7.45

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 [518]. 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) [519]. Diese 5 Patienten erhielten jeweils hohe Dosen von Methadon (MW = 38.4 mg; Range: 30–50 mg).

Konsultationsfassung

Weitere Studien, die Methadon unter anderem in der Schmerzbehandlung untersuchen, weisen ebenfalls auf erhebliche Nebenwirkungen (u.a. [494], [489], [488]) und Wechselwirkungen von Methadon hin (u.a. [520]). 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 [521].

Häufige Nebenwirkungen von Methadon sind Obstipation und Übelkeit [488], Q-Zeit Verlängerung und Herzrhythmusstörungen [491], [522], [482], [481], [484], Ödeme, Myoklonie [492], [483], Sedierung [496], [493] und Atemdepression [498], [486]. Teilweise gibt es auch Studien, die auf eine erhöhte Mortalität von Methadon im Vergleich zu Morphin hindeuten (z.B. [485], [499]). Zudem wurde Methadon in mehreren Studien als Arzneimittel mit dem höchsten fatal toxicity index (d.h. Anzahl letaler Überdosierungen bezogen auf den Verbrauch) identifiziert [497], [495], [523]. Es wurde sowohl eine gemeinsame Stellungnahme von der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [524], als auch jeweils eine Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie [525] und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin veröffentlicht [526], in denen aufgrund der mangelnden Datenlage und der möglichen Risiken von Methadon von einem Off-Label Gebrauch von Methadon zur Unterstützung der Tumortherapie abgeraten wird.

Evidenzaufarbeitung

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

Konsultationsfassung

7.17 Zeolithe

7.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten sollten auf die mögliche absorbierende Wirkung von Zeolithen hingewiesen werden, die zu einem Wirkverlust von oralen oder dem enterohepatischen Kreislauf unterliegenden Medikamenten führen können.	
	Konsens	

7.47	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[527]	
	Starker Konsens	

Zeolith ist ein Vulkangestein (griech. Zeo = Sieden, lithos= Stein), welches vor Millionen Jahren entstanden ist, als bei Vulkanausbrücken 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 Adsorbtion 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 [528]. 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.

Konsultat

Einfluss auf Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (Oxaliplatin) Empfehlung 7.47

In der Studie von Vitale et al. (2020) wurden 120 Patienten (Darmkrebs 93.3% und 6.7% andere) gleichmäßig in 2 Gruppen randomisiert [527]. Die Interventionsgruppe (IG) erhielt über den Verlauf der Oxaliplatin-Chemotherapie täglich 6g Panaceo-Mikro-Aktivierter Zeolith (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.

Konsultationsfassung

7.18 Phytotherapeutika

7.18.1 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.

7.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **2**	[529], [530], [531], [532]	
	Starker Konsens	

7.49	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[533], [534]	
	Starker Konsens	

7.50	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von Aloe-Vera-haltigen Mundspülungen auf Strahlentherapie-induzierte Stomatitis oder Chemotherapie-induzierten Stomatitis bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen diese Aloe-Vera Produkte bei dieser Indikation gegeben werden.	
Evidenzlevel **3**	[535], [536]	
	Starker Konsens	

7.51	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[537]	
	Starker Konsens	

7.52	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit einer Aloe-Vera-Tinktur zur oralen Einnahme zur positiven Beeinflussung 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.	
Evidenzlevel **2**	[538], [539]	
	Starker Konsens	

Die *Aloe Vera* (engl. Aloe vera) ist eine Pflanzenart aus der Gattung der Aloen (Aloe) in der Unterfamilie der Grasbaumgewächse (Xanthorroeaceae). Das Wort „vera“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „wahr“ [540]. 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 [541]. 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 [542], [543]. 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 [541]. 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. [543].

Aus Aloe werden verschiedene Arten von Zubereitungen herstellt. 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 Anthrochinon-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 % [544] bzw. 35 bis 38 % [545] welches ein Diastereomerengemisch 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 [545], [546].

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 [544]. Hauptkomponenten der Kap-Aloe sind Aloeresine (hauptsächlich Aloeresin A, ca. 20%), die keine abführende Wirkung aufweisen und den bitteren Geschmack der Aloe Vera ausmachen.

Konsultationsfassung

Laut einer aktuellen Neubewertung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit 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 [547]. 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 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 stufte diese Produkte als "nicht sicher" ein. Daher ist von dem Kauf solcher Produkte unbedingt abzusehen [548].

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 [549].

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 [550]. Der Mechanismus, der der antipsoriatischen 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 [551]. 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, der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase und der Matrix-Metalloproteinase (MMP-9) senkt. Diese drei Enzyme sind kritische Biomarker bei Magengeschwüren [552]. Andere Befunde deuten darauf hin, dass die strahlenschützende Wirkung von Aloe-Polysacchariden höchstwahrscheinlich auf die Hemmung der Apoptose zurückzuführen ist [553].

Acemannan, eine Kohlenhydratfraktion aus dem Aloe Vera Blatt stimuliert die Zytokinproduktion in Makrophagen-Zelllinien der Maus [554]. Es zeigte auch eine immunmodulierende Aktivität, indem es die Reifung von dendritischen Zellen induzierte [555]. Von Aloerid, einem Polysaccharid, das aus Aloe vera Saft gewonnen wird, wurde

Konsultationsfassung

berichtet, dass es ein starker Immunstimulator ist, der durch Verstärkung der NF-Kappa B-Aktivitäten wirkt [556]. Darüber hinaus hemmte Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), das aus Aloe Vera isoliert wurde, in vitro leukämische Zellen [557].

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine Aloe vera Creme bei der Behandlung von Verbrennungen zweiten Grades Silbersulfadiazin-haltigen Cremes überlegen war [558], ein Aloe Vera Gel zeigte sich wirksam bei der Heilung von Hauttransplantaten an der Spenderstelle [559], eine Aloe vera Salbe verbesserte die Symptome akuter Strahlenproktitis bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten [537], und eine Aloe vera Creme verbesserte die postoperativen Schmerzen und Beschwerden und förderte die Heilung nach einer Pilonidalsinus-Exzision [560]. 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 [561]. 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 [562]) sowie auf die Wirksamkeit zur Verminderung der Schmerz-/Brennempfindung und zur Beeinflussung der klinischen Verbesserung bei Patienten mit oraler submuköser Fibrose [563]. 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 [564], und Druckgeschwüre bei hospitalisierten orthopädischen Patienten, bei denen das Risiko besteht, solche Geschwüre zu entwickeln, verhindern kann [565]. Zudem verhinderte das Gel traumatische orale Ulzerationen bei Patienten mit festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen [566] und beschleunigte die Heilung der Spenderregion für Spalthauttransplantate [559].

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 [567], [568], [557], [556], [554]. Emodin aus Aloe vera hemmte die Zellproliferation und induzierte die Apoptose in menschlichen Leberkrebszelllinien durch p53- und p21-abhängige Signalwege [569], wodurch die Effekte der Strahlenbehandlung verstärkt wurden [570]. Die Verabreichung von Aloe vera während einer Chemotherapie kann bei diesen Patienten eine orale Mukositis verhindern [571] und sich gleichzeitig bei Patienten mit metastasierenden Tumorentitäten günstig auswirken [538]. Die Ergebnisse der äußerlichen Anwendung von Aloe vera Produkten zur Linderung strahleninduzierter Hautschäden sind jedoch widersprüchlich [572], [573], [529], [530], [531], [532].

Von der langfristigen oralen Einnahme anthrachinonhaltiger Zubereitungformen 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 [574].

Die topische und orale Verabreichung von anthrachion-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 [575], akuter Hepatitis [576] und perioperativen Blutungen [577] in Verbindung gebracht. Es wurde über einen Fall von Hypokaliämie unter Verwendung von Aloe vera während einer Chemotherapie berichtet [578]. Es wurden drei Fälle von toxischer Hepatitis nach Verwendung von Aloe Vera Präparaten gemeldet, die Leberfunktion wurde nach Absetzen der Aloe Vera normalisiert [579].

Konsultationsfassung

Eine langfristige Exposition gegenüber Aloe vera steht bei Tieren im Verdacht Krebs zu verursachen [580]. In Reexpositionstest mit Aloe vera wurde über ein Potenzial zur Auslösung von Leberschäden berichtet [581].

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 [582]. 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 [577].

Morbidität

Ausgehend von der Evidenzlage zur Aloe wurde wissenschaftlich der Einsatz von Aloe vera bei der Behandlung strahlungsinduzierter Nebenwirkungen wie Dermatitis [583], [529], [530], [531], [532], Stomatitis (Mukositis) [535], [584], [533], [536], [534]und Proktitis untersucht [537].

Strahleninduzierte Dermatitis Empfehlung 7.48

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 [529], [530], [532], während sich die vierte Studie [531]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 [530], [532]. 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 [531]. Eine weitere Studie zeigte in der Verumgruppe häufiger schwere Hautreaktionen und Schmerzen als in der Vergleichsgruppe, die eine wässrige Creme verwendete [529]. 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 [529]. 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

Konsultationsfassung

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 [530]. 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 [532]. 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) [531]. 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 (≤2.700cGy versus >2.700cGy) zeigte sich, dass bei einer höheren Dosis (>2.700cGy) 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 [583]. 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) Empfehlung 7.49Empfehlung 7.50

Fünf RCTs untersuchten die Wirkung von Aloe vera zur Prophylaxe einer (schweren) Stomatitis während einer Krebstherapie [535], [584], [533], [536], [534]. Vier davon

Konsultationsfassung

schlossen Patienten ein, die sich einer Strahlentherapie zur Behandlung eines Kopf- oder Halstumors unterzogen (Marucci et al., 2017 [584]; Puataweepong et al., 2009 [533]; Sahebjamee et al., 2015 [536]; Su et al., 2004 [534]). Ein weiterer RCT untersuchte Patienten, die eine Chemotherapie erhielten [535]. Drei RCTs verglichen eine Aloe-vera-haltige Mundspüllösung mit einer Standard-Mundspüllösung [535], [536] oder einer placebohaltigen Mundspülung in Kombination mit einer Standardpflege (inklusive einer Natron-Mundspülung) [584]. Von diesen fanden zwei RCTs keinen Effekt von Aloe vera auf die Schwere der Stomatitis bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterzogen [584], [536]. Eine der Studien zeigte in der Aloe vera Gruppe eine tendenziell weniger schwere Stomatitis und weniger Schmerzen bei Patienten mit Chemotherapie [535]. Zwei weitere RCTs testeten einen oralen Aloe vera Saft im Vergleich zu einem Placebo Saft bei strahlentherapeutisch behandelten Patienten [533], [534]. In einer dieser Studien wurde gezeigt, dass weniger Patienten eine schwere Stomatitis entwickelten, wenn sie den Aloe Vera Saft tranken [533], während in der zweiten Studie über keinen Unterschied in der Schwere der Stomatitis berichtet wurde [534]. 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 [584]. 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 [535]. 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 [533]. 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

Konsultationsfassung

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 [536]. Patienten mit Kopf- oder Halstumoren (n = 26) wurden randomisiert und so der Gruppe mit einer Aloe vera Mundspülung (n = 13) oder einer Benzydamin 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 benzydaminhaltigen 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 [534]. 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 Empfehlung 7.51

Ein RCT hat die Wirksamkeit von Aloe vera als Rektalsalbe zur Behandlung der strahlentherapieinduzierten Proktitis untersucht.

In diesem RCT von Sahebnasagh et al. (2017) wurde eine 3%-ige Aloe vera Rektalsalbe zur Verringerung einer Proktitis bei Patienten mit Strahlentherapie nach Tumoren im Beckenbereich untersucht [537]. 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.

Konsultationsfassung

Mortalität Empfehlung 7.52

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 [538], [539]. 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 [539]. 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 Tumorhistotyp 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 Tumoransprechrate (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,

Konsultationsfassung

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 [538]. 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 [575], akuter Hepatitis [576]und perioperativen Blutungen [577]in Verbindung gebracht. Es wurde über einen Fall von Hypokaliämie unter Verwendung von Aloe vera während einer Chemotherapie berichtet [578]. Es wurden drei Fälle von toxischer Hepatitis nach Verwendung von Aloe Vera

Konsultationsfassung

Präparaten gemeldet, die Leberfunktion wurde nach Absetzen der Aloe vera normalisiert [579].

Eine langfristige Exposition gegenüber Aloe vera steht bei Tieren im Verdacht Krebs verursachen [580]. Es wurde über positive Reexpositionstests mit Aloe vera berichtet, die das Potenzial zur Auslösung von Leberschäden hervorheben [581].

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 [582]. 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 [577].

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 [585]. Die hypoglykämische Wirkung der Aloe sollte bei blutzuckersenkenden Medikamente beachtet werden [586]. Darüber hinaus kann bei Allergikern der Familie der Liliengewächse (Liliaceae), z.B. Zwiebeln, Lauch und Knoblauch, die Einnahme zu Hautreaktionen, Bauchkrämpfen bzw. Durchfällen führen [585].

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 [530], [532]. Drei RCTs erfassten Nebenwirkungen wie Übelkeit bei einer Aloe vera Mundspüllösung [536]oder eines Aloe vera Saftes [533], [534]bei Patienten mit Strahlentherapie bei Tumoren im Kopf-/ Halsbereich. Die Verwendung einer Aloe-vera-haltigen Rektalsalbe zeigte keine Nebenwirkung [537].

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 [576]. 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 [587], [588], [589], [590], [579]. 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 [591]. 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 [586].

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.

Konsultationsfassung

Fallzahlberechnungen zum Nachweis der statistischen Signifikanz wurden selten durchgeführt. In zwei Studien sind die erforderlichen Stichprobengrößen innerhalb der Rekrutierung nicht erreicht worden [533], [534]. 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), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.2 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.

7.53	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[592]	
	Konsens	

Baldrianextrakt aus der Baldrianwurzel (Valeriana officinalis L., engl. Valerian) wird meist zur Behandlung von nervösen Unruhezuständen und zur Schlafförderung angewendet [593]. 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 [594], [593]. 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 Baldrinal, sind in neueren Baldrianzubereitungen nicht nachweisbar [592], [594]. In klinischen Studien konnte Baldrian eine Verbesserung von Schlaf und Angstsymptomen bewirken [594], [593].

Das Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) hat Baldrianwurzel-Trockenextrakte (DEV 3-7,4:1, Auszugsmittel Ethanol 40 – 70 %) zur Behandlung von Schlafstörungen und leichter nervöser Anspannung aus Gründen der etablierten Nutzung („well-established use“) akzeptiert [595].

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.53

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 [592]. 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 von Schlafproblemen.

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 [592].

Das Interaktionspotenzial von Baldrian-Präparaten scheint gering und ohne klinische Relevanz zu sein [596].

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 [592], [594].

Toxizität

Ethanolextrakte aus Baldrianwurzel haben bei Nagetieren in akuten Tests und bei wiederholter Dosierung eine geringe Toxizität gezeigt (Zeitraum von 4-8 Wochen) [594]. Es liegen Daten über die Toxizität von Baldrian beim Menschen vor [594]. Barton et al. (2011) berichteten in der Baldrianpulvergruppe über eine gesteigerte Aktivität der Alkaline-Phosphatase nach CTCAE (p = 0.049) [592].

Konsultationsfassung

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Baldrian wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.3 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.

7.54	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**	[597], [598], [599], [600], [601], [602], [603], [604], [605], [606], [607], [608]	
	Konsens	

7.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **3**	[597], [598], [599], [600], [601], [602], [603], [604], [605], [606], [607], [608]	
	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 Empfehlung 7.54Empfehlung 7.55

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 [600], 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 [609]. 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) [610], [611]. 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 [610]. 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 [612]. 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 [613]. 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

Konsultationsfassung

[598]. 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 [614].

In der Netzwerkmetaanalyse, die im November 2015 für die britische NICE-Leitlinie „Menopause – Clinical Guideline, Methods, Evidence and Recommendations" (National Institute for Health and Care Excellence Guidelines) 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) [605], [606].

Im März 2018 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu CR herausgegeben [599]. 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 [600]. In den Prä-Post-Messungen ergaben sich keine Veränderungen. Zwischen Placebo und keine Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Luteinisierenden-/Follikelstimulierenden Hormon 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 [597]. Sie ist das Update einer Übersichtsarbeit von Huntley und Ernst (2003) [602], und teilweise überschneiden sich Studien mit denen der Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) [600]. Die Schlussfolgerungen decken sich. Veränderungen des Brustgewebes oder der Endometriumdicke wurden nicht festgestellt. In 14 Studien wurden Laborparameter erhoben. Innerhalb einer RCT war High-density Lipoprotein signifikant gestiegen und 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

Konsultationsfassung

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 [614]. 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) [597] und Fritz et al. (2014) [600] 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 [615].

Eine in vitro Studie von 2011 deutet darauf hin, dass CR möglicherweise mit Tamoxifen interagiert (Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4) [603]. 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 [616], [599]. 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 [617]. Eindeutige klinische Daten werden in der Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) [600] mit der großen deutschen Kohorte und retrospektiv erhobenen Daten zur Wirkung von CR + Tamoxifen berichtet [601]. 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 [604]. Fünf RCTs (zwei Überschneidungen mit Borelli und Ernst, 2008 [597]s.o.) mit N = 1020 Patientinnen in der Peri- und Postmenopause 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 ± 0,062 (p = 0.37) für Aspartat-Aminotransferase und 0.063 ± 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) [608]. 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

Konsultationsfassung

mittels eines leberspezifischen Algorithmus ergab keine Hinweise auf einen sicheren Kausalzusammenhang zwischen der CR-Einnahme und Hepatotoxizität. Die Monographie der European Medicines Agency (EMA) und die am Markt befindlichen zugelassenen CR-haltigen Arzneimittel weisen auf besondere Vorsicht bei Patientinnen mit bestehenden oder früheren Lebererkrankungen hin. Die Therapie sollte sofort beendet werden, wenn Symptome einer Leberschädigung auftreten. Unter Nebenwirkungen wird darauf hingewiesen, dass über Fälle von Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von CR berichtet wurde [618], [619].

Eine in vitro Studie untersuchte, ob CR der Östrogen mit dem Rezeptor-alpha (ERα) interagiert [607]. CR führte konzentrationsabhängig zu einer Downregulation von ERα 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 [613]. In drei Studien an CR behandelten, ER-α-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(7,12-Dimethylbenz[a]anthracen)-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. Reportergen-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 [620].

Bei der Anwendung von Präparaten zur Linderung von Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass Kombinationspräparate neben Traubensilberkerze weitere Inhaltsstoffe enthalten können. Dazu zählt beispielsweise Johanniskraut (z. B. in Remifemin® plus), das relevante Wechselwirkungen, unter anderem mit der endokrinen Therapie,

Konsultationsfassung

verursachen kann. Die Zusammensetzung entsprechender Präparate ist daher im Kontext möglicher Interaktionen von besonderer Bedeutung.

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Cimicifuga racemose wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.4 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.

7.56	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **3**	[621]	
	Starker Konsens	

7.57	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von topisch appliziertem *Boswellia serrata* Extrakt bei Patienten mit strahleninduzierter Dermatitis vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen *Boswellia serrata* in der Prophylaxe oder Behandlung einer Strahlentherapie-induzierten Dermatitis gegeben werden.	
Evidenzlevel **3**	[622]	
	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 [623]. 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 [624]. Der Hauptbestandteil dieser Harze ist Boswelliasäure, ein 5-Lipoxygenase-Hemmer mit entzündungshemmender und antiarthritischer Wirkung [625], [626], [627]. Boswelliasäure zeigte zytotoxische Eigenschaften [628], [629], [630], [631] und verhinderte die intestinale Tumorgenese in einem Mausmodell [632]. Andere Tierstudien deuten darauf hin, dass Boswellia die kognitive Beeinträchtigung und Insulinresistenz verbessern könnte [633]. Es hat sich gezeigt, dass das ätherische Öl von Boswellia antimikrobielle Aktivitäten hat [634]. Kleine Studien haben positive Wirkungen von Boswellia bei Bronchialasthma, Colitis ulcerosa, leichtem Reizdarmsyndrom und osteo-muskulären Schmerzen gezeigt [635], [636], [637], [638]. Ein angereicherter Extrakt aus Boswelliasäure wurde bei Patienten mit Osteoarthritis als nützlich eingestuft [639]. 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 [640], [621]. Eine Creme auf Boswelliabasis erwies sich bei Brustkrebspatientinnen bei der Prävention von Hautschäden durch Strahlentherapie als nützlich [622].

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 [641]. Obwohl Boswellia in vielen Eigenschaften ähnlich ist, sollte sie nicht mit Guggul oder Myrrhe verwechselt werden [624].

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 [626], [627] und der Cyclooxygenase-1 [642] erfolgt. Sie hemmt auch die Signalübertragung des nukleären Transkriptionsfaktors KappaB (NF-KappaB), wodurch die Produktion des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF-alpha), deutlich verringert wird [643]. Im Gegensatz zu anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) zeigte Boswelliasäure jedoch keine analgetische oder fiebersenkende Wirkung [644].

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 [629], [630], [631]. Ein Boswelliaextrakt induzierte Apoptose in einer Gebärmutterhals-krebs-Zelllinie durch Induktion von Stress im endoplasmatischen Retikulum [645]. 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 sowie die Senkung der Prostaglandin (PGE2)-Spiegel und ihrer nachgeschalteten Effektorproteine [646], [647].

Konsultationsfassung

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 (Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Spaltung [648]. Acetyl-Boswelliasäuren hemmten Topoisomerasen, indem sie mit der DNA um Bindungsstellen konkurrierten [649]. Acetyl-11-Keto-beta-Boswelliasäure hemmte das Wachstum des menschlichen Prostatatumors durch Hemmung der VEGFR2 (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-induzierten Angiogenese [650]. In vitro kann die antithrombozytäre Wirkung von Boswellia-Gummiharz-Extrakten auf die Hemmung der Gerinnungsfaktoren Xa und XIa zurückgeführt werden [651].

Im Allgemeinen ist Boswellia gut verträglich, toxische Wirkungen sind nicht beschrieben [624]. Weihrauch-Trockenextrakt liegt in Deutschland sowohl als Nahrungsergänzungsmittel, als auch als Arzneistoff vor [652].

Morbidität

Zwei RCTs wurden in die Recherche eingeschlossen [621], [622]. In einer deutschen RCT wurde die Wirkung von *Boswellia serrata* H15 Trockenextrakt auf Gehirnödeme bei Patienten mit Gehirntumor getestet [621]. In einer anderen RCT aus Italien wurde die Wirkung einer boswelliahaltigen Creme auf strahleninduzierte Hautreaktionen getestet [622].

Zerebrale Ödeme Empfehlung 7.56

In einer Pilotstudie (doppelblind, randomisiert) untersuchten Kirste et al. (2011) [621] die Wirksamkeit eines Boswellia serrata-Extraktes bei Patienten (n = 44), die eine Strahlentherapie zur Behandlung von primären Hirntumoren (Glioblastom) oder Gehirnmetastasen erhielten. Die Verumgruppe nahm während der Therapie täglich 3x4 Kapseln des Nahrungsergänzungsmittels H15 (4.200 mg nicht weiterspezifizierter Trockenextrakt/Tag) ein, die Placebogruppe Lactose-Kapseln. Die Boswelliahaltigen Kapseln waren zweischichtig, um den Weihrauchgeruch zu überdecken. Beide Gruppen erhielten bei Hirndrucksymptomen Dexamethason. Das mittels MRT gemessene Hirnödemvolumen nach Therapie wurde im Vergleich zum Ausgangswert bei 60% der Patienten der Boswelliagruppe und bei 26% der Patienten der Placebogruppe um >75% reduziert (Gruppenvergleich p=0.023). Es ergaben sich zudem Hinweise auf eine stärkere Reduktion des Tumorvolumens in der Boswellia-Gruppe (p=0.008). Bei den sekundären Endpunkten progressionsfreie Überlebenszeit, Lebensqualität, kognitive Funktion sowie beim Dexamethasonbedarf fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse müssen in größeren Studien validiert werden.

Strahleninduzierte Dermatitis Empfehlung 7.57

Togni et al. (2015) untersuchten die Wirksamkeit einer kommerziellen boswelliahaltigen Creme (Bosexil®, Boswellia serrata) bei Frauen (n = 114) mit strahleninduzierten Hautveränderungen [622]. 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

Konsultationsfassung

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 [624].

Es liegen keine Befunde zur Unbedenklichkeit bei Schwangeren und Stillenden vor [543].

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 [624]. Sowohl 11-Keto-beta-Boswelliasäure als auch 3-Acetyl-11-Keto-beta-Boswelliasäure modulierten die Aktivität von OATP1B3 in vitro [653]. 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 [654]. 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 [651]. Die klinische Bedeutung muss noch bestimmt werden.

Die European Medicines Agency - Committee on Herbal Medicinal Products 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 [621]. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wie Juckreiz, Brennen und epidermale Veränderungen bei topischer Applikation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Boswellia- und Placebobehandlung gezeigt werden [622].

Toxizität:

Es sind keine toxischen Ereignisse bei der Verwendung von Weihrauch (*Boswellia serrata*) beschrieben.

Konsultationsfassung

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Boswellia wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.5 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.

7.58	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[655]	
	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 Bundesgesundheitsamtesund 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 [656], [624].

Der Ginkgo biloba Extrakt EGb761 ist ein standardisiertes Präparat, das in Europa seit Ende der 70er-Jahre kommerziell erhältlich ist. EGb761 hat vasoregulatorische Eigenschaften [657], [658]. Eine verbesserte Durchblutung resultiert vor allem aus der Erhöhung der Erythrocytenflexibilität und damit Senkung der Blutviskosität [659], [660], [661].

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 [662]. Ginkgo biloba hemmt auch die katalytische Aktivität von CYP2B6 und somit die Bupropion-Hydroxylierung durch Cytochrom-P450 2B6 [663]. 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 [664].

Ginkgo biloba könnte über die Hemmung der Interleukin-6-Aktivierung eine Rolle bei der Verminderung der endothelialen Entzündung, induziert durch hohen Glukosegehalt, spielen [665]. Die wiederholte Einnahme von Ginkgo biloba führte zu einer gesteigerten Zellproliferation und Neuroblastendifferenzierung [666]. In Ginkgo-Extrakten vorhandene Flavonoide hemmten die Östrogenbiosynthese durch Aromatase-Hemmung, verminderten die CYP19-mRNA und induzierten eine Transkriptionsunterdrückung [667]. 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 Tumorgröße und die Expression von CYP19 [668].

Die chemopräventiven Eigenschaften von Bilobalid, einem Terpen-Trilacton, könnten auf Veränderungen der kryptalen Zellproliferation und der medikamenten-metabolisierenden Enzymaktivitäten zurückzuführen sein [669]. 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 [670]. 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 [671]. 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) [672] sowie behavioralen und psychologischen Symptomen der Demenz (Schweiz 2014) [673].

In vitro zeigen Ginkgoextrakte chemopräventive, krebsbekämpfende und zytotoxische Wirkungen. Obwohl sie zur Verbesserung des Gedächtnisses verwendet werden, zeigen einige klinische Studien einschließlich der großen Gingko Evaluation of Memory (GEM)-Studie, dass eine Supplementation mit Ginkgo die kognitive Leistung nicht verbessert sowie Alzheimer-Krankheit oder Demenz nicht verhindert [674], [675], [676], [677], [678]. 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 [678]. Bei

Konsultationsfassung

retrospektiver Anwendung eines adäquaten Tests zeigte sich ein Effekt, wenn man von letzterem ausgeht [679]. Die GEM-Studie war methodisch nicht geeignet, um Verbesserungen der kognitiven Leistung zu untersuchen [676]. 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 [677].

Positive Effekte bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen bzw. Demenz konnten in neueren Studien bestätigt werden [680], [681], [682], [683], [684], [685]. Ebenfalls klinisch belegt wurde eine Gleichwertigkeit mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil [686]. Uneinheitliche Befunde bezüglich kognitiver Verbesserungen bei Gesunden hängen von der Sensitivität der angewandten Tests ab [683], [687]. Die Reviews von Birks und Evans (2009) [688] sowie Butler et al. (2018) [689] sprechen zwar Gingko 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 [690], [691], 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 [675]. 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 [692]. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Ginkgo biloba möglicherweise keinen entscheidenden Vorteil bei der Behandlung des Tinnitus liefert [693], [694]. 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 [693].

Studien zur Verwendung von Ginkgo biloba bei Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und bei der Höhenkrankheit ergaben inhomogene Ergebnisse [624]. Vorläufige epidemiologische und biologische Daten deuten darauf hin, dass Ginkgo das Risiko für Eierstockkrebs verringern könnte [695]. Oral verabreichte Kapseln von Ginkgo-Exocarp-Polysacchariden reduzierten die Tumorfläche in einer kleinen Studie an Patienten mit Magenkrebs [670]. Eine injizierbare Form eines Ginkgoextraktes und 5-Fluoruracil, die Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom verabreicht wurde, zeigte einen Nutzen der Kombinations-Therapie [696]. 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-assoziierter, kognitiver Funktionsstörungen bei Brustkrebspatientinnen zeigte sich Ginkgo biloba unwirksam [655], [697]. Interessanterweise zeigten hohe Dosen eines nicht-monographiekonformen Ginkgoextrakts hepatokarzinogene Wirkungen in einem Mausmodell [698], [699]. 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

Konsultationsfassung

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 [624].

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 [700]. Weil der verwendete Extrakt nicht dem in Europa momographierten 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 [701]. 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 [702]. Ebenso wenig war bei gleichzeitiger Gabe mit Acetylsalicylsäure (ASS) eine Verstärkung der plättchenaggregationshemmenden Wirkung von ASS festzustellen [703].

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 [655], [704], [705]. 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 Empfehlung 7.58

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie testeten Barton et al. (2013) die Wirkung von Ginkgo Extrakt (GBE) auf den Rückgang der kognitiven Funktionen bei

Konsultationsfassung

Frauen (n = 166), die eine adjuvante Chemotherapie bei Brustkrebs erhielten [655]. 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 (Common Toxicity Criteria 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 [704]. Die Radiojodtherapie (131-I) wird in der Regel bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkrebs (DTC) durchgeführt. Obwohl 131-I im Allgemeinen als sicher gilt, sind genotoxische Schäden sowohl in vivo als auch in vitro beschrieben. Dazu gehören Mikronuklei 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 Mikronuklei in Lymphozyten nach 131-I-Therapie bei DTC zu untersuchen. Dreiundzwanzig Patienten (Medianalter 42 Jahre, Bereich 18-73 J.) mit DTC, die eine 131-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-I-Therapie wurden in verschiedenen Abständen (von der Baseline bis 90 Tage danach) Blutproben entnommen. Die Häufigkeit von Mikronuklei in Blutlymphozyten und die CFs im Plasma wurden bestimmt. Die Mikronuklei in Blutlymphozyten stiegen nach 131-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-I-Behandlung mit GBE behandelt wurden, kein signifikanter Anstieg des Mikronuklei-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 Mikronuklei 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.

Konsultationsfassung

Cisplatinbedingte Ototoxizität

Aufgrund der vorliegenden Datenlage konnte keine Empfehlung formuliert werden. Der Einsatz von Ginkgo zur Prävention von cispplatinbedingter 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 [705]. Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe eines Tests zur Ableitung distorsiv produzierter otoakustischer Emissionen 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/m2). 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 Cisplatin-Dosis (genau: cis-Diammindichloroplatin(II)) 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 Kilohertz ($p = 0.03$). 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 [701].

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 vinpocetinhaltigen

Konsultationsfassung

Naturprodukts sowie ein Fall einer akuten hämolytischen Anämie bei einem Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, der zur Demenz-Prophylaxe eine Ginkgo biloba Injektion erhielt; die Symptome lösten sich nach intravenöser Flüssigkeitssubstitution und Absetzen der Ginkgo biloba Injektion auf [624].

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 [704], [705]. Auch wurde die Antitumoraktivität von Cisplatin laut Patientenakte nicht beeinflusst [705]. 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) [655].

Wechselwirkungen sind in Bezug auf Cytochrom-P450-Substrate, P-Glykoprotein-Substrate, UGT-Substrate (Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase) und MATE1-Substrate untersucht worden [699]. 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 [664], [706]. 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 Cyclpphosphamid stehen, während der Einnahme von Gingko überwacht werden sollten [699].

In einem Fallbericht wurde über eine Verringerung des Plasmaspiegels von Efavirenz berichtet [707]. 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 [708]. 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 [709]. 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 [702], [703].

Ginkgo kann laut einer nicht-kontrollierten Studie die Insulinsekretion verändern und den Blutzuckerspiegel beeinflussen [710]. Ginkgo-Extrakt war bei einem an Alzheimer-Krankheit erkrankten Patienten, der mit Trazodon behandelt wurde, mit einem Koma assoziiert. Der Zusammenhang ist fragwürdig.

Konsultationsfassung

Toxizität:

Eine Toxizität oder Überdosierung von Ginkgo biloba ist nicht beschrieben [701]. 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 [655].

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Ginkgo wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.6 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.

7.59	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[711], [712], [713]	
	Starker Konsens	

7.60	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen Daten aus 2 MAs (über 4 und 6 RCTs), sowie einer Netzwerk-MA (5 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.	
Evidenzlevel **1**	[714], [715], [716]	
	Starker Konsens	

7.61	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen Daten aus einer MA über 4 RCTs und zusätzlichen 2 RCTs zur Wirksamkeit von Ginseng auf die Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Ginseng kann bei diesen Patienten zur Verbesserung der Lebensqualität erwogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[715], [717], [718]	
	Starker Konsens	

Ginseng gehört zur Familie der Efeugewächse (Araliaceae). Medizinisch genutzt werden v. a. zwei Arten: der asiatische Ginseng (Panax ginseng) und der amerikanische Ginseng (Panax quinquefolius). Die Forschung konzentriert sich überwiegend auf Panax ginseng der auch in Deutschland angebaut wird. Als Arznei verwendet wird die zylinderförmige Wurzel (Ginseng Radix). Zusätzlich sind auch Zubereitungen aus amerikanischem Ginseng (Panax quinquefolium) kommerziell erhältlich. Die Übertragbarkeit der Beobachtungen mit amerikanischem Ginseng auf den echten Ginseng (Panax ginseng) ist nicht abschließend geklärt.

Ginseng wird in Deutschland in Nahrungsergänzung und Arzneimittel in Pulverform und als Trocken- oder Flüssig-Extrakt angeboten. 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 [719]. 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. Eine Dosierungsempfehlung kann aufgrund der verschiedenen Präparate nicht ausgesprochen werden.

Roter und weißer Ginseng bezeichnen keine unterschiedlichen Arten, sondern verschiedene Verarbeitungsformen. Weißer Ginseng wird meist direkt getrocknet, roter Ginseng durch Dämpfen haltbar gemacht. Roter Ginseng findet häufiger Verwendung in Arzneimitteln und gilt traditionell als wirksamer. Allerdings enthalten Extrakte aus weißem Ginseng etwa doppelt so viele Ginsenoside, was darauf hinweist, dass die Wirkung nicht ausschließlich auf diese Substanzen zurückzuführen ist. Weitere Erläuterungen zur Substanzzusammensetzung finden Sie am Ende dieses Kapitels.

In der Aktualisierung (2018 bis Januar 2025) wurden 3 SRs, sowie 1 RCT gefunden. Diese befassten sich mit Chemotherapie-assoziierter Fatigue [715], [720], [716] oder OP-bedingter menopausale Beschwerden und Mortalitätsparameter [713].

Mortalität Empfehlung 7.59

Ob die zusätzliche Einnahme von Ginseng zu einer Veränderung der Mortalität führen kann, wurde in drei RCTs aus Korea mit hohem Biasrisiko untersucht [713], [711], [712].

In der Studie von Kim et al. [711] nahmen 34 Frauen mit Ovarialkarzinom während ihrer Platin-Taxan Chemotherapie über drei Monate täglich 3000 mg pulverisierten Roten Ginseng oder ein Placebo ein. 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. [712] 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. 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 ± 13.1 vs. 33.5 ± 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.

In der Studie von Chung et al. [713] wurden Pre-menopausale Frauen mit gynäkologischen Krebs eingeschlossen, die sich einer OP unterzogen (mind. beidseitige Salpingo-Oophorektomie). Die Interventionsgruppe erhielt 3g Ginseng pro Tag und die Vergleichsgruppe ein Placebo (12 Wochen). Innerhalb der Studienlaufzeit gab es in der Ginsenggruppe Rezidive in 3 Personen und der Placebogruppe 2 (alle Ovarialkarzinom), es zeigte sich kein sign. Unterschied der Kaplan-Meier Kurven ($p=0.129$). In beiden Gruppen verstarb je 1 Person (alle Ovarialkarzinom), es zeigte sich kein sign. Unterschied der Kaplan-Meier Kurven ($p=0.351$).

Konsultationsfassung

Morbidität

Fatigue Empfehlung 7.60

Die Wirkung von Ginseng auf Krebsassoziierte Fatigue wurde in 3 systematischen Reviews erfasst [715], [720], [716]. Die eingeschlossenen Studien überschneiden sich zum großen Teil.

Im systematischen Review von Luo et al. [715] wurden 7 RCTs eingeschlossen [711], [721], [722], [723], [718], [724], [714], wovon 6 RCTs CRF erhoben. Alle Studien verwendeten Ginseng Kapseln in verschiedenen Dosierungen (100-2000mg täglich; 30 Tage-16 Wochen) und schlossen eine Placebo Gruppe ein. Vier Studien wurden in die Meta-Analyse zu CRF einbezogen [711], [722], [723], [714]. Die Reduktion der CRF in den Ginseng-Gruppen war signifikant größer als in den Placebo-Gruppen (SMD, −0,21; 95 %-KI, −0,42 bis 0,00; I2, 17%). In den zwei weiteren Einzelstudien fanden Barton et al.2010 einen Trend zu stärkeren positiven Effekten bei höherer Ginseng-Dosis und Kim et al. 2020 berichteten, dass weibliche Patienten, Patienten über 60 Jahre oder solche mit hoher Therapietreue nach der Intervention stärkere Effekte zeigten.

Im systematischen Review von Yennurajalingam et al. [720] wurden 32 Studien eingeschlossen, wovon 6 Studien einen Einzelvergleich von Ginseng und Placebo oder Usual Care beinhalteten [711], [722], [723], [718], [714], [725]. Alle Studien verwendeten verschiedene Dosierungen (800mg – 3000mg täglich; 4 – 16 Wochen). In der Meta-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (SMD -0.47 (KI -1.10, 0.17), p=0.15; I2: 94%) im Vergleich zu Placebo/ Usual Care.

In der Netzwerk-Metaanalyse von Li et al. [716] wurden 5 Studien eingeschlossen[711], [721], [722], [723], [718], die Ginseng gegen Placebo verglichen. Alle Studien nutzen verschiedene Dosierungen (1000mg bis 3000mg; 4 bis 16 Wochen). Für den Effekt nach 8 und 12 Wochen zeigte sich ein Vorteil der Ginseng Gruppe gegenüber Placebo (SMD 0.32 (95% KI: 0.17–0.46, p<0.0001; I2: 4%). Die Reihenfolge der Stärke der Effektivität der Ginsengarten wurde wie folgt aufgestellt: Amerikanischer Ginseng, Roter Ginseng (nicht sign. verschieden: SMD 0.07 (−0.22, 0.35)) und Placebo. In der dazugehörigen Darstellung wird Insomnie als Endpunkt betitelt. Die Publikation verglich zudem Ginseng gegen Methylphenidat. Die Netzwerk-Metaanalyse zeigte in der Stäke der Effektivität folgende Reihenfolge: Ginseng, Methylphenidat, Placebo; dabei ist Ginseng sign. besser als Methylphenidat (SMD =0.23, 95% KI: 0.01–0.45). In der dazugehörigen Darstellung wird Fatigue Reduktion als Endpunkt betitelt. Methylphenidat wird nur in Einzelfällen bei Fatigue eingesetzt wird, es gibt keine allgemeine Empfehlung und es hat keine Zulassung für diese Indikation.

Insgesamt zeigt sich somit ein gemischtes Bild für die Wirkung auf CRF. Jede Arbeit hat zudem methodische Mängel, wie unvollständige Angaben zu den Primärstudien (fehlende Angabe von Alter, Geschlecht oder aktueller Krebstherapie) [720], [716], fehlende Angabe zu Drop-out/ Attrition, keine Angabe der Interessenskonflikte der Primärstudien [715], [720], [716] oder eine Vermischung der Kontrollgruppen (Placebo und Usual Care) [720].

Lebensqualität Empfehlung 7.61

Zur Fragestellung einer möglichen Verbesserung einer krebsbedingten Einschränkung der Lebensqualität liegt ein RCT [717], sowie ein systematisches Review mit MA [715] vor.

Konsultationsfassung

Die Berichterstattung der Methodik der Studie von Kim et al. [717] 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.

Im systematischen Review von Luo et al. [715] wurden 7 RCTs eingeschlossen, wovon 5 QoL erfassten [711], [721], [722], [718], [714]. Vier von 5 Studien wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen [711], [721], [714]. Im Vergleich zu den Placebo-Gruppen zeigten sich signifikante Verbesserungen im körperlichen Wohlbefinden (SMD, 0,25; 95 %-KI, 0,09–0,41; I2, 0%) und im emotionalen Wohlbefinden (SMD, 0,20; 95 %-KI, 0,01–0,40; I2, 26%). Keine Unterschiede fanden sich für Vitalität, Linderung von Übelkeit, Dyspnoe, psychisches Wohlbefinden, soziale Aktivität, Schlaf, Schläfrigkeit. In Kim et al. [718] zeigte sich in der PP-Analyse nach 8 Wochen eine Verbesserung des FACIT-F-Outcome-Index; und die Perceived Stress Scale war nach 16 Wochen Ginseng-Einnahme signifikant reduziert. Für Ängstlichkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (MD, -0.97; 95% KI, -2.12 bis 0.18) in 2 Studien [711], [714]. Für Depressivität zeigte sich in 2 Studien eine signifikante Verringerung in der Ginseng-Gruppe (BDI) [724] oder keine sign. Reduktion (HADS) [714].

Menopausale Beschwerden (post-OP)

In der Studie von Chung et al. [713] wurden Pre-menopausale Frauen mit gynäkologischen Krebs eingeschlossen, die sich einer OP unterzogen (mind. beidseitige Salpingo-Oophorektomie). Die Interventionsgruppe erhielt 3g Ginseng pro Tag und die Vergleichsgruppe ein Placebo. Nach 12 Wochen zeigte sich im MRS eine signifikante Reduzierung in beiden Gruppen (Ginseng: 15.75±6.48 zu 9.08±5.68; p=0.001; Placebo: 17.33±7.01 zu 11.00±4.71; p=0.001), ohne sign. Unterschied zwischen den Gruppen (p=0.661). Es zeigten sich zudem signifikante Reduktionen auf einigen Subskalen innerhalb der Gruppen („Depressive mood“, „Irritability“, „Anxiety“, „Sleep disturbances“), sowie eine höhere Reduktion in „sexual complaints“ in der Ginsengruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

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 Tumortherapien untersuchten.

Fünf RCTs befassen sich mit der Frage, ob Ginseng Einfluss auf Brustkrebszellen und deren Östrogenrezeptor hat [726], [727], [728], [729], [730]. 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 [729].

Konsultationsfassung

In einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit von Goey et al. (2013) sind acht in vitro und drei humanpharmakologische Studien zu CYP3A4-vermittelten Wechselwirkungen aufgeführt [731]. 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 [732]. Die zweite Studie mit alkoholextrahiertem Amerikanischem Ginseng zeigte keine signifikanten Ergebnisse [733].

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 [719]. 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), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt. Die Aktualisierung ab 2018 wurde von den Wissenschaftler des Universitätsklinikums in Jena unter der Leitung von Prof. Büntzel (DGK vertreten durch die AG PRIO) durchgeführt.

Substanzerläuterung:

Die Ginsengwurzel enthält 2−3 % Triterpensaponine, zu denen die Ginsenoside zählen. Die Angaben für die Anzahl bekannter Ginsenosidverbindungen variieren

Konsultationsfassung

stark [734], [735], [736], [737]. 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-kanzerogene Wirkung.

Die Klassifizierung der Ginsenoside kann - basierend auf der chemischen Struktur der Aglykone - in drei Gruppen vorgenommen werden: 1) Die Protopanaxadiol-Gruppe oder Diole, z.B. Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3 und Rh2; 2) die Protopanaxatriol-Gruppe oder Triole, z.B. Re, Rf, Rg1, Rg2 und Rh1; 3) die Oleanan-Gruppe, hierzu zählt nur Ro [738].

Der Ginsenosidgehalt in Ginsengwurzelpräparaten variiert im Allgemeinen zwischen 1,9 und 8,1 % [738]. Diese Variation ist neben dem Wachstums-/Ernteort, der Erntezeit und dem Alter der Pflanze [735] 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 [738].

Roter und weißer Ginseng bezeichnen keine unterschiedlichen Arten, sondern verschiedene Verarbeitungsformen. Weißer Ginseng wird meist direkt getrocknet, roter Ginseng durch Dämpfen haltbar gemacht. Roter Ginseng findet häufiger Verwendung in Arzneimitteln und gilt traditionell als wirksamer. Allerdings enthalten Extrakte aus weißem Ginseng etwa doppelt so viele Ginsenoside, was darauf hinweist, dass die Wirkung nicht ausschließlich auf diese Substanzen zurückzuführen ist.

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

Konsultationsfassung

(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 [719]. Eine Dosierungsempfehlung kann aufgrund der verschiedenen Präparate nicht ausgesprochen werden.

7.18.7 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.

7.62	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[739]	
	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* [740].

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 [741]. Die Fettsäurekomponente macht 95% des Kernöls aus [742]. Der Saft enthält Polyphenole, hauptsächlich Anthocyanidine und Tannine (unter anderem Ellagsäure, Punicalagin und Punicalin) sowie Mineralien [742], [743], [744], [745]. Er enthält außerdem Ascorbinsäure (Vitamin C), Zitronensäure, Oxalsäure und Weinsäure [742]

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 [652]. Die Fruchtschale enthält vor allem Tannine [746] sowie erhebliche Mengen Phenolverbindungen wie etwa Flavonoide [742]. 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 [652]. 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 [747], [748]. Punicalagin, ein Ellagitannin, ist das am häufigsten vorkommende Polyphenol, das für > 50% der antioxidativen Aktivität verantwortlich ist [747], [748]. Der höchste Anteil der Antioxidantien wird der Schale des Granatapfels zugesprochen [749], [750]. Bei Granatapfelprodukten gibt es jedoch beträchtliche Unterschiede bezüglich Qualität und Gehalt an wirksamen Polyphenolen [751].

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 [624].

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 [752]. In Prostatakrebszellen induzierte Granatapfelextrakt eine Apoptose und beeinträchtigte die Metastasierung, ebenfalls durch Herunterregulieren von MMP2/MMP9 zusammen mit einem hochregulierenden Gewebeinhibitor der Metalloproteinase TIMP2 (tissue inhibitor of metalloproteinases) [753]. Die Prävention der chemisch induzierten Mammakarzinogenese durch einen Granatapfelextrakt beinhaltete vermutlich entzündungshemmende Mechanismen wie die differenzielle Regulierung des nuclear factor-κB (NF-κB)- und des nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Signals [754]. Granatapfelextrakt unterdrückte die Eigenschaften von Brustkrebs-Stammzellen, indem er die epithelial-mesenchymale Transition und damit den Übergang von Epithelzellen in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften hemmte [755]. Granatapfelextrakt kann die Aromataseaktivität hemmen und die endogene Östrogensynthese vermindern [756].

In präklinischen Studien unterdrückte Granatapfelsaft die Entzündungszellsignale [747], hemmte das Wachstum des Prostatatumors und senkte den PSA-Wert im Serum [757], [758]. Granatapfelsaft war ebenfalls in der Lage, die Aromataseaktivität, die endogene Östrogenbiosynthese und die Proliferation von Brustkrebszellen zu hemmen [756].

Es wurden antiöstrogene Wirkungen [759] sowie mögliche Wirkungen in Hinblick auf die Sensibilisierung von Zellen auf das Tumormedikament Tamoxifen beschrieben [760].

Die östrogene Aktivität führte zu einem Interesse bezüglich eines potenziellen Nutzens bei klimakterischen Symptomen [761], [762]. 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 17beta-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 [759].

Konsultationsfassung

Verschiedene klinische Studien zeigten einen Benefit des Verzehrs von Granatapfelsaft bei Patienten mit Karotisstenose [763], Bluthochdruck [764], Hyperlipidämie [765], leichter bis mittelschwerer erektiler Dysfunktion [766] sowie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [767], nicht jedoch bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [768]. Eine systematische Überprüfung ergab, dass die Evidenz der Wirkung einer Granatapfel-Supplementierung zur Blutdruckkontrolle begrenzt ist [769].

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 [770]. 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 [748]. Eine Teilmengenanalyse deutet darauf hin, dass diejenigen mit dem AA-Genotyp der Mangan-Superoxiddismutase (MnSOD) von der Einnahme des Granatapfelextraktes profitieren könnten [771]. 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-Erhöhungsraten [772]. Eine begleitende Intervention mit Granatapfelsaft bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs führte jedoch nicht zu signifikanten PSA-Reduktionen im Vergleich zu einem Placebo [773].

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 [774], jedoch gab es keinen allgemeinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Granatapfelsaft und hormonellen Biomarkern für das Brustkrebsrisiko allgemein [775]. In einer weiteren Studie an postmenopausalen Frauen reduzierte die Einnahme von Granatapfelkernöl die Hitzewallungen nicht [761].

Granatapfelextrakt beeinflusste Veränderungen in der Genexpression im Dickdarmgewebe von Kolorektalpatientinnen [776]. 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 [777]. 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 [778]. Solche Wirkungen könnten jedoch auf Metaboliten der Kolon-Mikroflora und nicht auf die im Saft vorhandenen Polyphenole zurückzuführen sein [779]. 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 [777].

Ein Granatapfelsamenextrakt milderte in Tierversuchen die durch Cisplatin, ein Zytostatikum zur Hemmung der Zellteilung und Zellwachstum mit den Hauptindikationen

Konsultationsfassung

Hoden-, Ovarial-, Bronchial-, Harnblasen- und Zervixkarzinom, Plattenepithelkarzinome an Kopf und Hals sowie das Chorionkarzinom, induzierte Hepatotoxizität [780].

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 [781], [782], [783], haben Studien am Menschen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen gezeigt [784], [785], [786], [787]. 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 [624].

In einer Studie von Deng et al. (2017) zeigte der Extrakt aus der Granatapfelschale (PoPx) wachstumshemmende Effekte auf Prostatakrebszellen [753]. 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 [757].

In einer Studie von Malik et al. (2005) in der menschliche Prostatakrebszellen verwendet wurden um die antiproliferativen und proapoptotischen 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/Zelllebensfähigkeit und Induktion von Apoptose führte [758].

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) [748]. 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-Stickoxidspiegel. 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 Serumstickstoffoxids ($p = 0,0085$) 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

Konsultationsfassung

lokalisiertem Prostatakrebs, von denen 60% nach früheren Interventionen mit primärer aktiver Überwachung (AS) und 40% mit wachsamer Wartezeit (WW) behandelt wurden, randomisiert (2:1) [772]. 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 mediane 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 [788]. 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 Empfehlung 7.62

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 [739], [771]. 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 [771].

Konsultationsfassung

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 [739]. 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 [739]. 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 Interessenkonflikt bestehe.

In einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studie von Pantuck et al. (2015) wurden die Auswirkungen von Granatapfelflüssigextrakt sowie Granatapfelsaft auf die PSA-Werte im Serum von Probanden mit steigenden PSA-Werten nach einer Primärtherapie bei Prostatakrebs untersucht [771]. 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

Konsultationsfassung

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 [789], [772]. 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 [748]. In einer Studie mit Prostatakrebspatienten traten nur wenige damit zusammenhängende unerwünschte Ereignisse auf, darunter leichte bis mäßige Übelkeit, Verstopfung und verminderter Appetit [771]. Bei einigen Patienten kam es bei höheren Dosen zu Durchfall [739].

Diabetiker sollten wegen des Zuckergehalts des Granatapfels vorsichtig bei dem Verzehr sein [624].

Mögliche Wechselwirkungen von Granatapfel mit anderen Medikamenten und Substraten wurden bezüglich Cytochrom P4503A und CYP 2C9 sowie in Bezug auf Warfarin und Metformin untersucht [624].

Obwohl Studien an Ratten vermuten lassen, dass Granatapfelsaft die Aktivität von Cytochrom P450 3A (CYP3A) ähnlich wie Grapefruitsaft hemmen kann [777], [783], zeigten Studien an Menschen keine klinisch relevante Hemmung [784], [786], [787]. Eine Studie an Ratten zeigte, dass Granatapfelsaft die CYP2C9-Aktivität hemmte und die Tolbutamid-Bioverfügbarkeit erhöhte [782], aber Granatapfelsaft/-extrakt hatte keinen Einfluss auf die CYP2C9-Aktivität beim Menschen [785]. Gemäß einem Fallbericht kann Granatapfelsaft mit Warfarin interagieren [790]. In einem Rattenmodell reduzierte die Verabreichung von Granatapfelsaft die Wirksamkeit von Metformin [791], die klinische Relevanz beim Menschen muss noch bestimmt werden [624].

In der RCT von Paller et al. (2013) traten bei insgesamt 18 Patienten arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse auf, von denen 12 gastrointestinal waren [739]. Durchfall des Grades ≤ 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-1 anzusteigen, nicht jedoch in der 1-POMx-Gruppe. Die Veränderungen bei Estradiol reichten von -37,45 bis

Konsultationsfassung

+38,43 pg ml-1 in der 1-POMx-Gruppe und von -25,84 bis +30,41 pg ml-1 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-1 in der 3-POMx-Gruppe und 42,8-49,2 nmol l-1 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 [771]. 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 [652].

Granatapfelsaft kann das Risiko einer Rhabdomyolyse bei Patienten unter Statintherapie erhöhen [762].

In dem RCT von Paller et al. (2013) zeigten die Patienten keine Anzeichen klinischer Toxizität in dem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten [739]. 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 [771].

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Granatapfel wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

Konsultationsfassung

7.18.8 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.

7.63	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **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.	
Evidenzlevel **2**	[792], [793], [794], [795]	
	Konsens	

Guarana (*Paullinia cupana*; engl. guarana) gehört zu den Seifenbaumgewächsen und ist im Amazonasbecken beheimatet [624]. Zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln werden die Samen getrocknet und anschließend pulverisiert [796]. 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 %) [797]. 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 [624], [798]. 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 [624].

Traditionell wird Guarana Samen zur Appetitreduktion, zur Stimulation des zentralen Nervensystems, zur Reduktion von Fatigue und zur Steigerung der sexuellen Leistungsfähigkeit angewendet [624], [798]. Laut der ESCOP-Monografie (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) der Scientifiv Foundation of Herbal Medicinal Products gilt der Samen der Guaranapflanze 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 [796].

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

Konsultationsfassung

pädiatrischen Fällen nach Guarana Missbrauch wurden Erbrechen, Agitation, unregelmäßige Herzschläge, hoher Blutdruck und Übelkeit berichtet [624]. Nach dem Konsum guaranahaltiger Energy Drinks kam es vereinzelt zu kardialer und zentralnervöser Symptomatik wie ventrikulären Extrasystolen, Tachykardie und Krampfanfall [624]. Als kritisch unter den Inhaltsstoffen werden Coffein und Saponine angesehen, als Richtwert für die pharmakologische Wirkung werden 1−3 g Droge/ Tag angegeben [652]. Der Samen der Guaranapflanze liegt in Deutschland sowohl als Nahrungsergänzungsmittel mit einer empfohlenen Mengenbegrenzung als auch als Arzneistoff vor [652]. 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 [799]. Kontraindikationen für die Einnahme von Guaranapräparaten 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 [624]. 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 [796].

Lebensqualität/Fatigue Empfehlung 7.63

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 [792], [794], [795], [800].

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 [800]. 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

Konsultationsfassung

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 [792]. 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 [794]. 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 [795]. 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 *Functional Assessment of Cancer Therapy – Head and Neck*, E-ORTC-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 *Functional Assessment of Cancer Therapy – Head and Neck35-Fragebogen* zeigte die Guarana-Gruppe nach dem ersten Zyklus der Chemo-Radiotherapie eine Verbesserung in Bezug auf

Konsultationsfassung

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 [795].

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 [624]. 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 [796]. Nicht empfohlen werden Guarana-Produkte für Menschen mit Bluthochdruck und chronischen Kopfschmerzen sowie für Kinder, Schwangere und in der Stillzeit [799].

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 [794].

In der Studie von Martins et al. (2017) zeigten sich in der Verum- und Placebogruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen von Guarana [795].

Toxizität

Zu den Vergiftungserscheinungen bei höheren Dosen zählen Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen, Schlafschwierigkeiten, Unruhe, Erbrechen, Durchfall sowie starke Diurese [799], [624]. In pädiatrischen Fällen nach Guarana Missbrauch wurden Erbrechen, Agitation, unregelmäßige Herzschläge, hoher Blutdruck und Übelkeit berichtet [624]. Nach dem Konsum eines guaranahaltigen Energy Drinks klagten zwei Frauen über Tachykardie und eine 25-jährige Frau mit bekanntem Mitralklappenprolaps über

Konsultationsfassung

ventrikuläre Extrasystolen. Vier gesunde junge Erwachsene erlitten zudem einen Krampfanfall nach dem Konsum von Energy-Drinks, die unter anderem Guarana enthielten [799], [624].

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 [792], [795], [793]. Nur in einer RCT wurden Toxizitäten Grad 3, darunter Depression (n = 1) und Schwindel (n = 1), in der Verumgruppe beobachtet [794].

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Guarana wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.9 „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.

7.64	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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 und Verbesserung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten gegeben werden.	
Evidenzlevel **3**	[801], [802], [803]	
	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, Polysaccharide und Blazeispirol A (hergestellt durch ABM-Fermentation) wird eine krebshemmende und immunmodulierende Wirkungen postuliert [624]. ABM zeigt in vitro eine Östrogen-ähnliche Wirkungen, so dass die Verwendung für hormonabhängige Krebsarten nicht empfohlen wird [624].

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 [624]. 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 [804].

Hericium erinaceus

Igelstachelbart (*Hericium erinaceus*), auch als Affenkopfpilz oder Löwenmähne bekannt, wird seit Jahrzehnten in der Traditionellen Chinesischen Medizin genutzt [805]. Der Pilz enthält mehr als 80 verschiedene bioaktive Metabolite, wie beispielsweise Terpenoid, Polyketid, Sterin und Phenol. Der Anteil der Polysaccharide in *Hericium 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 [806]. In einem Nagetiermodell reduzierten 40 mg Echanolic Extrakt von Hericium 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 [805]. Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien geben Hinweise darauf, dass die Einnahme von *Hericium einaceus* zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion (orale Einnahme des pudrigen Extraktes über einen Zeitraum von 12 Wochen, viermal täglich 0,8 g) [807], zu einer Reduktion von Depressivität und Angst (Einnahme von 4 HE-Keksen à 0,5 g täglich über einen Zeitraum von vier Wochen) [808], sowie zu einer Verbesserung der milden kognitiven Beeinträchtigung (Einnahme von 4 Tabletten à 250 g pudrigem HE über einen Zeitraum von 16 Wochen) [809] 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

Konsultationsfassung

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 [624].

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 [810]. Diesem Pilz werden traditionell anti-tumorale Aktivitäten, anti-inflammatorische und immunmodulierende Effekte, Reduktion der Hepatitis B Virusreplikation, antioxidative Aktivitäten, hepatisch-protektive Aktivitäten, neuroprotektive 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 [811].

Mortalität und Lebensqualität Empfehlung 7.64

In einer RCT wurde die Wirkung von einem Pilzextrakt *Agaricus blazei* Murill auf die Abwehrsystemaktivität untersucht [803]. In zwei weiteren eingeschlossenen RCTs wurde die Wirkung verschiedener medizinischer Pilzarten auf die Überlebensrate untersucht [802], [801].

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

Konsultationsfassung

die Lebensqualität [803]. 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-assoziierter Nebeneffekte wie Appetit, Alopezie, Emotionale Stabilität, allgemeine Schwäche. Über unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet [803].

In einer doppelblinden RCT haben Tangen et al. (2015) ein japanisches, kommerzielles Produkt (AndoSan) getestet, welches aus drei „Heilpilz"-arten besteht [802]. 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 [802]. Es wurden keine Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignisse erfasst.

Tsai et al. (2016) testeten die Wirkung eines Pilzextraktes Antrodia cinnamomea bei einer kleinen Stichprobe von Patienten (n = 37) mit fortgeschrittenem oder wiederkehrendem Adenokarzinom [801]. Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die Interventionsgruppe (n = 17) nahm zweimal täglich für 30 Tage ab der ersten Chemotherapiedosis Antrodia cinnamomea 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 [802], [801]. Beide RCTs konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachwiesen [802], [801]. 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 [812]. 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 [813]. 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 [804]. Daher kann Maitake die Wirkung von blutzuckersenkenden Medikamenten verstärken. Zudem ist es bei der Einnahme von Warfarin (Vitamin-K-Antagonist zur Antikoagulation) kontraindiziert [624]. Bei Maitake kann ein Anstieg der weißen Blutkörperchen auf eine allergische Reaktion hinweisen [624]. Zu den berichteten Nebenwirkungen von *Agaricus blazei Murill* (ABM) gehören Cheilitis

Konsultationsfassung

und Leberfunktionsstörungen [624]. ABM hemmt die Wirkung von CYP3A4 und kann daher Wechselwirkungen mit Medikamenten verursachen, welche von diesem Enzym metabolisiert werden [624]. 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 [624].

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 [801].

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 [801]. 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

Die Evidenzaufarbeitung zu "Heilpilze" wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.10 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.

7.65	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[814]	
	Starker Konsens	

Konsultationsfassung

7.66	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **1**	[815], [816], [817], [814], [818], [819], [820], [821], [822], [823], [824], [825], [826], [827]	
	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 [828].

Ingwer ist in Pulverform als Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel erhältlich. Im Gegensatz zu Nahrungsergänzungsmitteln unterliegen Arzneimittel strengen Auflagen einer standardisierten Produktion. In klinischen Studien vorwiegend untersucht wurde die pulverisierte getrocknete Droge. Drogen-Extrakt-Verhältnisse finden sich nur in einigen der klinischen Studien, nicht aber bei den auf dem Markt befindlichen Angeboten. Ingwerwurzelpulver ist in zahlreichen europäischen Ländern als Medikament der Kategorie „medizinisch allgemein anerkannt“ („well-established use“) gegen Reiseübelkeit zugelassen oder auf der Basis der traditionellen Verwendung („traditional use“) gegen leichte gastrointestinale Beschwerden registriert [829], [828], [830].

In allen Studien wurden den Patienten standardmäßig Antiemetika gegeben (Ondansetron, Dexamethason, Metoclopramid etc.). In 5 Einzelstudien [817], [819], [827], [822], [818], sowie in einer Studie [831] aus SRs ([815], [816]) 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 [825], [826], [827]. 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.

Konsultationsfassung

Mortalität Empfehlung 7.65

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 [814]. Studienteilnehmerinnen erhielten nach der Durchführung einer zytoreduktiven Chirurgie und parallel zu einer platin-basierten 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 „Cancer-Antigen 125“, 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 weißt die Studie ein hohes Biasrisiko auf. In der Publikation der Studie waren keine Zielparameter definiert.

Morbidität: CINV Empfehlung 7.66

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

Konsultationsfassung

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) [815] mit fünf RCTs und eine systematische Übersichtsarbeit von Marx et al. (2013) [816] 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 [815].

Marx et al. (2013) [816] 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) [815] und Marx et al. (2013) [816] 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 eingenommen 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 Ingwer-Tagesdosis (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-HT3 und Substanz P-Rezeptoren binden können (s.u.).

Nach 2012 wurden neun weitere RCTs veröffentlicht, in denen Ingwer (+ Antiemetika) gegen Placebo oder Treatment as Usaul (TAU) getestet wurde. 2 RCTs stammen aus Europa bzw. Australien: Bossi et al. (2017) [820], Marx et al. (2017) [822]; zwei aus Thailand: Thamlikitkul et al. (2017) [824], Konmun et al. (2017) [821]; ein RCT wurde in der Türkei durchgeführt: Arslan und Ozdemir (2015) [819] und 4 RCTs im Iran: Shokri et al. (2016) [814], Sanaati et al. (2016) [818], Ansari et al. (2016) [817], Raei et al. (2013) [823]. Nur zwei der Studien haben ein geringeres Biasrisiko (Marx et al., 2017 [822] bzw. Thamlikitkul et al., 2017 [824]). Die restlichen 7 RCTs weisen erhebliche methodische Mängel und Unklarheiten auf.

Konsultationsfassung

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 [822]. 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) [822], Bossi et al. (2017) [820] und Konmun et al. (2017) [821]. Ingwer wurde in allen Studien in Kapseln verabreicht, bei Konmun et al. (2017) [821] 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) [824], Sanaati et al. (2016) [818], Ansari et al. (2016) [817]und Arslan und Ozdemir (2015) [819]. Eine weitere Studie beschreibt die Anwendung von Ingwer bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom: Shokri et al. (2016) [814]. 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.

Konsultationsfassung

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) [822], Thamlikitkul et al. (2017) [824], Shokri et al. (2016) [814], Bossi et al. (2017) [820]und Ansari et al. (2016) [817]. 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) [821], Sanaati et al. (2016) [818], Arslan und Ozdemir (2015) [819], Raei et al. (2013) [823], Bossi et al. (2017) [820] und Ansari et al. (2016) [817]. 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 6-Gingerol (20 mg/Tag in Form eines standardisierten Ingwerextrakts) + Antiemetika drei Tage vor Chemotherapiebeginn bis zum Ende der Chemotherapie nach 12 Wochen [821]. 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 [818]. 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 [819].

Raei et al. (2013) verglich Ingwer + Antiemetika mit Placebo [823]. 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) testete hyperkritischen CO2-Ingwerextrakt (160mg/Tag, entsprechen 64 mg Gingerol täglich) und 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; $p = 0.048$) [820] . 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

Konsultationsfassung

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/m2+ Cyclo-Phosphamid 600mg/m2 behandelt worden waren [817]. Teilnehmer dieser Gruppe profitierten von zusätzlichem Ingwer und litten signifikant weniger unter Erbrechen als Teilnehmer der Placebogruppe.

In der Studie von Uthaipaisanwong et al. (2020) wurden 48 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen zufällig in zwei Gruppen randomisiert [826]. 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 [827]. 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±SD): 72.79 ± 14.00 vs. 72.45 ± 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 [825]. Die

Konsultationsfassung

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

Weitere Zielparameter dieser oben beschriebenen RCTs waren u.a. Lebensqualität und Fatigue. Bei Marx et al. (2017) war die CINV-bezogene Lebensqualität primärer Outcome, krebsbezogene Lebensqualität war sekundärer Parameter [822]. 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 [820].

Auch Konmun et al. (2017) fragte nach krebsbezogener Lebensqualität [821]. Sowohl der Gesamtscore als auch die Subscores waren in der Ingwergruppe denen der Placebogruppe signifikant überlegen.

Fatigue war bei Marx et al. (2017) [822] und Bossi et al. (2017) [820] 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

Konsultationsfassung

Unerwünschten Ereignisse erfasst und trat in der Ingwergruppe im Vergleich zu Placebo signifikant seltener auf (2% vs. 20%; p 0.020) [821].

Den Ernährungszustand untersuchte ohne signifikante Ergebnisse Marx et al. (2017) [822]. Den Appetit erfasste Konmun et al. (2017) [821], 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 [832], [833]. Die Teilnehmer hingen 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 [834]. 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 [815], [816] und in keiner Studie wurden für die Einnahme von Ingwer schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse erkannt. Folgende Nebenwirkung wurden dem Ingwer zugeschrieben: Magen-Darmbeschwerden (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 [820], [821], [815], [300], [816], [824]. In Uthaipaisonwong et al. (2020) gab es keine Unterschiede zwischen Nebenwirkungen wie Durchfall, Verstopfung und Sodbrennen und laut Autoren keine schweren Nebenwirkungen durch die Ingwereinnahme [826].

Eine Übersichtsarbeit von Marx et al. (2015) schließt acht RCTs und zwei kleine Beobachtungsstudien, welche den Einfluss von Ingwer auf die Plättchenaggregation untersuchten, ein [835]. 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.

Konsultationsfassung

Im März 2012 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu Ingwer herausgegeben [829]. 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 5HT3 -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 [836] . Daraufhin konnte freies 10-Gingerol und 6-Shogaol im Plasma mit Höchstkonzentrationen (9,5 ± 2,2 bzw. 13,6 ± 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 [837]. 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 Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst, sowie von Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) und die

Konsultationsfassung

Aktualisierung von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

7.18.11 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.

7.67	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Es liegen unterschiedliche Ergebnisse aus 3 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und einzelnen RCTs zur Wirksamkeit von Mistelgesamtextrakt (*Viscum album L.*) 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. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Verordnung von Mistelgesamtextrakt (*Viscum album L.*) enthaltenden Präparaten mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit gegeben werden.	
Evidenzlevel **1**	[838], [839], [840], [841]	
	Konsens	

7.68	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Es liegen heterogene Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und RCTs mit der subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt *(Viscum album* L.) enthaltende Arzneimitteln bei Patienten mit soliden Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität vor. Die subkutane Gabe von Mistelgesamtextrakt *(Viscum album* L.) kann für den therapeutischen Einsatz zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren erwogen werden.	
Evidenzlevel **1**	[840], [841], [842], [843]	
	Konsens	

Kommentar zur Aktualität aus der Konsensuskonferenz 23.06.26:

Die Recherchen von Mistel sind aus dem Jahr 2017 mit Updates zu 2020. Die Empfehlungen zu Mistel wurden 2026 von der zuständigen Arbeitsgruppe auf Aktualität überprüft. Eine systematische Literaturaufarbeitung erfolgte im Rahmen dieser Aktualisierung nicht.

Das Thema Misteltherapie wurde im Hinblick auf die Lebensqualität in der Konferenz diskutiert. Es liegt eine neue randomisierte, doppelblinde Studie bei Patient:innen mit einem Pankreaskarzinom vor, in der gegenüber Placebo keine Verbesserung von Survival oder Lebensqualität gezeigt werden konnte. Da jedoch mehrere ältere Studien mit signifikant positiven Effekten auf die Lebensqualität bei Patient:innen mit verschiedenen Tumorerkrankungen vorliegen, bewertete die Arbeitsgruppe die neue Studie als nicht ausreichend, um auf dieser Grundlage die Gesamtevidenz grundlegend zu verändern.

Entsprechend wurde die bestehende „Kann"-Empfehlung zur Lebensqualität beibehalten; eine erneute Bewertung in einer zukünftigen Aktualisierung wurde in Aussicht gestellt.

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 Tumoransprechen, 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 Tabelle am Ende des Kapitels . Methodische Unterschiede betreffen die Berücksichtigung von Publikationen

Konsultationsfassung

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.

Eine Übersicht zu den Mistelpräparaten der eingeschlossenen Studien findet sich im Anhang unter Kapitel 11.3

Eine Übersicht der Überschneidungen der Einzelstudien von den eingeschlossenen systematischen Reviews findet sich im Anhang unter Kapitel 11.4

Therapieziele

Gesamtüberleben (Mortalität) Empfehlung 7.67

Zum Einfluss einer Misteltherapie auf die Gesamtüberlebenszeit liegen Daten aus Studien bei Gliom [844], kolorektalem Karzinom [845], [846], [847], Lungenkarzinom [848], [849], Magenkarzinom [850], Brustkrebs [851], [852], [853], Melanom [854], [855], Nierenzellkarzinom [856], Pankreaskarzinom [857], Ovarialkarzinom [858], Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs [850], Uteruskarzinomen [859], Zervixkarzinom [860]und weiteren Tumorentitäten vor [851].

In den ausgewerteten Studien stehen positive Ergebnisse mit Erhöhung der Überlebensrate bzw. Verlängerung der medianen Überlebenszeit (Brustkrebs: Grossarth-Maticek et al., 2001 [851]; Grossarth-Maticek und Ziegler, 2006 [853]; kolorektales Karzinom: Cazacu et al., 2003 [845]; Douwes et al., 1986 [846]; Gliom: Lenartz et al., 2000 [844]; Magenkarzinom: Salzer und Havelec, 1983 [861]; Pankreaskarzinom: Troger et al., 2013 [857]; Uteruskarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2008 [859]; Ovarialkarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2007 [858]; verschiedene Tumorentitäten: Grossarth-Maticek et al., 2001 [851]) negativen Ergebnissen ohne signifikanten Einfluss auf Überlebensrate bzw. Überlebenszeit gegenüber (Lungenkarzinom: Dold et al., 1991 [849]; Bar-Sela et al., 2013 [848]; Salzer et al., 1991 [850]; kolorektales Karzinom: Heiny und Albrecht, 1997 [847]; Melanom: Kleeberg et al., 2004 [855]; Grossarth-Maticek und Ziegler, 2007 [854]; Nierenzellkarzinom: Lümmen et al., 2001 [856]; Brustkrebs: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2006 [853]; Endometriumkarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler, 2008 [859]; Zervixkarzinom: Grossarth-Maticek und Ziegler; 2007 [860]). In den beiden Studien von methodisch guter

Konsultationsfassung

Qualität wurde kein Einfluss der Misteltherapie auf die Mortalität nachgewiesen [849], [855].

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. Dass diese Unterscheidung in den Studien und dann auch in den Übersichtsarbeiten nicht durchgeführt wurde, erschwert 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.

Konsultationsfassung

Tabelle 8: 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) [840]	11 Studien [851], [845], [846], [844], [850], [851], [849], [847], [855], [856], [861]	6 Studien durchschnittlich längeres Überleben im Mistelarm (Brustkrebs: [851], ; kolorektales Karzinom: [845], [846], ; Gliom: [844], ; Magenkarzinom: [861]; verschiedenen Krebsarten: [851])	5 Studien kein Effekt von Mistel (Lungenkarzinom: [849]; kolorektales Karzinom: [847]; Kopf-Hals-Tumor: [850]; Melanom: [855]; Nierenzellkarzinom: [856])
Freuding et al. (2019) [862]	14 Studien in 12 Publikationen [852], [853], [845], [844], [859], [857], [854], [860], [858], [847], [848], [855]	6 Studien durchschnittlich längeres Überleben im Mistelarm (Brustkrebs: [853]; kolorektalem Karzinom: [845]; fortgeschrittenes Glioma: [844]; Uterus ohne Metastasen: [859]; Pankreas Karzinom: [857]; Ovarialkarzinom ohne Metastasen: [858])	8 Studien keine signifikanten Unterschiede (Brustkrebs: [852], Kolorektalem Karzinom: [847], Mehrheit der eingeschlossenen gynäkologischen Krebsarten: [860], [858], [mit Metastasen]; [859], [mit Metastasen]; Lungenkrebs: [848]; Melanoma: [854], [855])
Osterman et al. (2020) [839]	13 Studien [863], [848], [857], [859], [854], [858], [852], [855], [851], [849], [850], [861]	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

Progressionsfreies/ krankheitsfreies Überleben (PFS/DFS)

Krankheitsfreies, krebsspezifisches und progressionsfreies Überleben wurde in 2 Übersichtsarbeiten behandelt [862], [840]. In den ausgewerteten Studien zu Gliom [844], kolorektalem Karzinom [847], Harnblasenkarzinom [864], Lungenkarzinom [848], Brustkrebs [852], [865], [866], Melanom [854], [855], Osteosarkom [863] und Tumoren im Kopf-Hals-Bereich [867], [868] wurde durchgehend kein signifikanter Effekt der Misteltherapie nachgewiesen. Dazu gehören auch die Studien von methodisch guter Qualität [864], [855], [867].

Tabelle 9: 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) [840]	5 Studien [867], [844], [855], [864], [847]	Keine	5 Studien (Kopf-Hals-Tumor: [867]; Malignes Gliom: [844]; Melanom: [855]; Harnblasenkarzinom: [864]; kolorektales Karzinom: [847])
Freuding et al. (2019) [862]	9 Studien [867], [844], [855], [864], [847], [866], [865], [852], [854], [863]	DFS/PFS in 3 Studien [863], [852], [854]	6 Studien; Krankheitsspezifisches Überleben in einer Studie (Kopf-Hals-Tumor: [867]; DFS/PFS in 5 Studien: Malignes Gliom: [844]; Melanom: [855]; Harnblasenkarzinom: [864]; kolorektales Karzinom:[847], [865], [866])

* kein Nachweis einer Überlegenheit, oder Unterlegenheit

Tumoransprechen, -progression und -rezidive

Ansprechen des Tumors, Progression und die Entwicklung von Rezidiven wurde in 2 Übersichtsarbeiten behandelt [862], [840]. Auch hier stehen Studien, die eine Überlegenheit der Misteltherapie gegenüber der Kontrollgruppe zeigen (Brustkrebs: [869], Verschiedene: [870]) solchen Studien gegenüber, in denen kein positiver Effekt der Misteltherapie gegenüber der Kontrolle gezeigt werden konnte (kolorektales Karzinom: [846], [847]; Lungenkarzinom: [849]; Nierenzellkarzinom: [856]; verschiedene Tumorentitäten: [871]). In einer Studie zeigte sich eine alleinige Misteltherapie einer Chemoimmuntherapie gegenüber unterlegen [856].

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 [872], [873]. Direkte Vergleiche mit inzwischen gängigeren Therapieverfahren wie der thorakoskopischen Talkumpleurodese oder der langfristigen Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) liegen nicht vor.

Konsultationsfassung

Tabelle 10: Misteltherapie und Tumoransprechen, -progression und -rezidive

	Anzahl Studien (RCT) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
Horneber et al. (2008) [840],	7 Studien [869], [870], [849], [846], [847], [856], [871]	2 Studien (Brustkrebs: [869]; Verschiedene: [870])	5 Studien (Lungenkarzinom: [849]; Kolorektales Karzinom: [846], [847]; Nierenzellkarzinom: [856]; Verschiedene: [871])
Freuding et al. (2019) [862]	1 Studie (Kolokterales Karzinom: [847])	Keine	1 Studie ([847])
*kein Nachweis einer Überlegenheit, oder Unterlegenheit			

Morbidität

Lebensqualität Empfehlung 7.68

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 symptomspezifische 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: [848], [849]; Gliom: [844]; Brustkrebs: [874], [875], [876], [877], [878], [865], [866], [879]; kolorektales Karzinom: [847], [880]; Magenkarzinom: [881], [882], [883]; Osteosarkom: [863]; Magenkarzinom: [884]; Pankreaskarzinom: [885]; verschiedene Tumorentitäten: [851], [870], [871]). In einer der Studien zum Magenkarzinom führte die Misteltherapie zur Reduktion von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen [884].

Konsultationsfassung

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 [852], [854], [860], [858], [859]. 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 Tumortherapie wurde in dem systematischen Review von Horneber et al. (2008) [840] untersucht. In 5 von 8 Studien wurden geringere Toxizitätsraten berichtet [886], [846], [875], [847], [871], in dem Review von Freuding et al. (2019) [862] 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 [848]. 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 [877], [878].

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.

Konsultationsfassung

Tabelle 11: Mistel und Lebensqualität

	Anzahl Studien (RCTs) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
Horneber et al. (2008) [840]	14 Studien ([849], [844], [869], [875] Schwiersch (1999) [887], [888], Heiny and Albrecht (1997) [851], [870], [871], [886], [851], [867]) [Vergleich von Nebenwirkungen: [845], [846]]	11 Studien (Lungenkarzinom: [849]; Gliom: [844]; Brustkrebs: [869], [875], Schwiersch (1999) [887], [888]; Kolorektales Karzinom: Heiny and Albrecht (1997); Verschiedene: [851], [870], [871]) [Vergleich von Nebenwirkungen: [845], [846]]	3 Studien (Mamma-karzinom: [886], [851]; Kopf- und Hals-Karzinom: [867])
Freuding et al. (2019) [841]	17 Studien [852], [887], [888], [878], [866], [877], [865], [847], [876], [848], [854], [863], [884], [860], [859], [885], [871], [868], [852])	15 Studien (Brustkrebs: [852], [Selbstregulation]; [887], [888], [878], [866], [885], [865]; Kolon: [847], [876]; Lunge: [848]; Melanom: [854] [Selbstregulation]; Osteosarkom: [863] [nur Innergruppenvergleiche]; Magen: [884]; Cervix: [860], [Selbstregulation]; Uterus: [859],[Selbstregulation]; Pankreas: [877]; Gemischte Diagnosen: Piao 2014	2 Studien ([868], [852] [Selbstregulation])
Kienle et al. (2010) [889]	24 RCTs ([845], [849], [883], [881], [878], [887], [890], [888], [871], [875], [891], [876], [882], [851], [852], [854], [859], [860], [858], [851], [869], [886], [867][892], [855]) [Vergleich von Nebenwirkungen: [893]]	22 Studien (Mistel+CTx: [845]; EORTC-QLQ-C30: Magen: [881]; Brustkrebs: [878]; FACT-G: Brustkrebs: [888]; Functional Assessment of Cancer Therapy – Vulva: Colon, [890]; GLQ-8 & Spitzer Uniscale: Brustkrebs: [887]; FLIC: Brustkrebs: [871]; QoL Index + Anxiety Index: Brustkrebs: [875]; Mistel+ RTx: Spitzer Lebensqualität Index: Gliom: [876]; perioperativ: KPS: Magen: [882]; Selbstregulations-Erhebungsbogen: Brustkrebs: [851], [852]; Ovar: [854]; Uterus: [859]; Melanom: [860]: Zervix: [860]; Mistel ohne Angabe der Behandlungsphase: diverse Entitäten: [851]; Spitzer Scale: Brustkrebs: [869]; Subjektive Einschätzung der Besserung	4 Studien (Steuer-Vogt et al., 2001 [908], [889], [890], Büssing et al., 2008 [877], [keine Daten])

	Anzahl Studien (RCTs) zu diesem Endpunkt	Anzahl Studien mit positivem Ergebnis	Anzahl Studien ohne positives Ergebnis*
		der Lebensqualität: Kleinzelliges Lungenkarzinom: [849]) Ohne p-Wert oder weitere Angaben: [883] [Vergleich von Nebenwirkungen: [893]] Unklar: Brustkrebs: [891]	
Büssing et al. (2012) [843]	9 Studien [851], [894], [853], [854], [860], [858], [859], [879]([869] & [849] aus Analyse ausgeschlossen)	9 Studien [851], [894], [852], [853], [854], [860], [858], [859], [879] ([869]& [849], 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 ø ≤ 5cm). 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 [840], [842]. In einer Übersicht liegt die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse der Misteltherapie < 1% [862].

Bisher gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Rate schwerer unerwünschter Ereignisse bei gleichzeitigem Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren [895].

Als sehr seltene Nebenwirkungen sind beschrieben: Hypersensitivitäts- und anaphylaktische Reaktion [896], [897], Verstärkung von Autoimmunreaktionen, lokales Lymphominfiltrat an der Injektionsstelle [898].

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

Konsultations-

und Dr. Holger Cramer sowie den Mitgliedern der Arbeitsgruppe E dieser Leitlinie durchgeführt.

7.18.12 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.

7.69	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **N/A**	Es liegen keine Studien vor, die die Wirksamkeit von Johanniskraut auf die Depressivität von onkologischen Patienten untersuchten. In Anlehnung an die NVL Depression kann die folgende Empfehlung für onkologische Patienten gegeben werden: 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).	
Evidenzlevel **5**	[899]	
	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 Augsgangsstoff für Aromen [652].

Für die Zubereitung von Arzneimitteln werden die getrockneten, blühenden Triebspitzen mit Blüten, Blättern und Stängel genutzt [543].

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-etablished 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 [900].

Infolge der Verwendung unterschiedlicher Extraktionsprozesse und Lösungsmittel zeigen Johanniskrautpräparate eine große Heterogenität beim Gehalt bioaktiver Substanzen (wie z.B. Hyperforin und Hypericin [901]). 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 [902].

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Johanniskraut treten in der Regel selten auf [901]. Am häufigsten werden gastrointestinale Beschwerden angegeben, selten allergische Hautreaktionen, Müdigkeit oder Unruhe [903]. 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 [543]. 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

Konsultationsfassung

Reaktion oder Abfall der Libido (Normalisierung nach Absetzen des Präparates) beschrieben [624].

Wechselwirkungen:

Johanniskraut erhöht klinisch relevant die Aktivität des Cytochrom-P450-Subtyps CYP3A4, die Bedeutung der Induktion von CYP2C9 und CYP2C19 ist eher fraglich [543]. Somit kann es zu Wirkungsabschwächungen von Arzneimitteln kommen, insbesondere solchen, die von CYP3A4 metabolisiert werden [903]. Johanniskraut erhöht die Aktivität von p-Glykoprotein, das für den transmembranösen Transport wichtig ist [903]. 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 [904]. 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 [903].

Zusammenfassend sind bei den folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [903], [905], [906]: 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 Serumspiegels von LDL (Low-density Lipoprotein) und Gesamtcholesterin im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo) signifikant erhöht werden [903].

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 [903], [907]. Für Nevirapin (ein Substrat für CYP3A4 und CYP2B6) sind fünf Fälle von erhöhter Clearance nach Johanniskrautgabe beschrieben [903].

Zusammenfassend wurden für Indinavir, Fosamprenavir, Amprenavir und Nevirapin Interaktionen mit Johanniskrautextrakten beschrieben [903], [905], [906].

Konsultationsfassung

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 [908]. In zwei weiteren Studien stieg die Imatinib Clearance nach der Einnahme von Johanniskraut an, wodurch sich die Wirksamkeit des Zytostatikums reduzierte [909]. Auch für Sorafenib und Larotrectinib wurden relevante Interaktionen beschrieben [906].

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 5α-Reduktaseinhibitor, wurde eine klinisch relevante Interaktion mit Johanniskraut beschrieben [910].

Zusammenfassend sind bei folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [903], [905], [906]: 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 [911]. Weiter bewirkt Johanniskraut bei gesunden Probanden und Patienten mit Nierentransplantation, welche Tacrolimus (ein CYP3A4- und P-Glykoproteinsubstrat) einnahmen, einen Abfall der Tacrolimuskonzentration im Blut [903]. 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%) [906].

Zusammenfassend sind bei den folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [903], [905], [906]: Cyclosporin, Tacrolimus.

Kardiovaskuläre Medikamente:

Der Kalziumantagonist Verapamil wird von CYP3A4 metabolisiert. Die Einnahme von Johanniskraut kann die Wirkung von Verapamil stark reduzieren [903].

Konsultationsfassung

Zusammenfassend sind für folgende Präparate Interaktionen bekannt [903], [905], [906]: Ambrisentan, Debrisoquin, Digoxin, Ivabradin, Phenprocoumon, Rivaroxaban, Verapamil, Warfarin.

Zentrales und Peripheres Nervensystem/ Antidepressiva

Johanniskraut interagiert mit 5-HT Wiederaufnahmeinhibitoren 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 [903]. Bei fünf älteren Patienten, die verschreibungspflichtige Antidepressiva mit Johanniskraut kombinierten, wurde das zentrale Serotoninsyndrom diagnostiziert [624].

Zusammenfassend sind bei den folgenden Präparaten Interaktionen bekannt [903], [905], [906]: Amitriptylin, Benzodiazepine, Buspiron, Chlorzoxazon, Methadon, Midazolam, Oxycodon, Sertralin, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren: 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, Psoralen plus UV-A) [624].

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,

Konsultationsfassung

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 [624].

Die Einnahme von Johanniskraut von Kindern sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen [652].

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Johanniskraut wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.13 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.

7.70	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	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

Konsultationsfassung

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 antitomorogene Effekte gegen mehrere Krebszelllinien [912], [913], [914], [915] und antineoplastische Wirkungen in einem Brusttumor-Modell [916] ausgeübt hat. Es wurde auch berichtet, dass sie gesunde hämatopoetische Gewebezellen stimuliert und Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie verbunden sind, verringert [917].

In einer Studie an Brustkrebspatientinnen und einer Studie mit Patienten mit Kolorektal-karzinom reduzierte Katzenkralle die Nebenwirkungen der Chemotherapie [918], [919]. 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 [919]. 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 Katzenkralle (oral) erhielt [918]. 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 [920]. 300mg Katzenkralle (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 [921], was darauf hindeutet, dass dieses Phytoarzneimittel möglicherweise nicht für alle Krebsarten sicher ist.

Nebenwirkungen von Katzenkralle sind selten und meist im Gastrointestinalen Bereich angesiedelt [922].

Katzenkralle interagiert mit Antikoagulanzien und Antihypertensiva [922], und Katzenkralle hemmt CYP3A4 in vitro, was darauf hinweist, dass es die Serumspiegel von Arzneimitteln wie Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren,

Konsultationsfassung

Cyclosporin und einigen Benzodiazepinen erhöhen kann [923]. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkungen ist jedoch nicht bekannt.

Katzenkralle kann zudem die Serumkonzentrationen von Atazanavir, Ritonavir und Saquinavirn bei AIDS-Patienten erhöhen [924].

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Katzenkralle wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.14 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.

7.71	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[925], [926]	
	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 [543]. 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 ω-3 Fettsäure α-Linolensäure besteht [927].

Leinsamen enthalten in ihren Randschichten zudem die schwach antioxidativ wirksamen Lignane Secoisolariciresinoldiglucosid (369 mg/100g) und Matairesinol (1 mg/100g), die durch Colonbakterien zu den Säugetier-Lignanen Enterodiol und Enterolakton metabolisiert und dann resorbiert werden [927], [928]. 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 [928].

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 [927], [928]. Diese Ergebnisse müssen jedoch in qualitativ hochwertigen klinischen Studien überprüft werden.

Leinsamen werden als Quellstoff traditionell zur Behandlung von Obstipation eingesetzt [929], [543]. 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 enthalten Öl einen beschleunigten Weitertransport des Darminhaltes [930]. 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 [927], [930].

Ganze Leinsamen passieren oft ohne Veränderung den Magen-Darm-Trakt, wohingegen die enthaltenen Inhaltsstoffe in geschroteten Samen ihre Wirkung direkt entfalten können [930].

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“) [929]. In Deutschland liegen Leinsamen als Arzneistoff (traditionelles Arzneimittel), als Nahrungsergänzungsmittel mit einer Mengenbegrenzung, und als Lebensmittel vor [652].

Mortalität Empfehlung 7.71

Zwei RCTs liegen vor, die sich mit der Wirksamkeit eines erhöhten Konsums von Leinsamenpräparaten auf den PSA-Verlauf bei Patienten mit Prostatakrebs beschäftigen [925], [926]. 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 Tumorproliferationsrate bei Männern mit Prostatakrebs (n=161) [926]. 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 Tumorproliferationsraten ($p < 0,002$). Einige Patienten gaben Übelkeit, Durchfall, Libidoverlust/Impotenz und allergische Reaktionen als Nebenwirkungen an. Diese waren unabhängig vom Behandlungsarm.

Konsultationsfassung

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 [925]. 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 Phytooestrogengehalt) 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 x 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 [931].

Andersson et al. (1995) führten eine Crossover-RCT mit Patienten ($n = 20$) durch, die sich einer Strahlentherapie wegen Tumoren im Kopf- oder Halsbereich unterzogen [931]. 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 „Washout"-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.

Konsultationsfassung

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 [930]. Eine Flüssigkeitsaufnahme im Verhältnis von 1:10 (Leinsamen zu Flüssigkeit) wird empfohlen [932]. 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 [932], [543].

Es gibt einige Hinweise darauf, dass α-Linolensäuren (ALA) eine Rolle bei der Thrombozytenaggregation spielen könnte [933], und die Blutungszeit leicht und nicht signifikant verlängern könnte [934]. Studien, welche einen klaren Effekt der in Leinsamen enthaltenen ALA auf die Blutungszeit aufzeigen, liegen jedoch nicht vor [935], [936]. Es existieren keine Hinweise darauf, dass die Einnahme von ALA die Höhe des Blutdruckes beeinflusst [932]. 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 ½ - 1 Stunde oder wenn möglich mehr, nach dem Verzehr von Leinsamen erfolgt, da Leinsamen die Medikamentenaufnahme beeinflussen kann [543]. 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 [932]. Studien zur Nutzung verschiedener gesättigter und ungesättigter Fettsäuren fanden Zusammenhänge zwischen der Einnahme von α-Linolensäuren (ALA) und dem Risiko an Prostatakrebs zu erkranken [937]. Bei Patienten mit Prostatakrebs wurden zudem höhere Blutplasmakonzentrationen von ALA gemessen [938]. 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 [939]. 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 [929].

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung zu Leinsamen wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

Konsultationsfassung

7.18.15 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.

7.72	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Rhabarber-Extrakt (Rheum officinale 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.	
Evidenzlevel **3**	[940]	
	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, Physcion 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 [941], [942].

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 [943]. In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass Aloeemodin die Invasivität menschlicher Krebszellen hemmt [944].

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-Derivative pro Tag für eine kurzfristige Therapie bei gelegentlicher Verstopfung gut etabliert („*well established use*“) [945]. 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 [652].

Morbidität Empfehlung 7.72

Es liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) vor, welche die Einnahme von einem Rhabarberextrakt mit einer Reduktion der strahleninduzierten Lungentoxizität

Konsultationsfassung

und einer erhöhten Lungenfunktion bei Patienten mit Bronchialkarzinom assoziierte [940]. 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 [940]. 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 Exspirationsvolumen ($p < 0,01$; 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 [543]. Die Einnahme von Rhabarberextrakt (20 mg/kg Körpergewicht, 1x täglich über einen Zeitraum von 6 Wochen) hatte in wenigen Fällen eine Diarrhoe zur Folge [940]. 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 Verstoffwechselung 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 [624].

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 [543].

Konsultationsfassung

Evidenzaufarbeitung

Die Evidenzaufarbeitung von Rhabarber wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt.

7.18.16 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.

7.73	Evidenzbasiertes Statement	neu 2026
ST	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Mariendistel auf Mortalität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Mariendistel zur Senkung der Mortalität gegeben werden.	
Evidenzlevel **2**	[946]	
	Starker Konsens	

7.74	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2026
ST	Für die therapieassoziierte Morbidität (Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Radiodermatitis, periphere Neuropathie, Kardiotoxizität) zeigen einzelne RCTs Hinweise auf mögliche protektive Effekte durch den Einsatz der Mariendistel, insbesondere für die chemotherapieinduzierte Hepatotoxizität. Aufgrund methodischer Limitationen kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Mariendistel bei dieser Indikation gegeben werden.	
Evidenzlevel **2**	[947], [948], [949], [950], [951], [946], [952], [953], [310], [954], [955], [956], [957], [958], [959]	
	Starker Konsens	

Die Mariendistel, Silybum marianum, wächst in Südeuropa, Nordafrika, Westasien, Nord- und Südamerika. Medikamentöse Verwendung finden die Früchte mit einem Wirkstoffgemisch aus Flavonolignanen, 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 [960].

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 [960].

In der Aktualisierung zu Januar 2026 (Recherche ab 2018) wurden 5 RCTs zur Wirkung von Mariendistel bei erwachsenen onkologischen Patienten eingeschlossen [946], [952], [953], [961], [310], sowie nachträglich 2 RCTs spezifisch mit dem Endpunkt Hepatoxizität [958], [959]. Zusätzlich wurden 4 Studien mit Stichproben unter 18 Jahren einbezogen (Kinder mit akuter lymphatischer/ lymphoblastischer Leukämie) [954], [955], [956], [957].

Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen und Mortalität bei Metastasierendem Kolorektalkarzinom Empfehlung 7.73

In dieser offenen randomisierten Studie von [946] wurden PatientInnen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom eingeschlossen, die eine Chemotherapie mit Irinotecan erhielten, die typischerweise gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Diarrhoe, Übelkeit) verursacht. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich zu jeder der 6 Zyklen über 7 Tage Silymarin in Kapseln (150 mg, 3x/Tag), die Kontrollgruppe erhielt keine Zusatzmedikation. Die ITT-Analyse wurde über alle Zyklen gerechnet.

In der Intervention traten insgesamt sign. seltener Diarrhoe und Übelkeit auf im Vergleich zur Kontrolle ((5.7% vs. 14.6%, p=0.002; 27.0% vs. 40.2%, p=0.005). Auch zeigte sich eine geringere Rate an Leukopenie (25.5% vs. 36.7%, p=0.015), jedoch eine höhere Rate an Anämie im Vergleich zur Kontrollgruppe (78.4% vs. 65.8%, p=0.005). Hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben bestanden keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (PFS: 12.6 Monate (95% KI: 10.0–15.2] vs. 11.7 Monate (95% KI: 10.3–13.2; p=0.434; OS: 36.4 Monate (95% KI: 20.1–52.8) vs. 23.0 Monate (95% KI: 19.0–26.9; p=0.513)).

Studienqualität: Es wurde eine Poweranalyse durchgeführt und die Daten im ITT-Prinzip analysiert. Kritisch ist das offene Design, da hier ein Placeboeffekt nicht ausgeschlossen werden kann. Da dadurch die Möglichkeit besteht, dass der wahre Effekt überschätzt wurde, ergibt die RoB Bewertung ein hohes Verzerrungsrisiko.

Morbidität Empfehlung 7.74

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 [947]. 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 ≤

Konsultationsfassung

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.

Nieren- und Leberprotektion unter Chemotherapie

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) [949]. Vor Chemotherapiebeginn und über drei Zyklen wurde entweder Silymarin (420 mg/Tag) oder ein Placebo eingenommen. Alle untersuchten Blutparameter (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin/Kreatin, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, FEMg: Fraction Excretion of Magnesium, FENa: Fraction Excretion of Sodium, 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 [948]. Die Serumharnstoff- und Kreatininwerte der Silymaringruppe waren im Verlauf signifikant besser als in der Standardtherapie-Vergleichsgruppe ohne begleitende Silymarineinnahme (14 ± 4.2 vs. 18 ± 8.8 und 0.80 ± 0.19 vs. 1 ± 0.26 (mean ± SD)). Ein Schwachpunkt dieser Studie liegt im hohen Biasrisiko, da die Berichterstattung lückenhaft war.

Die Studie von Erfanian et al. (2024) schloss Brustkrebspatientinnen ein, die eine Chemotherapie erhielten. Eine Gruppe erhielt täglich Mariendistelextrakt (140mg 2x/Tag) ab Therapiebeginn, eine zweite Gruppe bereits eine Woche vor Beginn, eine dritte Gruppe ein Placebo. Nach zwei Monaten zeigten sich signifikante Veränderungen einzelner Leberwerte, die auf eine potenziell protektive Wirkung von Mariendistel auf die Leber hinweisen: ALP (sign. Veränderung in Mariendistelgruppen, sign. Unterschied in der Veränderung über die Zeit zwischen den 3 Gruppen (p=0.001) und zu Woche 6, Mariendistelgruppen sign. höher als Placebo; p<0.001) und Bilirubin (sign. Veränderung in Placebo; ohne sign. Gruppenunterschied, p=0.314; Interaktion Zeit*Gruppe zwischen den Gruppen sign. für Woche 6; p=0.046). Für die Nierenfunktion (Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin) ergaben sich keine Effekte [952].

Studienqualität: Abgesehen von Alter und Tumorentität fehlen Angaben zur Stichprobe, zur Art und Anzahl der Chemotherapiezyklen. Die Aussagekraft ist daher eingeschränkt, da eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn nicht nachvollziehbar ist. Trotz Placebokontrolle bleibt unklar, ob eine Verblindung erfolgte. Eine Verzerrung von Laborwerten durch fehlende Verblindung ist jedoch unwahrscheinlich. Die Analyse erscheint methodisch nachvollziehbar, jedoch ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse durch die unzureichende Beschreibung der Population und Intervention begrenzt.

In der Studie von Fatemi et al. (2024) wurden Patientinnen mit Mammakarzinom eingeschlossen, die eine potenziell hepatotoxische adjuvante Chemotherapie (u.a.

Konsultationsfassung

Doxorubicin) erhielten. Die Interventionsgruppe erhielt 140mg Silymarin Kapseln 3x/Tag, während die Kontrollgruppe ein Placebo erhielt. Nach drei Zyklen der Chemotherapie zeigten sich geringere Serum Level in der Mariendistelgruppe im Vergleich zur Placebogruppe für AST und ALP (p=0.015, p=0.004). Nach vier Zyklen zeigten sich Vorteile zugunsten der Mariendistelgruppe für ALP (sign. geringer, p=0.002) und Albumin (sign. Höher, p=0.001). Bezüglich den Nierenwerten zeigte sich ein sign. geringerer Serum-Kreatininwert und Harnstoff-Wert in der Interventionsgruppe zu einzelnen Zeitpunkten im Vergleich zur Placebogruppe (p's<0.05). Zudem war der Grad der Fettleber in der Mariendistelgruppe nach 4 Zyklen signifikant geringer als in der Placebogruppe (p<0.001) [953].

Studienqualität: Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, das Studiendesign sowie die Durchführung sind im Bericht weitgehend detailliert beschrieben. Allerdings bleibt der zeitliche Ablauf der Datenerhebung teilweise uneindeutig, da hier zwischen verschiedenen Beschreibungen gewechselt wird. Kritisch zu bewerten ist zudem, dass die Daten nicht nach dem ITT Prinizip ausgewertet wurden, bei bereits geringer Stichprobenzahl zu Beginn (n=50).

In der Studie von Mohaghegh et al. (2015) wurden PatientInnen mit Brustkrebs eingeschlossen, die sich einer taxanbasierten Chemotherapie unterzogen. Untersucht wurde die schützende Wirkung auf die Leberfunktion von Mariendistel (70mg 3x Tag) gegenüber Placebo über 4 Chemotherapie Zyklen. Es zeigten sich niedrigere Werte in der Mariendistelgruppe gegenüber der Placebogruppe nach 4 Zyklen und 1 Monat nach der Behandlung für den Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase Wert (p=0.04, p=0.03). Weitere Unterschiede zeigten sich nach Zyklus 3, 4 und 1 Monat nach der Behandlung für Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (p=0.04, p=0.03, p=0.03). Keine Unterschiede zeigten sich für Alkalin Phosphat, Bilirubin (total oder indirekt) [958].

Studienqualität: Der Bericht ist sehr knapp gehalten, so gibt es keine textliche Erläuterung der Ergebnisse im entsprechenden Teil des Artikels. Die Ergebnisse werden stattdessen tabellarisch dargestellt. Es gibt Unstimmigkeiten über das Alter der Probanden von Text zu Tabelle. Des Weiteren werden keine Angaben zu Nebenwirkungen gemacht oder ob Interessenskonflikte vorliegen. Es liegt keine Prüfung der Compliance vor.

In Mshemish et al. (2011) wurden PatientInnen mit Brustrebs nach Operation eingeschlossen, die sich ihrer ersten Chemotherapie unterzogen (CAF Protokoll: enthält die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Adriamycin und F-5-Fluorouracil). Untersucht wurde die schützende Wirkung auf die Leberfunktion von zusätzlichem Mariendistel in 2 Dosierungen (210mg/Tag, 420mg/Tag). Es zeigten sich Vorteile der Mariendistelgruppen gegenüber der Gruppe ohne zusätzlichen Intervention für AST und ALT über 3 Zyklen (Mittelwertsvergleich: p<0.05, p<0.05). Für Gesamtbilirubin im Serum zeigte sich ein sign. Unterschied in der Veränderung über die Zeit zwischen den Mariendistelgruppen gegenüber der Kontrollgruppe, jedoch nicht im MIttelwertsvergleich zu den einzelnen Zeitpunkten [959].

Studienqualität: Die Studie ist sehr knapp beschrieben. Es gibt kaum Angaben zu den Charakteristika der Patientinnen, womit eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn nicht nachvollzogen werden kann. Des Weiteren werden keine Angaben zu Nebenwirkungen gemacht oder ob Interessenskonflikte vorliegen. Es liegt keine Prüfung der Compliance vor.

Konsultationsfassung

Nieren- und Leberprotektion unter Chemotherapie – pädiatrische Studien
Es wurden 4 Studien mit Stichproben unter 18 Jahren einbezogen. Alle Studien schlossen Kinder mit akuter lymphatischer/ lymphoblastischer Leukämie ein.

In der Studie von Ghazizadeh et al. (2021) befanden die Patienten sich in der Erhaltungsphase der Chemotherapie. Eine Gruppe erhielt 7 mg/kg täglich (insgesamt 2x 35 Tage) und die andere Gruppe ein Placebo. Nach 35 und 70 Tagen zeigten sich niedrigere ALT und AST Werte in der Mariendistelgruppe verglichen zur Placebogruppe ($p<0.001$). Keine Unterschiede wurden für Bilirubin gefunden [954].

Studienqualität: Die Ergebnisse der Studie sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da es Unstimmigkeiten von Text zu Tabellen gibt (Darstellung der Drop-Outs). Die Ergebnisse werden im Text nur kurz erläutert und dann in einer Grafik dargestellt. Hieraus können die genauen Werte nicht abgelesen werden und es fehlen genaue Angaben der statistischen Werte.

In Hagag et al. (2016) bekamen die PatientInnen (Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie) eine Methotrexat-basierte Chemotherapie. In der Studie wurde einer Gruppe nach jeder Infusion für eine Woche täglich 420 mg Mariendistel gegeben. Alle PatientInnen bekamen zusätzlich Calcium-Leucovorin-Rescue. Die Dauer der Gesamtintervention einschließlich langfristiger Erhaltungstherapie betrug gemäß publiziertem Protokoll ca. 37 Monate. Am Ende der Studie zeigten sich statistisch signifikant niedrigere Leberfunktionswerte (ALT, AST, Alkalische Phosphate) in der Mariendistelgruppe im Vergleich zur Placebogruppe ($p<0.05$). Die Prothrombinaktivität war sign. höher in der Mariendistelgruppe ($p=0.02$). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich für Gesamtbilirubin, Serumprotein und Albumin. Auch Werte der Nierentoxizität waren in der Mariendistelgruppe sign. niedriger als in der Placebogruppe (Blutharnstoff, Serumkreatinin, Cystatin C, Harn-N-Acetyl-β-D-Glukosaminidase; $p<0.05$) [955].

Studienqualität: Obwohl ein Placebo verwendet wird, wird eine doppelte Verblindung nicht explizit im Artikel erwähnt.

In Ladas et al. (2010) wurden Patienten in der Erhaltungsphase der Chemotherapie eingeschlossen. In der Studie wurde einer Gruppe Mariendistel gegeben, in Abhängigkeit vom Körpergewicht (5.1mg/kg/Tag Silibinin) und der anderen Gruppe ein Placebo. Nach 28 Tagen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede in den Leberfunktionswerten zwischen den Gruppen (ALT, AST, TB). Jedoch hatten 5 Patienten in der Mariendistelgruppe eine >50%ige Reduktion in Total Bilirubin gegenüber keinem Patienten in der Placebogruppe ($p<0.007$). Nach 56 Tagen zeigte sich ein Vorteil für Mariendistelgruppe für AST gegenüber Placebo ($p=0.04$). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Chemotherapie-Dosis-reduktionen. In 18 von 50 teilnehmenden Patienten wurden am Ende der Studie weitere Blutproben genommen, dabei fanden sich keine nachweisbaren Konzentrationen von Silibinin-Verbindungen. In der Compliance zeigte sich, dass ein sign. Unterschied, mit höherer Compliance in der Placebogruppe (96 % vs. 68 %, $p=0.02$). Es zeigte sich zudem ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patienten, die das Studienprotokoll einhielten (durchschnittliches Alter: 6,9 ± 3 Jahre), und jenen mit geringer Protokolltreue (durchschnittliches Alter: 13,1 ± 5,4 Jahre) ($p=0.01$) [956].

Studienqualität: Zu beachten ist, dass die Placebogruppe verlässlicher die Kapseln eingenommen hatte als die Mariendistelgruppe. Die Blutwerte der Leberfunktion werden in dem Artikel nur grafisch dargestellt, so dass genaue Zahlen nicht abgelesen werden können.

Konsultationsfassung

In Ettehadi et al. (2025) wurden Patienten in der Erhaltungsphase der Chemotherapie eingeschlossen. Eine Gruppe bekam einen Mariendistel Sirup und eine Gruppe einen fruchtbasierten Sirup mit dem Handelsnamen Phytobile Sirup, welcher auf einer Formulierung namens Naqu Fawakeh basiert. Diese stammt aus der Traditionellen persischen Medizin. Nach 8 Wochen zeigte sich, eine signifikante Verringerung in beiden Gruppen für AST und ALT-Werte (p's<0.05). Für ALT wurde zudem ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Naqu Fawakeh gefunden (p=0.029). Für direktes Bilirubin zeigte sich auch ein Vorteil für Naqu Fawakeh mit einer signifikanten Verringerung (p=0.01), sowie signifikantem Gruppenunterschied (p<0.001). Für keinen Wert wurde die Interaktion Gruppe x Zeit signifikant. Für alle anderen erhobenen Werte zeigten sich keine Effekte. Bezüglich des Einflusses auf Chemotherapie-Nebenwirkungen zeigte sich verringerte Übelkeit in den ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie für die Naqu Fawakeh-Gruppe (p=0.018) und für beide Gruppen in den darauffolgenden 24 Stunden (p=0.042, p=0.011); jedoch ohne Unterschied zwischen den Gruppen. Keine Effekte wurden für Erbrechen gefunden. Für Symptome wie Verstopfung und Durst wurden bereits zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden, mit höheren Werten in der Gruppe mit Naqu Fawakeh (p=0.001; p=0.031). Dieser Unterschied blieb auch nach 8 Wochen für Durst (p=0.001), obwohl sich der Durst in beiden Gruppen signifikant verringerte (p=0.023, p=0.001). Auch die Verstopfung verringerte sich in der Naqu Fawakeh-Gruppe (p=0.001), die Daten für die Mariendistelgruppe konnten aufgrund geringer Datenmenge nicht ausgewertet werden [957].

Studienqualität: So gibt es sehr wenig Informationen zu den Patienten (nur Alter und Geschlecht) und auch zum Ablauf der Chemotherapie (keine Angabe des zeitlichen Ablaufs), wodurch der Kontext nicht transparent dargestellt ist. Die Studie verzeichnete ein hohes Drop-Out mit 14/52 in der Mariendistelgruppe und 8/52 in der Naqu Fawakeh-Gruppe; ohne die Durchführung einer Intent-to-Treat Analyse. Weiterhin fehlen Informationen zu potentiellen Interessenskonflikten, sowie zur Standardmedikation für Chemotherapie-Übelkeit welche monatlich verabreicht wurde.

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 [950]. Nach drei und sechs Wochen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Nach neun Wochen fiel der Medianwert für den WHO Hand-Foot Syndrome-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.

Konsultationsfassung

Radiodermatitis

Aus Deutschland liegt von Becker-Schiebe et al. (2011) eine kontrollierte, nicht-randomisierte Studie mit 101 Brustkrebspatienten vor [951]. 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.

Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie

In Studie von Gholami et al. (2024) wurden onkologische PatientInnen eingeschlossen, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhielten. Die Interventionsgruppe erhielt begleitend zur Chemotherapie Mariendistel (Silybum marianum, 140mg 3x/Tag), die Kontrollgruppe ein Placebo. Zur Erfassung neuropathischer Symptome wurden zwei validierte Instrumente eingesetzt. Nach 90 Tagen zeigten sich innerhalb der Placebogruppe signifikante Verschlechterungen der Symptome (Mean ±SD: 1.41 ± 1.28 zu 3.11±2.86, p=0.012; mit DN4), während die Symptome in der Mariendistelgruppe stabil blieben. Im zweiten Messinstrument Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool wurde innerhalb der Mariendistelgruppe sogar eine signifikante Verbesserung beobachtet (5.93 ± 3.65 zu 4.20 ± 3.23; p=0.01), während in der Placebogruppe keine Veränderung eintrat. Ein signifikanter Unterschied für die Veränderung im direkten Gruppenvergleich konnte jedoch für kein Messinstrument gefunden werden (p=0.37; p=0.09). Im DN4 gab es signifikante Unterschiede für einzelne Items mit Vorteil für die Mariendistelgruppe (Schmerz wie „Elektroschock“ (p=0.016), Schmerz assoziiert mit „Pins and needles“ Gefühl (p=0.001) und Hypästhesie gegenüber Berührung (p=0.008)) [961].

Studienqualität: Die Studie war doppelt verblindet, ein Placebo wurde eingesetzt und die Fallzahl war adäquat. Allerdings bleibt die Beschreibung der Rahmenbedingungen unzureichend, insbesondere fehlen detaillierte Angaben zur Zusammensetzung der Stichprobe. Zudem erfolgte die Auswertung nicht nach dem ITT Prinzip, was ein potenzielles Risiko für Verzerrungen darstellt.

Ejektionsfraktion nach Anthracyclin-Chemotherapie

Die Studie von Zalat et al. (2020) wertete Daten von 83 Patienten aus (Brustkrebs, Hodgkin-Lymphon, Non-Hodgkin Lymphom). Randomisiert in 3 Gruppen, erhielt die erste Interventionsgruppe (A) zusätzlich zu der Anthracyclin-Chemotherapie Carnitin (3g ein Tag vor Chemotherapie Zyklus und 1g/Tag an den 21 darauffolgenden Tagen), die zweite Interventionsgruppe (B) erhielt zusätzlich Silymarin (silymarin Kapseln 140mg täglich während Chemotherapie Zyklus) und die Kontrollgruppe erhielt keine zusätzlichen Maßnahmen. Nach 6 Monaten Chemotherapie wurde die Ejektionsfraktion gemessen, es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung in der Kontrollgruppe ($p = 0.00$), eine signifikante Verbesserung in der Interventionsgruppe A ($p = 0.002$) und keine Änderung in der Interventionsgruppe B ($p = 0.817$). Am Ende der Studie wurden keine direkten Vergleiche zwischen den Gruppen durchgeführt [310].

Konsultationsfassung

Studienqualität: 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.

Neben- und Wechselwirkungen

In den eingeschlossenen Studien wurden insgesamt nur wenige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Mariendistel berichtet. Meist wurden diese nicht detailliert berichtet. In Shahbazi et al. (2015) wurden die UEs der beiden Behandlungsgruppen verglichen und festgestellt, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt [949]. In der Studie von Erfanian et al. (2024) trat lediglich ein Fall von Übelkeit und Erbrechen auf [952]. Demgegenüber berichteten in der Studie von Fatemi et al. (2024) 42 % der Patient:innen über Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinale Beschwerden sowie Kopfschmerzen. Auffällig ist, dass zwei Drittel dieser Ereignisse in der Placebogruppe auftraten, während nur ein Drittel der Interventionsgruppe zugeordnet wurde; die Nebenwirkungen waren somit in der Placebogruppe signifikant häufiger ($p = 0.032$). Ein klarer Zusammenhang mit der Intervention konnte jedoch nicht festgestellt werden, da die Beschwerden auch durch die begleitende Chemotherapie bedingt sein könnten [953].

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 [731].

In den drei von Goey et al. (2013) untersuchten klinischen Studien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden [731]. 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 Aminopentansäurederivat.

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 [962].

In einem RCT aus Ägypten erhielten 80 Kindern mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie unter Methotrexat Behandlung 320 mg/Tag standardisiert hergestelltes Silymarin oder Placebo jeweils eine Woche nach der Chemotherapie (ab Tag 1) [955]. Nach Therapieende waren die Werte von Acetyl-L-Carnitin (ALC), 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.

Konsultationsfassung

Lebertoxizität

Im Juni 2018 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu Mariendistel herausgegeben [963]. 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 [963]. 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), sowie von den Wissenschaftlern der Sozialstiftung Bamberg unter der Leitung von Prof. Dr. Langhorst durchgeführt. Die Aktualisierung ab 2018 wurde von den Wissenschaftler des Universitätsklinikums in Jena unter der Leitung von Prof. Büntzel (DGK vertreten durch die AG PRIO) durchgeführt.

Konsultationsfassung

7.18.17 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.

7.75	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[964], [965]	
	Starker Konsens	

7.76	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[966]	
	Starker Konsens	

7.77	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[967], [968], [969], [966]	
	Starker Konsens	

7.78	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[970], [965], [964], [969], [966], [971]	
	Starker Konsens	

7.79	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	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.	
Evidenzlevel **2**	[971], [972]	
	Starker Konsens	

Kommentar zur Aktualität aus der Konsensuskonferenz 23.06.26:

Das Thema Cannabis wurde unter Einbezug bestehender Leitlinien diskutiert. Dabei wurden insbesondere die zurückhaltenden Empfehlungen der MASCC-Leitlinie (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), sowie die eingeschränkt positiven Empfehlungen der ASCO-(American Society of Clinical Oncology) und der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen PatientInnen zum Einsatz von Cannabinoiden bei ausgeschöpfter leitliniengerechter Antiemese berücksichtigt.

Die Unterschiede in der Bewertung der Evidenz konnten im Rahmen der Diskussion nicht abschließend geklärt werden. Es wurde daher angeregt, in einer zukünftigen Überarbeitung einen systematischen Vergleich der Evidenztabellen sowie der jeweiligen Auswahlkriterien der eingeschlossenen Studien zwischen den Leitlinien vorzunehmen, um die Ursachen für die Diskrepanzen nachvollziehen zu können. Eine Anpassung der bestehenden Empfehlung erfolgte zunächst nicht.

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-Cannabinoide 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 1RCT gefunden, welches sich mit der Verbesserung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen durch THC:CBD beschäftigt [971]. Zu diesem Endpunkt wurde

Konsultationsfassung

zusätzlich ein SR (7 RCTs, MA über 5 RCTs) mit Studien vor 1995 einbezogen [972] Ein RCT beschäftigt sich primär mit der Verbesserung von Lebensqualität bei Kopf-Hals-Tumor Patienten durch Nabilon [970]. 2 RCTs beschäftigen sich primär mit Appetit und Gewicht, schließen aber Lebensqualität als sekundäre Endpunkte ein [964], [965]. Und weitere 4 RCTs (5 Publikationen) beschäftigen sich primär mit dem Endpunkt Schmerz bei Patienten unter bestehender Opioidbehandlung [967], [966], [968], [969]. 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 [973].

Im Folgenden eine Übersicht der verwendeten Einzeldosierungen der eingeschlossenen Studien:

Konsultationsfassung

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 *„Nabiximol is the US Adopted Name for Sativex"
Portenoy et al. (2012)	A) Nabiximol* über Mundspray B) gl. Mittel, andere Maximaldosis C) gl. Mittel, andere Maximaldosis D) Placebo	
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	A) 0,5 mg B) gl. Dosis
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, 1mg CBD C) gl. Dosis

Anorexie/ Kachexie und Lebensqualität Empfehlung 7.75

In der Studie von Strasser et al. (2006) wurden 243 Patienten mit verschiedenen Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen (etwa die Hälfte unter Chemotherapie) [965]. 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 beinah 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) [964]. 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 *Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy – Anorexia / Nutrition Subscale*. 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

Konsultationsfassung

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 Opioideinnahme (sowie weitere funktionale Skalen) Empfehlung 7.76, Empfehlung 7.77

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 ([967], Artikel enthält 2 Studien), in 2 Studien als Nabiximol (welches der US Name von Sativex ist, [968], [969]) und eine Studie betitelt das Medikament nur als Mundspray, jedoch sind die Inhaltsstoffe gleich und der Artikel beinhaltet als Keyword „Sativex“ [966]. Bei den 5 Studien handelt es sich um Zulassungsstudien. Alle Artikel überschneiden sich in mindestens einem Mitautor (Fallon) und wurden entweder von der Pharmaindustrie GW Pharma Ltd. [966]; Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc [967], [968] oder von beiden finanziert [969]. 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) [969]und Johnson et al. (2010) [966]werden in den Artikeln als Vorläuferstudien betrachtet, auf denen aufbauend die Studien von Fallon et al. (2017) [967]und Lichtman et al. (2018) [968]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 [969]. Untersucht wurde in Abhängigkeit der Dosis die Wirkung von Nabiximol (eine Dosis 2.7 mg THC und 2.5mg CBD) hinsichtlich Anzahl der Responder (≥ 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 (C). 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 (≥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

Konsultationsfassung

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 [966]. 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 (≥ 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

Konsultationsfassung

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) [968]und Studie 1 von Fallon et al. (2017) [967]war der primäre Endpunkt die prozentuale Verbesserung des Schmerzempfindens und in Studie 2 von Fallon et al. (2017) [967]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) [968]und Fallon et al. (2017) [967](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) [968]und der 2. Fallon et al. (2017) [967]Studie nach Eindosierung 6.4 in A und 7.3 in B.

In der Studie von Lichtman et al. (2018) wurden 397 Patienten eingeschlossen [968]. 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 [967]. 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

Konsultationsfassung

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.

Verbesserung von Lebensqualität bei Kopf-Hals-Tumor Patienten unter Radio-/ Chemotherapie (Nabilon) Empfehlung 7.78

In der Studie von Cote et al. (2016) wurden 56 Patienten mit Kopf-Hals Tumoren in 2 Gruppen randomisiert [970]. 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) Empfehlung 7.79

Die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen gibt keine Empfehlung für die Einnahme von Cannabinoiden [393]. 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 wiederrum 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 [974]. Diese wurde in der vorliegenden Leitlinie aufgrund von zu geringer Gruppengröße (n<25) und dabei fehlender Poweranalyse ausgeschlossen.

Konsultationsfassung

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 [973].

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 [971]. 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 das 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 dieser Faktoren ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.

<u>Zusatz: Zusammenfassung von Studien vor 1995 für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen</u>

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 [972].

Konsultationsfassung

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 [975]. 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 [972]. Bis auf eine RCT waren alle von vor 1995. Ein RCT von 2007 wurde eingeschlossen [976], 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 [977]. 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 [978]. 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

Konsultationsfassung

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 [970].

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) [971]. Es fanden sich signifikante Unterschieden 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) [965]. 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.

Konsultationsfassung

Es werden keine statistischen Vergleiche für die Häufigkeiten zwischen den Gruppen gegeben. Keine Unterschiede wurden gefunden für CannTox Skalen mit Schwindel, Wohlgefühl, 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) [964]. 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 [966]. Diese (≥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) [969]. 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 ≥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 [968]. 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 Symptomatiken.

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 [967]. Beurteilt als wahrscheinlich interventionsassoziiert mit einer Häufigkeit ≥ 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

Konsultationsfassung

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 ≥ 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 ≥ 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 [979]. 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 Tumoransprechens (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.

In einer retrospektiven Analyse (Daten von 2010-2014) wurde der Zusammenhang von Cannabiskonsumstörung und Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie) untersucht. Patienten (15-54 Jahre) mit einer

Konsultationsfassung

Primärdiagnose für Arrhythmie (N = 570.556) wurden mit stationären Patienten ohne Arrhythmie (N = 67.662.082) verglichen. Die Inzidenz der Cannabiskonsumstörung bei stationären Arrhythmiepatienten betrug 2,6%. Unter den Cannabiskonsumenten war die häufigste Arrhythmie Vorhofflimmern (42%), gefolgt von anderen Herzrhythmusstörungen (24%) und Vorhofflattern (8 %). Patienten mit Cannabiskonsumstörung waren jünger (15-24 Jahre, OR=4,23), männlich (OR=1,70) und Afroamerikaner (OR=2,70). Cannabiskonsumstörung war verbunden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung wegen Arrhythmie in der jungen Bevölkerung, 1,28 Mal in der Altersgruppe 15-24 Jahre (95% KI: 1.229-1.346) und 1,52 in der Altersgruppe 25-34 Jahre (95% KI: 1.469-1.578)[980].

Evidenzaufarbeitung

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

7.18.18 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.

7.80	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	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 [981]. Artemisin 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 Empfehlung 7.80.

Es gibt jedoch präklinische Studien und erste Orientierungsstudien mit experimentellen Endpunkten. Hierzu gehört die Studie von Krishna et al. (2015) [982]. 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 [982]. 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, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied (A: n = 1, B: n = 6, Wiederauftreten HR = 0.16, 95% KI 0.02, 1.3; 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 Models 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 [982]: 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.

Konsultationsfassung

7.19 Sekundäre Pflanzenstoffe

7.19.1 Curcumin

7.81	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[983], [984], [985]	
	Starker Konsens	

7.82	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[986], [987]	
	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 [983], [984], [986], [987], [985]. Taleban und Rastmanesh (2013) [984] und Hejazi et al. (2016) [983] untersuchten dabei zwei verschiedene Endpunkte in der derselben Stichprobe

Mortalität Empfehlung 7.81

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 progressionsfreite Überleben, das innerhalb von einem Jahr untersucht wurde, Gegenstand der Untersuchung [983]. 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.

Morbidität

Lebensqualität

In der zweiten Studie zu demselben Datensatz von Prostatakrebspatienten [984]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 Empfehlung 7.82

Die meisten Daten gab es zum Einfluss von Curcumin auf die Toxizität von Radiotherapie: Mansourian et al. (2015) [986], Rao et al. (2014) [987] sowie Ryan et al. (2013) [985]. Zwei der Studien untersuchten, inwiefern Curcumin das Auftreten von mit der Radiotherapie assoziierter oraler Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren verringert [986], [987]. In der ersten doppelt verblindeten Studie von Mansourian

Konsultationsfassung

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 [987]. 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 [986]. 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 das 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 [985]. 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 ($p = 963$), 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%,

Konsultationsfassung

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 [983], [984], [985], gab es in den restlichen beiden Studien keine Angaben zu Nebenwirkungen von Curcumin [986], [987]. 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 [988]. 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 [989]. Im Tierversuch verstärkte Curcumin außerdem die Bildung und Progression von Lungenkarzinomen [990].

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 [991], [992], [993], [994], [995], [996], [997], [998], [999], [1000], [1001], [1002], [1003]. 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 Curcurmin wurde von den Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Hübner (DKG) durchgeführt.

Konsultationsfassung

7.19.2 Isoflavone

7.83	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1004]	
	Starker Konsens	

7.84	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **2**	[1005], [1006], [1007], [1008]	
	Starker Konsens	

7.85	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	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.	
Evidenzlevel **1**	[1009]	
	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, Pterocarpan, 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 [1010]. Die Prävalenz von Equolproduzenten bei westlichen Erwachsenen liegt bei 20 bis 35% gegenüber 50 bis 55% bei asiatischen Erwachsenen [1011]. Interindividuelle Unterschiede in den Phänotypen werden auf Unterschiede im Mikrobiom des Darms zurückgeführt [1012]. Zudem konnten Assoziationen zu bestimmen Genen gefunden werden [1013]. 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/Androgensuppression Empfehlung 7.83Empfehlung 7.84

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 [1004]. Davon wurden sechs Studien an Patienten mit einem bereits bestehenden Prostatakarzinom durchgeführt: vier Studien im Frühstadium mit geplanter Prostatektomie [925], [1014], [1015], wobei eine Studie in zwei Veröffentlichungen

Konsultationsfassung

beschrieben wird [1016], [1017], eine Studie mit *watchfull waiting* [1018] und eine Studie mit *active surveillance* [1019]. Die Dosierungen und Präparate waren unterschiedlich: 40-80 mg Isoflavonpräparat (Prevastein HC®) täglich für 4-12 Wochen [1014], [1016], [1017], 30mg synthetisches Genistein-Aglycon täglich für 3-6 Wochen [1015], Genistein-kombiniertes Polysaccharid mit 450 mg Genistein und 300 mg Daidzein täglich für 6 Monate [1019], Sojaproteingetränk mit 60mg Genistein täglich für 12 Wochen [1018] oder Brot mit Sojaproteinkörnern mit 117 mg Isoflavone täglich für 22-27 Tage [925]. Die Kontrollgruppen haben in vier Fällen ein Placebo bekommen [1019], [1018], [1016], [1017], [1015], in einem Fall Weizenbrot [925] und in einem weiteren Fall gab es keine Kontrollgruppe ohne Isoflavone, da es sich um eine Dosisfindungsstudie handelte [1014]. 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) [1014]. Fünf Studien untersuchten den PSA –Wert [925], [1019], [1018], [1014], [1015], 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) [925]. 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) [925]. In einer Metaanalyse [1004]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, I2= 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 [925], [1015], in zwei Studien waren zwei Domänen in der Bewertung „unklar“ [1019], [1018] und eine Studie durchgehend „niedrig“ [1016], [1017]. Die Studie zur Dosisfindung wurde nicht bewertet [1014]. 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 [1019], [1018], [1015], aber nur eine hat die errechnete Teilnehmeranzahl erreicht [1015] 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

Konsultationsfassung

Qualität, da die Studienauswahl und Datenextraktion im Vier-Augen-Prinzip durchgeführt, die Studien sehr ausführlich in den Evidenztabellen 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 [1007] und dass mögliche Interessenskonflikte der Primärstudien außer Acht gelassen wurden. Einer der Autoren der Metanalyse 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 [371] wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie in der eben dargestellten Metaanalyse (van Die et al., 2014 [1004]). Hier werden zunächst die zwei Studien betrachtet, die eine Genistein-Supplementation durchgeführt haben. Für die eine Studie, in der die Patienten vor Prostatektomie 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) [1015]. 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 [1018]. 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 [1004] deckt. Die Autoren bestätigen ebenso, dass in den Studien, die Präparate mit Isoflavonkombinationen verwendet haben [1020], [1019], [1014], kein Einfluss des jeweiligen Präparats auf die PSA-Entwicklung festgestellt werden konnte. Die eine Studie, welche positive Effekte zeigte [925], 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 denovo Recherche der Leitlinienautoren 4 weitere RCTs gefunden, die ebenso den PSA-Wert erhoben haben [1005], [1021], [1006], [1007]. Auch die Studie von Bosland et al. (2013) soll hier näher beschrieben werden [1020].

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 [1020]. 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 ≥ 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.

Konsultationsfassung

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 [1021]. 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 [1006], [1007]. 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 [1005]. 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 [925]. 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 [1004] und des systematischen Reviews [371] 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

Konsultationsfassung

vier weiteren RCTs konnte zudem kein signifikanter Effekt gefunden werden [1004]. Ein Nachteil ist, dass die Power der anderen Studien fraglich war. In weiteren fünf randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelt verblindeten Studien [1005], [1020], [1021], [1006], [1007] 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 [1020].

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 [1005]. 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 [1007]. 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 [1007]. 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 Sojaproetein mit 160 mg Isoflavone) mit Placebo-Pille, B: „Venlaflaxin alleine“: Venlaflaxin (75 mg) mit Placebo-Pulver (20 g Milch-Protein), C: „Soja mit Venlaflaxin Kombination“: Soja-Pulver (20 g Sojaprotein mit 160 mg Isoflavone) mit Venlaflaxin (75 mg), D: „Nur Placebos“: Placebo-Pulver (20 g Milch-Protein) und Placebo-Tablette [1008]. 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: Anzahl x Intensitäts-Durchschnitt) berechnet. In allen Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen gefunden werden. Auch nachdem die Gruppen A und C

Konsultationsfassung

(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 [1005]. 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 Venlaflaxin 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 [1008]. 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 (F*unctional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* 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.

Konsultationsfassung

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 Epsworth Sleepiness Skala ermittelt und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen nach 6 und nach 12 Wochen gefunden [1007]. 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) [1007]. 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) [1006], welche sich auf die gleiche Studie wie Sharma et al. (2009) [1007] 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.

Konsultationsfassung

Nebenwirkungen

Laut der Autoren der Metaanalyse von van Die et al. (2014) berichteten 7 der 8 eingeschlossenen Studien die Nebenwirkungen einer Isoflavon-Gabe [1004]. Zwei der Studien hätten es jedoch versäumt, den Arm anzugeben, in dem die Ereignisse auftraten. Die berichteten Nebenwirken seien überwiegend mild gewesen, obwohl in einer Studie Bauchschmerzen gemeldet worden seien, die als (mittelschwere) Ereignisse des Grades II eingestuft wurden [1016], [1017]. In den Studien, in denen Interventions- und Placeboarm miteinander verglichen wurden, seien die Nebenwirkungen mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Armen aufgetreten [1016], [1017], [1015]. 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 [1016], [1017].

Ein ähnliches Bild zeigt sich in den weiteren Studien, die hier dargestellt wurden: Bosland et al. (2013) [1020] und Vitolins et al. (2013) [1008] 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 [1021]. 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 [1005].

Insgesamt lässt die Datenlage vermuten, dass eine Isoflavon-Gabe bei Patienten mit Prostatakrebs zu keinen Nebenwirkungen führt.

Brustkrebs

Menopausale Symptome und Lebensqualität Empfehlung 7.85

Ein systematisches Review von Leggett et al. (2015) [1009] fasst alle vier relevanten RCTs zum Thema Soja/Isoflavone bei Brustkrebspatientinnen zusammen, die auch in der Recherche der Leitlinienautoren gefunden wurden [1022], [1023], [1024], [1025]. 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 [1023], [1025]. Eine andere Studie ergab, dass Soja/Isoflavone die Symptome der Menopause im Vergleich zur Placebogruppe nicht reduzierte [1022], während Quella et al. (2000) [1024] 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.

Konsultationsfassung

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) [1009] keine Angaben zu den Nebenwirkungen macht, wurden die darin eingeschlossenen Primärstudien durchsucht. In den Studien von MacGregor et al. (2005) [1022] und Quella et al. (2000) [1024] 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%) [1025]. 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.

Konsultationsfassung

7.19.3 Epigallocatechingallat

7.86	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat auf die Tumorentwicklung und den PSA-Wert bei onkologischen Patienten bzw. Patienten mit Prostatakarzinom vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die in den Studien untersuchten Parameter gegeben werden.	
Evidenzlevel **3**	[1026], [1027], [1028]	
	Starker Konsens	

7.87	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[1029]	
	Starker Konsens	

7.88	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[1030]	
	Starker Konsens	

7.89	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **3**	[1031]	
	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 Stoffwechselvorgänge in der Tumorzelle beeinflusst. Präklinische Studien zeigten eine antiangiogenetische Wirkung von EGCG, indem es die Bindung von VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 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 [1027], [1026], eine Studie zur Behandlung des oberflächlichen Basalzellkarzinoms [1028], eine Studie zur Kontrolle des Körpergewichts bei ehemaligen Brustkrebspatientinnen [1029], eine Studie zur Verminderung der Geruchsbildung bei onkologischen Wunden [1030], eine Studie zur Prävention von Radiotherapie-induzierten gastrointestinalen Beschwerden [1031] und eine Phase-IB Studie zur Überprüfung der Verträglichkeit verschiedener Dosierungen von EGCG bei hormonrezeptor-negativen Brustkrebs [1032]. 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 [1033], [1034].

Tumorentwicklung und PSA-Wert Empfehlung 7.86

Die Studien von Henning et al. (2015) [1027] und Nguyen et al. (2012) [1026] 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 [1027]. Bei Nguyen et al. (2012) hingegen wurde

Konsultationsfassung

ein Arm mit Polyphenon E (Wirkstoff EGCG, N = 25) mit einem Placebo-Arm (N = 25) verglichen [1026]. 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 ± 5.2 zu T1 = 8.4 ± 4.3, Kontroll-Arm (n = 30): T0 = 9.9 ± 8.5 zu T1 = 10.0 ± 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 ± 4.3 zu T1 = 9.6 ± 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 ± 2.56, Placebo-Arm: -0.08 ± 1.28ng/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 [1027]. 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 [1026]. 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 [1028]. Es wurden zwei Arme miteinander verglichen, in denen der eine topische Sinecatechin-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 Sinekatechine- [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 (Sinecatechin-Arm: 1 Fall (5 %), Placebo-Arm: 2 Fälle (10%), p > 0.99). Die Tumorgröße 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 -

Konsultationsfassung

größe. Jedoch kann keine eindeutige Aussage aufgrund einer Studie getroffen werden.

Körpergewicht/ BMI/ Körperfettanteil Empfehlung 7.87

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 [1029]. 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 Empfehlung 7.88

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 [1030]. 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 Verbandswechsel behandelt. Für die Erhebung der zu untersuchenden Endpunkte wurden für den Geruch der Wunde die Verbal Numerical Scale 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.

Konsultationsfassung

Prävention Radiotherapie-induzierter gastrointestinaler Beschwerden Empfehlung 7.89

Bei der Studie von Emami et al. (2014) wurde der Effekt von EGCG zur Prävention von Radiotherapie-induzierten gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall und Erbrechen) untersucht [1031]. 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 unstimmig 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 [1027], [1028], [1026], [1029], gab es in allen Studien mehrere Kritikpunkte. Unter anderem waren es insgesamt relativ kleine Stichprobengrößen [1031], [1028], [1030], [1026], [1029]. Außerdem wurde oft eine per-Protokoll-Analyse anstelle einer Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt, was zu einer Verzerrung und Überschätzung der Ergebnisse führen kann [1027], [1026], [1029]. Bei zwei Studien ist die Berichterstattung lückenhaft [1031], [1026].

Nebenwirkungen:

Die Studie von Stendell-Hollis et al. (2010) enthält keine Informationen zu Nebenwirkungen [1029]. In den Studien von Emami et al. (2014) [1031], Henning et al. (2015) [1027]und Lian et al. (2014) [1030]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) [1032]und Nguyen et al. (2012) [1026]wurden die Nebenwirkungen mittels CTCAE (Common

Konsultationsfassung

Terminology Criteria for Adverse Events) erfasst und bei Kessels et al. (2017) [1028]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 [1032]. 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 [1026]. 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 [1029]. In der Studie von Kessels et al. (2017) zur Behandlung des oberflächlichen Basalzellkarzinoms traten im Arm mit der Sinecatechin-Salbe signifikant häufiger Nebenwirkungen auf [1028]. 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) [1033], Fritz et al. (2013) [1035]und Sarma et al. (2008) [1034]fanden sich insgesamt sowohl präklinisch, als auch in Fallberichten und vereinzelten 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 gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen), wenn die Einnahme des Präparates aus Grünem Tee nüchtern erfolgte [1033]. Außerdem zeigten präklinische Studien, dass Grüner Tee hemmende Effekte auf die intestinale Absorption und auf metabolisierende Enzyme hat.

Konsultationsfassung

Deshalb ist bei der gleichzeitigen Gabe mit anderen Medikamenten, die von den Enzymen metabolisiert werden Vorsicht geboten und von der allgemeinen Nüchterneinnahme 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 [1035]. 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 als Sicherheitsstufe Klasse 2 eingestuft [1034]. Des Weiteren wurde aufgrund der gesammelten Daten (unter anderem Lebertoxizität und häufigere Nebenwirkungen bei Nüchterneinnahme) 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.

7.19.4 Lycopin

7.90	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **1**	[371], [1036], [1037], [1038], [1039], [1040], [1041], [1042]	
	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.

Studien zur Wirksamkeit Empfehlung 7.90

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 [371]. 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 [1036], hinsichtlich der PSA-Entwicklung und des Gleason-Scores [1038]und hinsichtlich der PSA-Entwicklung allein [1039]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 Studienabbrechern). 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 [371].

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 [1037]. 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(A vs. C) = 0.26, p(B vs. C) = 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 [1041]. 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

Konsultationsfassung

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(A vs. C) = 0.016, p(B vs. C) = 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 [1041]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 [1043].

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 [1042]. 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 Ansprechrate 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.

Konsultationsfassung

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 [1040]. Alle Patienten erhielten neben der Chemotherapie auch eine Standardbehandlung zur Prävention von Nierenschädigungen mit Hydration 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 [1044], [1045]. In einer Studie wurden Nebenwirkungen berichtet, aber nachweislich kein Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe festgestellt [1039]. 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

Konsultationsfassung

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 [1044]. 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 [1045]. 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 [1039]. 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 [1038]. In der RCT von Ansari and Gupta (2003) nahmen 27 Prostatakrebs-Patienten im Behandlungsarm täglich 4 mg Lycopin über einen unbestimmten Zeitraum [1036]. Laut Autoren hätten alle Teilnehmer das Lycopin gut vertragen. Das gleiche gilt für die dritte Studie [1041], 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

Konsultationsfassung

Migränekopfschmerzen [1037]. 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 [1046]. 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 [1047]. 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 Onkologens 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 [1048]. 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 [1049]. 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 [1050].

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.

Konsultationsfassung

7.19.5 Resveratrol

7.91	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel **5**		
	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 [1051]. 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 [1052], [1053], [1054], [1055], [1056], [1057]. Eine Arbeit bezog sich allein auf Analkrebs [1056] und eine andere auf die Behandlung von Gehörverlust bei einer Cisplatin-Gabe [1053]. Die anderen vier hatten keine Einschränkungen auf Krebsentitäten oder Outcomes und suchten Studien zu Resveratrol entweder direkt [1055], [1057] oder indirekt über die Suche nach Studien mit Pflanzen- und Zusatzstoffen in der Krebsbehandlung [1052], [1054]. 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 [1057], 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 [1058]. In einer anderen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie sei jeweils zwei gesunden Freiwilligen sechsmal täglich 25, 50, 100 oder 150 mg Resveratrol verabreicht worden. Die

Konsultationsfassung

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 [1059]. 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 [1060]. In einer weiteren Arbeit seien zwei weitere Studien beschrieben worden, allerdings ohne experimentelle Details vorzulegen [1061]: 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 [1062]. 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 [1057]. 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 [1051]. 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 [1051]) und einer einarmigen Studie (n = 20, Pawar et al., 2010 [1063]) 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.

Konsultationsfassung

Evidenzaufarbeitung

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

Konsultationsfassung

8 Forschungsfragen

Im Rahmen der Erstellung dieser Aktualisierung wurden von den Arbeitsgruppen Themen mit besonderen Forschungsbedarf herausgestellt. Basierend auf dem PICO-Schema wurden detaillierte Fragestellungen herausgearbeitet.

Tabelle 12: Übersicht Forschungsfragen AG A

	Patient(in)	Intervention (diagn./therapeutisch)	Vergleichsintervention	Outcome	Studiendesign/ggf. Mindestnachbeobachtungszeit
1	Klinische Frage: Wie ist der Stellenwert der Therapieoptionen zur Verbesserung der Symptomatik einer Krebserkrankung, und zwar während der Behandlungsphase und/oder danach? Schlüsselfrage: Ist bei Patient:Innen mit einer Krebserkrankung die Durchführung von Akupunktur/Akupressur/Ohr-Akupunktur etc. wirksam hinsichtlich der Verbesserung der Symptome des Clusters Angst/Depression + Schmerz, und gibt es Hinweise auf spezielle Responder-Subgruppen?				
	Volljährige Patient:Innen in jedem Krankheitsstadium, die unter dem Symptomcluster Angst/Depression + Schmerzen leiden	Akupunktur, Akupressur, E-Akupunktur, Ohrakupunktur	Keine Intervention, Warteliste, Standardversorgung, Usual Care, Aktive Kontrolle, Attention Control, Plazebo/Sham-Intervention	Primärer Endpunkt: Reduktion oder Änderung aller Symptomatiken/Symptome des Clusters Sekundärer Endpunkt: Ermittlung der Responder. Welche Patient:Innen-subgruppe erlebt größere Effekte durch die Intervention.	Mind. 20 Teilnehmer.Innen pro Gruppe

	Patient(in)	Intervention (diagn./therapeutisch)	Vergleichsintervention	Outcome	Studiendesign/ggf. Mindestnachbeobachtungszeit
2	Klinische Frage: Welche Methode ist hinsichtlich der langfristigen Reduktion einer chronischen krebsbedingten Fatigue am effektivsten? Schlüsselfrage: Ist Hydrotherapie hinsichtlich der Reduktion von Fatigue gleichwertig mit anderen physiotherapeutischen bzw. bewegungstherapeutischen Optionen bei Patient:Innen, die nach Behandlungsende eine chronische Fatigue entwickelt haben? Variante: Ist Hydrotherapie hinsichtlich der Symptomreduktion und Steigerung der Lebensqualität wirkungsvoll bei Patient:Innen, die nach Behandlungsende eine chronische Fatigue entwickelt haben?				
	Volljährige Patient:Innen nach Behandlungsende, die eine chronische Fatigue entwickelt haben	Hydrotherapie im klassichen Sinne	Bewegungstherapie, Physiotherapie - Land – bzw. Wasser-basiert Variante: Keine Intervention, Warteliste, Standardversorgung, Usual Care, Aktive Kontrolle, Attention Control, Plazebo/Sham-Intervention	Reduktion bzw. der Fatigue-Symptomatik und keine statistischen Unterschiede bezügl. der Kontrollgruppe, i.e. Nachweis der Gleichwertigkeit Variante: Reduktion bzw. Änderung der Fatigue-Symptomatik	Mind. 20 Teilnehmer.Innen pro Gruppe

Konsultation

Tabelle 13: Forschungsfragen AG C

	Patient(in)	Intervention (diagn./therapeutisch)	Vergleichsintervention	Outcome	Studiendesign/ggf. Mindestnachbeobachtungszeit
1	Klinische Frage: Kann eine standardisierte, onkologisch angepasste Massage krebs- oder therapiebedingte Beschwerden bei erwachsenen onkologischen Patient:innen wirksam und sicher lindern? Schlüsselfrage: Führt bei erwachsenen onkologischen Patient:innen mit klinisch relevanten krebs- oder therapiebedingten Beschwerden eine standardisierte, onkologisch angepasste Massage zusätzlich zur Standardversorgung im Vergleich zu einer hinsichtlich Dauer, Zuwendung und Berührung vergleichbaren Kontrollintervention oder zur alleinigen Standardversorgung zu einer stärkeren Reduktion von Schmerzen und Fatigue sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität?				
	Population und klinische Merkmale: Erwachsene onkologische Patient:innen während oder nach einer antitumoralen Therapie mit krebs- oder therapiebedingten Beschwerden, insbesondere Schmerzen oder Fatigue.	Standardisierte therapeutische Intervention: Standardisierte, onkologisch angepasste klassische/schwedische Massage zusätzlich zur leitliniengerechten Standardversorgung.	Aktive Kontrollintervention oder Standardversorgung: Leitliniengerechte Standardversorgung oder eine hinsichtlich Dauer und Zuwendung vergleichbare Kontrollintervention, z. B. leichte Berührung.	Priorisierte patientenrelevante Endpunkte: Schmerzen, Fatigue, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse, erfasst mit validierten Instrumenten.	Randomisierte kontrollierte Studien: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), möglichst mit verblindeter Endpunkterhebung; Nachbeobachtung mindestens 3 Monate.

Konsul

Tabelle 14: Übersicht Forschungsfragen AG D

	Patient(in)	Intervention (diagn./therapeutisch)	Untergrupppe	Outcome	Studiendesign/ggf. Mindestnachbeobachtungszeit
1	Klinische Frage: Wie häufig liegt bei erwachsenen onkologischen Patient_innen (ggf. differenziert nach Tumortyp, Krankheitsstadium, Therapiephase sowie weiteren Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Hauttyp, Jahreszeit und Komorbiditäten) ein Vitamin-D-Mangel (z. B. 25-OH-Vitamin-D < 20 ng/mL bzw. < 30 nmol/L) vor, und welche Untergruppen sind besonders betroffen? Schlüsselfrage: Wie hoch ist die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels (definiert z. B. als 25-OH-Vitamin-D < 20 ng/mL oder < 30 nmol/L) bei erwachsenen onkologischen Patient_innen insgesamt und in relevanten Untergruppen (nach Tumortyp, Stadium, Therapiephase, Alter, Geschlecht, Hauttyp, Jahreszeit, Komorbiditäten), basierend auf prävalenzschätzenden Beobachtungsstudien (z. B. Querschnittsstudien)?				
	Erwachsene onkologische Patienten (z. B. alle Patienten einer onkologischen Ambulanz/Klinik; ggf. nach Tumortyp, Stadium, Therapiephase weiter unterteilt).	Vorliegen eines Vitamin D Mangels (z. B. 25 OH Vitamin D < 20 ng/mL oder < 30 nmol/L, je nach Definition).	Ggf. verschiedene Unterzielgruppen innerhalb der onkologischen Population, z. B.: nach Tumortyp (Mamma-, Prostata-, gastrointestinale, hämatologische Malignome etc.) nach Stadium (lokalisiert vs. metastasiert) nach Therapiephase (neu diagnostiziert, unter Therapie, Nachsorge) nach Alter, Geschlecht, Hauttyp, Jahreszeit, Komorbiditäten etc.	Prävalenz (Häufigkeit) des Vitamin D Mangels in den jeweiligen Untergruppen (Anteil der Patienten mit Vitamin D Mangel, ggf. mit 95 % Konfidenzintervall).	prävalenzschätzende Beobachtungsstudie, zB. Querschnittsstudie (cross sectional)

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 (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/qualitaetsindikatoren).

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 2025 und 2026 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 Kapitel 10. Ableitung der Qualitätsindikatoren eingesehen werden.

Der erstellte Fragebogen, sowie die Handouts finden sich im Anhang.

Konsultationsfassung

10 Änderungen im Rahmen der Aktualisierung zur Version 2

Tabelle 15: Änderungen in Empfehlungen und Statements in der Aktualisierung

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		7.22	Es liegen 2 RCTs von niedriger Qualität zum Einsatz von intravenösem Vitamin C zur Linderung des postoperativen Schmerzes vor. Es kann keine generelle Empfehlung für oder gegen eine Verordnung von Vitamin C mit dem Ziel der verbesserten Schmerztherapie gegeben werden. Endpunkte: Postoperativer Schmerz, Opioidbedarf/ Rescue Analgetics, Post-OP Fatigue/ Übelkeit, Erbrechen	neu 2025
		7.23	Es liegt 1 hochwertige RCT zum Einsatz von intravenösem Vitamin C bei transurethraler Resektion eines Harnblasenkarzinoms vor. Die intravenöse Gabe von Vitamin C kann zur Linderung der postoperativen Katheter-assoziierten Blasenbeschwerden bei dieser Population zusätzlich zur bestehenden Schmerztherapie erwogen werden.	neu 2025
		7.24	Es liegen 2 RCTs von niedriger Qualität zum Einsatz von oralem Vitamin C mit dem Ziel der Verlängerung der (progressionsfreien) Überlebenszeit vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Verordnung von oralem Vitamin C mit diesem Ziel gegeben werden. Bei der Anwendung von Therapien, die eine Radikalbildung voraussetzen, soll Vitamin C nicht begleitend als Nahrungsergänzungsmittel oder	neu 2025

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			Arzneimittel eingesetzt werden. Endpunkte: Überleben, PFS, Symptomverbesserung	
		7.25	In der Gruppe der soliden Tumore, liegt nur eine RCT zur Wirkung von intravenösem Vitamin C mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit, der progressionsfreien Zeit oder der Erhöhung des Tumoransprechens bei fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom vor. Es zeigen sich keine Vorteile für diese Parameter in der Population. Intravenöses Vitamin C sollte nicht mit diesem Ziel bei soliden Tumoren eingesetzt werden.	neu 2026
7.61	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.	7.42	Es liegen widersprüchliche Ergebnisse aus RCTs zur präventiven und therapeutischen Wirkung von Zink bei Chemotherapie assoziierter Mukositis vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Zink mit diesem Ziel gegeben werden.	modifiziert 2026
7.45	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.	7.43	Es liegen Daten aus vier RCTs von moderater Qualität vor, von denen drei einen positiven Einfluss einer Zink-Supplementation auf die bestrahlungsinduzierte Mukositis zeigen. Eine Zink-Supplementation kann zur Prävention der radiogenen Mukositis erwogen werden.	modifiziert 2026
7.63	Es liegen Daten aus 4 RCTs zur Wirksamkeit von Ginseng auf die Verbesserung von Fatigue bei onkologischen	7.60	Es liegen Daten aus 2 MAs (über 4 und 6 RCTs), sowie einer Netzwerk-MA (5 RCTs) zur Wirksamkeit von Ginseng auf die	modifiziert 2025

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Patienten vor. Ginseng kann zur Verbesserung von Fatigue bei diesen Patienten erwogen werden.		Verbesserung von Fatigue bei onkologischen Patienten vor. Ginseng kann zur Verbesserung von Fatigue bei diesen Patienten erwogen werden.	
		7.61	Es liegen Daten aus einer MA über 4 RCTs und zusätzlichen 2 RCTs zur Wirksamkeit von Ginseng auf die Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Ginseng kann bei diesen Patienten zur Verbesserung der Lebensqualität erwogen werden.	neu 2025
		7.73	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Mariendistel auf Mortalität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Mariendistel zur Senkung der Mortalität gegeben werden.	neu 2026
7.75	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.	7.74	Für die therapieassoziierte Morbidität (Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Radiodermatitis, periphere Neuropathie, Kardiotoxizität) zeigen einzelne RCTs Hinweise auf mögliche protektive Effekte durch den Einsatz der Mariendistel, insbesondere für die chemotherapieinduzierte Hepatotoxizität.Aufgrund methodischer Limitationen kann keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung von Mariendistel bei dieser Indikation gegeben werden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
5.16	Onkologischen Patienten soll körperliche Aktivität unter und nach Abschluss der Krebstherapie empfohlen werden. Insbesondere wird empfohlen a) körperliche Inaktivität zu vermeiden. 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.			entfallen 2020
5.17	Onkologische Patienten sollen zum Erhalt der motorischen Hauptfähigkeiten eine Trainingsanleitung mit folgenden Elementen erhalten: Ausdauertraining Krafttraining Koordinationstraining Beweglichkeitstraining			entfallen 2020
5.18	Körperliche Aktivität und Sport sollen mit dem Ziel zur Behandlung und Prävention von krebsspezifischer Fatigue empfohlen werden.			entfallen 2020
5.19	Körperlichen Aktivität und Sport sollen mit dem Ziel der Erhaltung der Lebensqualität empfohlen werden.			entfallen 2020

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/.

Konsultationsfassung

Leitlinienprogramm Onkologie

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 Tumortherapie 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:

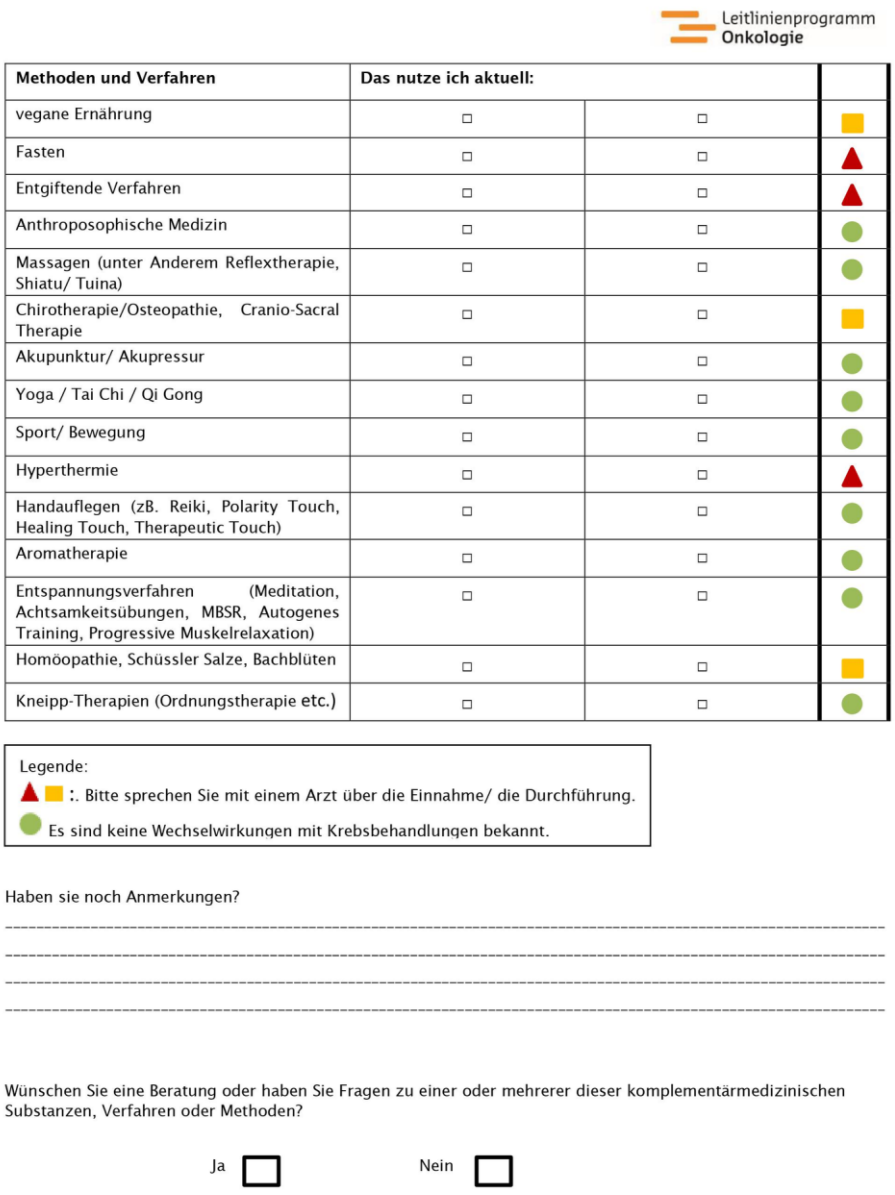
Geschlecht: ☐ m ☐ w

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	☐	☐	▲
Vitamin B1, B2, B6, B1 oder Folsäure	☐	☐	■
Vitamin D	☐	☐	●
„Vitamin B17"/Aprikosenkerne	☐	☐	▲
Carnitin	☐	☐	■
Zink	☐	☐	■
Selen	☐	☐	■
Curcumin	☐	☐	■
Grüner Tee (Epigallocatechingallat)	☐	☐	■
Isoflavone	☐	☐	▲
Lycopin	☐	☐	●
Resveratrol	☐	☐	●
Enzyme	☐	☐	■
Phytotherapeutika	☐ Welches? _____ _____ _____ _____	☐	■
Mistel	☐	☐	■
Probiotika	☐	☐	■
Salbei	☐	☐	●
Kamille	☐	☐	●
Lavendel	☐	☐	●
chinesische Kräuter / Tees	☐	☐	▲
Ayurvedische Heilpflanzen	☐	☐	▲
Klassische Naturheilverfahren (zB. Wärme-, Kälte-, Wasseranwendungen etc.)	☐	☐	●
Ketogene Diäten	☐	☐	▲

Abbildung 1: Fragebogen strukturierte Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren (Seite 1)



Leitlinienprogramm Onkologie

Methoden und Verfahren	Das nutze ich aktuell:		
vegane Ernährung	□	□	■
Fasten	□	□	▲
Entgiftende Verfahren	□	□	▲
Anthroposophische Medizin	□	□	●
Massagen (unter Anderem Reflextherapie, Shiatu/ Tuina)	□	□	●
Chirotherapie/Osteopathie, Cranio-Sacral Therapie	□	□	■
Akupunktur/ Akupressur	□	□	●
Yoga / Tai Chi / Qi Gong	□	□	●
Sport/ Bewegung	□	□	●
Hyperthermie	□	□	▲
Handauflegen (zB. Reiki, Polarity Touch, Healing Touch, Therapeutic Touch)	□	□	●
Aromatherapie	□	□	●
Entspannungsverfahren (Meditation, Achtsamkeitsübungen, MBSR, Autogenes Training, Progressive Muskelrelaxation)	□	□	●
Homöopathie, Schüssler Salze, Bachblüten	□	□	■
Kneipp-Therapien (Ordnungstherapie etc.)	□	□	●

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 zu Krebsbedingten Symptomen und komplementären Verfahren und Methoden

Hinweis zur Spalte „Patientengruppe“: Wird in einer Empfehlung der Begriff „onkologische Patienten“ verwendet, beruht diese auf einer Evidenzbasis, in der verschiedene Tumorentitäten eingeschlossen sind; die Leitliniengruppe hat die Empfehlung bzw. das Statement daher bewusst verallgemeinert.
Bei spezifischen Formulierungen wie „Brustkrebspatientinnen“ basiert die Evidenz hingegen ausschließlich auf dieser Entität, sodass auf eine Verallgemeinerung verzichtet wurde und die Empfehlung bzw. das Statement nur für diese klar definierte Subgruppe gilt.
Weitere Subgruppen können sich beispielsweise nach Art der antineoplastischen Therapie oder nach Tumorstadium unterscheiden.

11.2.1 Positiv-Empfehlungen

**Angstsymptome sind hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Angststörung (ICD F40 oder F41) zu verstehen.*

**Depressivität ist hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Depression (ICD F32 oder F33) zu verstehen.*

Konsultationsfassung

Tabelle 16: Angst/Ängstlichkeit*

Verfahren/ Methoden	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Akupunktur	Kann	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromataseinhibitoren
Meditation	Kann	• Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie, sowie vor Mastektomie • Patienten mit Leukämie 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 17: Depressivität*

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
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
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 18: Ein- und Durchschlafstörungen

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Tai Chi/ Qigong	Sollte	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie
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 19: Fatigue

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Tai Chi/ Qigong	Sollte	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/ Radio-therapie
Yoga	Sollte	• Onkologische Patienten • während und nach Abschluss von Chemo-/ Radio-therapie

Tabelle 20: Ileus (Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation)

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Akupunktur	Kann	• Kolonkarzinompatienten

Tabelle 21: Kognitive Beeinträchtigung

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
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 22: Lebensqualität

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Akupunktur	Kann	• Onkologische Patienten • globale und tumorspezifische Lebensqualität während und nach onkologischer Therapie
Ginseng	Kann	• Onkologische Patienten
Homöopathie	Kann	• Onkologische Patienten • Intervention: Klassische Homöopathie
individualisiertes, multimodales komplementär-medizinisches Therapieangebot	Kann	• Brustkrebspatientinnen • während und nach Abschluss der onkologischen Therapie
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 (Viscum album L.)
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 23: Menopausale Symptome

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Akupunktur	Kann	• Onkologischen Patienten • Menopausale Beschwerden, spezifisch Hitzewallungen
Cimicifuga racemosa	Kann	• Brustkrebspatientinnen
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	• Patientinnen mit Brustkrebs oder anderen gynäkologischen Tumoren • nach adjuvanter Therapie
Yoga	Kann	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie

Tabelle 24: Mukosa (Mukositis)

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Selen (Natriumselenit/Selenium)	Kann	• Patienten mit Kopf-Hals Tumoren mit Selendefizit • Endpunkt Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkugen (orale Mukositis)
Selen (Natriumselenit)	Kann	• Patientinnen mit gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs mit Selendefizit • Endpunkt Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen (Diarrhö)
Zink (Supplementation)	Kann	• Onkologische Patienten • Endpunkt Prävention radiogener (strahleninduzierter-) Mukositis

Tabelle 25: Schmerz

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Akupunktur	Sollte	• Brustkrebspatientinnen • Endpunkt Gelenkschmerzen durch Aromataseinhibi-toren
Akupunktur	Sollte	• Onkologische Patienten • Endpunkt Tumorschmerz
Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Akupressur	Kann	• Patienten mit Tumorschmerzen • Intervention: Ohr-Akupressur
Akupunktur	Kann	• Onkologische Patienten • Endpunkt Chemotherapie-induzierte periphere neu-ropathische Schmerzen
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 komple-mentär-medizinisches Therapieangebot	Kann	• Brustkrebspatientinnen • während und nach Abschluss der onkologischen Therapie

Tabelle 26: Senkung der Komplikationsraten

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Carnitin	Kann	• Patienten mit Leberzell- und Gallengangkarzinom • Präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausauf-enthalts nach Leberteilentfernung

Tabelle 27: Stress

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Meditation	Kann	• Onkologische Patienten • Intervention: achtsamkeitsbasierte Atemtechnik • Endpunkt akute Stressperzeption während der Chemotherapie, in palliativmedizinischer Versorgung
Mindfulness-based Stress Reduction	Kann	• Onkologische Patienten • während und nach der onkologischen Therapie

Tabelle 28: Übelkeit & Erbrechen

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
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 29: Xerostomie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Akupunktur	Kann	• Patienten mit Kopf-Hals Tumoren • während Radio-/ Chemotherapie
Akupunktur	Kann	• Onkologische Patienten • nach adjuvanter Radiotherapie

Tabelle 30: Zerebrale Ödeme

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patienten
Boswellia serrata	Kann	• Patienten mit Hirntumoren unter Strahlentherapie • ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie • Endpunkt: Verminderung zerebraler Ödeme

11.2.2 Negativ-Empfehlungen

Tabelle 31: Angst/ Ängstlichkeit*

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	• Onkologische Patienten

Tabelle 32: Depressivität*

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	• Onkologische Patienten

Tabelle 33: Dermatitis

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Aloe Vera (Aloe Vera-haltige Cremes, Lotions oder Aloe Vera Gele)	Soll nicht	• Onkologische Patienten • Vorbeugung der Radiodermatitis

Tabelle 34: Fatigue

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
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 35: Lebensqualität

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Vitamin E und Beta-Carotin (Vitamin A)	Soll nicht	• Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	• Onkologische Patienten
Vitamin B12 und Folsäure	Sollte nicht	• Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) mit normwertigen Vitamin B12/Folsäure-Spiegeln • während Chemotherapie

Tabelle 36: Menopausale Symptome

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Isoflavone (Soja)	Soll nicht	• Brustkrebspatientinnen
Vitamin E	Soll nicht	• Brustkrebspatientinnen • Endpunkt Hitzewallungen

Tabelle 37: Mukositis

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Vitamin E	Sollte nicht	• Onkologische Patienten • Chemotherapieinduzierte Mukositis

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Vitamin E	Sollte nicht	• Kopf-Halstumorpatienten • unter Strahlentherapie

Tabelle 38: Neutropenie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Vitamin B12 und Folsäure	Sollte nicht	• Lungenkarzinom- und Mesotheliompatienten (im fortgeschrittenen Stadium) mit normwertigen Vitamin B12/Folsäure-Spiegeln • Während Chemotherapie

Tabelle 39: Ototoxizität

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Vitamin E	Soll nicht	• Onkologische Patienten • chemotherapie-induiziert

Tabelle 40: Periphere Neuropathie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Carnitin	Soll nicht	• Onkologische Patienten • taxaninduziert
Vitamin E	Soll nicht	• Onkologische Patienten • Endpunkt chemotherapieinduzierte periphere Polyneuropathie

Tabelle 41: Schmerz

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	• Onkologische Patienten

Tabelle 42: Toxizität

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
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 43: Übelkeit und Erbrechen

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Bioenergiefeld-Therapien (Reiki, Handauflegen)	Sollte nicht	• Onkologische Patienten

Tabelle 44: Xerostomie

Verfahren/ Methoden	Empfehlungs-stärke	Patientengruppe und Kontext
Kombination von Vitamin C und Vitamin E	Sollte nicht	• Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren • Strahlentherapie-induziert

11.3 Übersicht Empfehlungen zu komplementären Verfahren/ Methoden

Hinweis zur Spalte „Patientengruppe“: Wird in einer Empfehlung der Begriff „onkologische Patienten“ verwendet, beruht diese auf einer Evidenzbasis, in der verschiedene Tumorentitäten eingeschlossen sind; die Leitliniengruppe hat die Empfehlung bzw. das Statement daher bewusst verallgemeinert.

Bei spezifischen Formulierungen wie „Brustkrebspatientinnen“ basiert die Evidenz hingegen ausschließlich auf dieser Entität, sodass auf eine Verallgemeinerung verzichtet wurde und die Empfehlung bzw. das Statement nur für diese klar definierte Subgruppe gilt.
Weitere Subgruppen können sich beispielsweise nach Art der antineoplastischen Therapie oder nach Tumorstadium unterscheiden.

11.3.1 Positiv-Empfehlungen

**Angstsymptome sind hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Angststörung (ICD F40 oder F41) zu verstehen.*

**Depressivität ist hier nicht im Sinne einer diagnostizierten Depression (ICD F32 oder F33) zu verstehen*

Tabelle 45: Akupressur

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Fatigue	Kann	• Onkologische Patienten
Schmerz	Kann	• Patienten mit Tumorschmerzen • Intervention: Ohr-Akupressur
Übelkeit & Erbrechen (Chemo- oder Radiotherapie-induziert)	Kann	• Onkologische Patienten

Tabelle 46: Akupunktur

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
(Gelenk-) Schmerz durch Aromataseinhibitoren	Sollte	• Brustkrebspatientinnen
(Tumor-)Schmerz	Sollte	• Onkologische Patienten
Angst/ Ängstlichkeit*	Kann	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromatasehinhibitoren
Depressivität*	Kann	• Brustkrebspatientinnen • nach Abschluss von Chemotherapie oder unter Therapie mit Aromatasehinhibitoren
Ein- und Durchschlafstörungen	Kann	• Onkologische Patienten

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Cancer Related Fatigue	Kann	• Onkologische Patienten
Ileus (Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation)	Kann	• Kolonkarzinompatienten
Kognitive Beeinträchtigung (subjektiv und objektiv)	Kann	• Brustkrebspatientinnen • unter adjuvanter Chemotherapie
Lebensqualität (global und tumorspezifisch)	Kann	• Onkologische Patienten • während und nach onkologischer Therapie
Menopausale Symptome, spezifisch Hitzewallungen	Kann	• Onkologischen Patienten
Schmerzen (Chemotherapie-induzierte periphere neuropathische Schmerzen)	Kann	• Onkologische Patienten
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 47: Anthroposophische Komplexbehandlung

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Ein- und Durchschlafstörungen	Kann	• Überlebende nach Brustkrebs
Fatigue	Kann	• Überlebende nach Brustkrebs

Tabelle 48: Boswellia serrata

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Verminderung zerebraler Ödeme	Kann	• Patienten mit Hirntumoren • Ergänzend zur leitliniengerechten antiödematösen Therapie

Tabelle 49: Cimicifuga racemosa

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Menopausale Symptome	Kann	• Brustkrebspatientinnen

Tabelle 50: Cannabinoide

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Schmerz	Kann	• Onkologische Patienten • Intervention: THC:CBD; bei unzureichend wirksamer Opioidtherapie
Übelkeit und Erbrechen (chemotherapieinduziert)	Kann	• Onkologische Patienten • Intervention: THC/CBD; bei nicht ausreichend wirksamer Opioidtherapie

Tabelle 51: Carnitin

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Senkung der Komplikationsraten	Kann	• Patienten mit Leberzell- und Gallengangkarzinom • Präoperativ zur Verkürzung des Krankenhausaufenthalts nach Leberteilentfernung

Tabelle 52: Ginseng

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Fatigue	Kann	• Onkologische Patienten
Lebensqualität	Kann	• Onkologische Patienten

Tabelle 53: Homöopathie

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Lebensqualität	Kann	• Onkologische Patienten • Intervention: Klassische Homöopathie

Tabelle 54: Individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
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 55: Ingwer

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Übelkeit & Erbrechen (Chemotherapieduziert)	Kann	• onkologische Patienten • zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese

Tabelle 56: Meditation

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Angst/ Ängstlichkeit*	Kann	• Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie, sowie vor Mastektomie • Patienten mit Leukämie während der Chemotherapie
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

Konsultation

Tabelle 57: Mindfulness-based Stress Reduction

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Angst/ Ängstlichkeit*	Kann	• Onkologische Patienten • während und nach adjuvanter Therapie
Depressivität*	Kann	• Onkologische Patienten • während und nach adjuvanter Therapie
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 58: Mistel

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Lebensqualität	Kann	• Patienten mit soliden Tumoren • Intervention: subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt (Viscum album L.)

Tabelle 59: Selen (Natriumselenit)

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
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 60: Tai Chi/ Qigong

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
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 61: Vitamin C

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
postoperative Katheter-assoziierte Blasenbeschwerden	Kann	• bei transurethraler Resektion eines Harnblasenkarzinoms

Tabelle 62: Yoga

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
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 63: Zink

Endpunkt	Empfehlungsstärke	Patientengruppe und Kontext
Prävention Mukositis (strahleninduziert)	Kann	• Onkologische Patienten • Intervention: Zink-Supplementation

11.3.2 Negativ-Empfehlungen

Tabelle 64: Soll nicht

Intervention	Endpunkte	Patientengruppe und Kontext
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 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
Vitamin E	• Toxizität (chemotherapieinduziert)	• Endpunkte genauer: Periphere Neuropathie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Candidiasis, Blutungen

Konsul

Tabelle 65: Sollte nicht

Intervention	Endpunkt	Patientengruppe und Kontext
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
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

Konsultat

11.4 Übersichtstabelle zu Mistelpräparaten

11.4.1 abnovaVISCUM®

Tabelle 66: Mistelpräparat abnovaVISCUM

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
Wirkstoff: Jeweils Auszug nach Wirts-baum:	a) & c) Viscum album Fraxini ex herba recente col. Viscum album Abietis ex herba recente col. Viscum album Aceris ex herba recente col. Viscum album Amygdali ex herba recente col. Viscum album Betulae ex herba recente col. Viscum album Crataegi ex herba recente col. Viscum album Mali ex herba recente col. Viscum album Pini ex herba recente col. Viscum album Quercus ex herba recente col.	a) & c) Auszug aus frischem Eschenmistelkraut (Vicum-Fraxini 2 mit 10cc Glucose 5% Lösung bzw. mit 100 ml normale saline verdünnt) b) Auszug aus frischem Eichenmistelkraut Folgende weitere Wirkstoffe sind möglich, wurden aber nicht in den unten aufgeführten Studien verwendet: Auszug aus frischem Tannenmistelkraut Auszug aus frischem Ahornmistelkraut Auszug aus frischem Mandelbaummistelkraut Auszug aus frischem Birkenmistelkraut Auszug aus frischem Weißdornmistelkraut Auszug aus frischem Apfelbaummistelkraut Auszug aus frischem Kiefernmistelkraut
Wirkung	Für abnobaVISCUM 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 – Rezidivprophy-laxe nach Geschwulstoperationen – bei definierten Präkanzerosen – bei gutartigen Geschwulstkrankheiten	
Dosierung	Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Dosierung stets mit 1 ml der Injekti-onslösung der angegebenen Stärke bzw. Potenzstufe. Die Behandlung sollte mit der Stärke 0,02 mg (für die Stärken 0,02 mg, 0,2 mg, 2 mg, 20 mg und der	Die Potenzstufen D 10 bis D 30 sind nach individueller Indikationsstellung anzuwenden. Die opti-male Konzentration bzw. Dosis muss individuell ermittelt werden. Hierzu sind nach heutigem Wis-sensstand folgende Reaktionen zu beachten, die einzeln oder in Kombination auftreten können: a)

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
	Potenzstufe D 6) dreimal wöchentlich begonnen werden. Dann wird die Dosis bis zum Erreichen der optimalen Dosis stufenweise gesteigert.	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 Mistletherapie berichtet. Auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen während einer Mistletherapie 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		Insgesamt 3 Studien/ Veröffentlichungen a)R. Gaafar, A. Rahman M. Abdel Rahman, F. Aboulkasem, A. El Bastawisy (2014): **Mistletoe preparation (Viscum Fraxini-2) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin**, In: Ecancermedicalscience, Patienten: 23 Patienten mit symptomatisch rezidivierendem malignem Pleuraerguss unterschiedlicher Primäre, (IG: 13 und KG: 10) **Endpunkte und Ergebnisse:** 1. klinisches Ansprechen (kein Wiederauftreten des Ergusses bei klinischer und radiologischer Nachuntersuchung) - IG:1. 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))

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
		2. Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen) - Grad nach CTCAE 2. KG: Grad 1 NW (Fieber, Schüttelfrost, Kopfweh, Unwohlsein), 2 allergische Reaktionen (keine Hospitalisierung notwendig), IG: Grad 1 NW (Fieber und Brustschmerzen) b)K.C. Kim, J.H. Yook, J. Eisenbraun, B.S. Kim, R. Huber (2012): **Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study**, In: BMC Complementary & Alternative Medicine, Patienten: 32 operierte Patienten mit Magenkrebs (Stage Ib oder II) (IG: 16, KG: 16) **Endpunkte und Ergebnisse:** 1. Lebensqualität -1. EORTC-QLQ-C30: Globaler GesundheitszustandIG > KG: $p < 0.01$; 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) 1. 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): **Outcome of pleurodesis using different agents in management of malignant pleural effusion,** In: Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, Patienten: 45 Patienten mit rezidivierden malignen Pleuraerguss (Povidone–iodine-Gruppe: 15, KG: 15, VrF2-Gruppe: 15) **Endpunkte und Ergebnisse:** 1. 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):1. (Anzahl Personen, % Sichprobe)

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
		Komplett:Fraxini-2®-Gruppe: n =11, 73.3%; Vincristine®-Gruppe : n = 8, 53.3%; Povidone-Iodine®-Gruppe : n = 11, 73.3%, p = 0.021 Partiell: Fraxini-2®-Gruppe: n = 2, 13.3%; Vincristine®-Gruppe : n = 3, 20%; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 1, 6.7%, p = 0.157 Gescheitert:Fraxini-2®-Gruppe: n = 2, 13.3%; Vincristine®-Gruppe : n = 4, 26.7%; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 3, 20%, p = 0.223, Toxizität: Therapiekomplikationen und Dauer ICT nach Pleurodesis 2.Komplikationen (Anzahl Personen, % Sichprobe) Schmerz: Fraxini-2®-Gruppe: n = 8, 53.33%; Vincristine®-Gruppe: n = 10, 66.67%; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 4, 26.67%, p = 0.206 Fieber: Fraxini-2®-Gruppe: n = 6, 75%; Vincristine®-Gruppe: n = 7, 46.67%; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 2, 13.3%, p = 0.439 Failed expansion: Fraxini-2®-Gruppe: n = 0; Vincristine®-Gruppe : n = 0; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 1, 6.7% Surgical emphysema: Fraxini-2®-Gruppe: n = 0; Vincristine®-Gruppe : n = 0; Povidone-Iodine®-Gruppe: n = 1, 6.7% 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 1. NW:1. s. Ergebnisse von Fraxini-2®-Gruppe zu 2. Endpunkt Therapiekomplikationen, sonst keine weiteren Angaben zu NW

Konsu

11.4.2 Helixor®

Tabelle 67: 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	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.		
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	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.		
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 Stärke bzw. Dosis gegeben werden. Das durch Helixor®-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. 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,		

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
	Erythema nodosum) und von Autoimmunerkrankungen (Dermatomyositis) während einer Misteltherapie berichtet. Auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen während einer Misteltherapie wurde berichtet.		
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.		
Studien	Insgesamt 4 Studien/ Veröffentlichungen F. Pelzer, W. Tröger (2018): **Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study,** 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 (**HxA- Gruppe**: 34, **IMS-Gruppe**: 30 à werden zusammen als eine IG (VAE-Gruppe) ausgewertet, KG: 31), **Endpunkte:** 1. 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 2. Sicherheit: Fieber: Maximaltemperatur IG: 38.6°C und KG: 39.7°C, kein Gruppenvergleich durchgeführt, Neutropenie: 17% IG vs. 27% KG, p=0.178 3. Unerwünschte Ereignisse - 26 lokale Hautreaktionen (> 5 cm diameter), keine NW nach CTCAE; 1x Neutropenisches Fieber in KG) 1. Lebensqualität - Signifikante und klinisch relevante Unterschiede in 3 von 15 Items: Rollenfunktion (MD: 14.2; p<0.0001), Schmerz (MD: -13.0; p<0.0001) und Appetitlosigkeit (MD: -8.1; p=0.046) B. K. PIAO, Y. X. WANG, G. R. XIE, U. MANSMANN, H. MATTHES, J. BEUTH, H. S. LIN (2004): **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**, In: Anticancer Research, Patienten: 233 Patienten mit Brust-, Eierstock- und nicht kleinzelligen Lungenkarzinom à Einschluss von 224 Patienten (IG: 115, KG: 109), **Endpunkte:**		

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
	1. Lebensqualität: FLIC: p=0.0141, KPI: p=0.002 2. 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) W. Tröger, Z. Ždrale, N. Stanković (2016): **Five-Year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study with viscum album (L.) extract. [German]**, In: Deutsche Zeitschrift fur Onkologie, Patienten: 95 Patientinnen mit Brustkrebs in den Tumorstadien I – III (T1–3N0–2M0), à Einschluss von 65 Patientinnen (IG: 34, KG: 31) **Endpunkte:** 1. Metastasen und Rezidive innerhalb der 5-Jahres-Nachbeobachtung von Patientinnen, die ausschließlich während der Zeit ihrer Chemotherapie zusätzlich VaL erhielten - Median (Monaten): Keine Berechnung, max Rezidiv/Metastasen-wkt. nur 33% DFS-Rate: IG: 9/28 KG: 8/29, p = 0.746 W. Tröger, Z. Cdrale, N. Tišma, M. Matijaševic (2014): **Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial**, In: Evidence-based complementary and alternative medicine, Patienten: 95 Patientinnen mit Brustkrebs in den Tumorstadien I – III (T1–3N0–2M0) à Einschluss von 65 Patientinnen (IG: 34, KG: 31) **Endpunkte:** 1. Lebensqualität - (Mittelwert Unterschied zur Baseline; IG – KG (Effekt)) Funktionsskalen: IG > KG (Berufliche Leistung: 10.5 (0.6), p < 0.001, Emotionalität: 6.9 (0.5), p < 0.001, Soziales Eingebundensein: 6.2 (0.4), p < 0.05, Kognitive Leistung: 4.8 (0.3), p < 0.01, kein Unterschied für Globaler Gesundheitszustand, Körperliche Leistung Symptomskalen: IG < KG (Schmerzen: -10.81 (-0.66), p < 0.001, Appetitlosigkeit: -8.3 (-0.41), p < 0.001, Diarrhö: -7.05 (-0.56), p < 0.001, Schlaflosigkeit: -6.01 (-0.34), p < 0.05, Übelkeit und Erbrechen: −5.77 (-0.35), p < 0.001, Obstipation: −4.03 (-0.22), p < 0.05, keine Unterschiede für Fatigue, Dyspnoe, Finanz. Schwierigkeiten 1. Neutropenie - (Anzahl Fälle): IG: 7 (bei 7 Pat.), KG: 9 (bei 8 Pat.), p = 0.628, 2. Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) - Grad nach CTCAE: 42 Lokale Hautreaktionen (Grad 1: 1; Grad 2: 13, Grad 3: 27), 1 Konjunctivitis (Grad 2)		

11.4.3 Lektinol®

Tabelle 68: 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-αund Interferon-γ, 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
Studien	Insgesamt 2 Studien/ Veröffentlichungen V.F. SEMIGLAZOV, V.V. STEPULA, A. DUDOV, J. SCHNITKER, U. MENGS (2006): **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,** In: Anticancer Research

Präparat	Lektinol® Madaus
	& Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, Lehmacher W, Mengs U (2004): **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.**Anticancer Res 24:1293–1302; Patienten: 352 Brustkrebspatienten à Einschluss von 337 Patienten (2006: IG: 169, KG: 168), **Endpunkte:** 1. Lebensqualität - GLQ-8: post 15 Wochen und 2 Monate post Chemo: je $p < 0.0001$, Subskalen: GLQ-5/GLQ-3 post 15 Wochen und 2 Monate post Chemo: je $p < 0.05$; FACT-G: post 15 Wochen: total, physisch, emotional, funktional je $p < 0.0001$, 2 Monate post Chemo: physisch, emotional, funktional je $p < 0.0001$ 2. 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) 3. 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

11.4.4 ISCADOR

Tabelle 69: 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 Viscum album ssp. Album (Apfelbaummistel), Herba rec. (Pflanze zu Auszug = 1 : 5)	fermentierter wässriger Auszug aus Viscum album ssp. album (Eichenmistel), Herba rec. (Pflanze zu Auszug = 1 : 5)	fermentierter wässriger Auszug aus Viscum album ssp. Austriacum Kiefernmistel), Herba rec. (Pflanze zu Auszug = 1 : 5)	fermentierter wässriger Auszug aus Viscum album ssp. album (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	Für Iscador-Injektionslösungen sind in vitro und im Tierversuch kanzerostatische sowie in vitro, tierexperimentell und humanpharmakologisch immunmodulierende Eigenschaften beschrieben. In vitro wurde an unterschiedlichen	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	Für Iscador-Injektionslösungen sind in vitro und im Tierversuch kanzerostatische sowie in vitro, tierexperimentell und

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	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 Leukozyten in der mit Iscador, Wirtsbaum M behandelten Gruppe nach 7 – 10 Tagen im Gegensatz zur KG wieder an.	Zellsuspensionen für Iscador, Wirtsbaum Qu eine Schutzwirkung vor DNA-Schäden sowie eine Anregung der DNA-Reparatur gezeigt.	Iscador, Wirtsbaum P eine Schutzwirkung vor DNA-Schäden sowie eine Anregung der DNA-Reparatur gezeigt.	humanpharmakologisch immunmodulierende Eigenschaften beschrieben. Untersuchungen mit Iscador U c. Hg liegen nicht vor.
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	Insgesamt 7 Studien/ Veröffentlichungen U.R. Kleeberg, S. Suciu, E.B. Bröcker, D.J. Ruiter, C. Chartier, D. Lienard, J. Marsden, D. Schadendorf, A.M.M. Eggermont for the EORTC Melanoma Group in cooperation	Insgesamt 4 Studien/ Veröffentlichungen G.Bar-Sela, M. Wollner, L. Hammer, A. Agbarya, E. Dudnik, N. Haim (2013**): Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations**: a randomised phase II study, In: European Journal of Cancer,	Insgesamt 3 Studien/ Veröffentlichungen A. Longhi, E. Mariani, J. J. Kuehn (2009): **A randomized study with adjuvant mistletoe versus oral Etoposide on post relapse disease-free survival in osteosarcoma patients**, In: European journal of integrative medicine, Patienten: 10 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose des	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	with the German Cancer Society (DKG) (2004): **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,** In: European Journal of Cancer, Patienten: 407 Patienten nach Resektion des primären Melanoms (stage II, Breslow thickness >3 mm) oder nach kurativer der regionalen Lymphknotenmetastasen (stage III) à IM-Gruppe: 102, rIFN-alpha-Gruppe: 101, rIFN-gamma- Gruppe: 102, KG: 102, **Endpunkte:** 1. krankheitsfreies Intervall, Überleben - Kein Effekt 2. Nebenwirkungen - Lokale (u.a. Rubor, Prurigo, Induration) oder systemische Reaktionen (u.a. Fieber und grippeähnl. Symptome) & Anzahl Pat, die wegen NW Studienabbruch = 5 M. Augustin, P. R. Bock, . Hanisch, M. Karasmann, B. Schneider (2005): **Safety and Efficacy of the Long-term Adjuvant Treatment of PrimaryIntermediate- to High-Risk Malignant Melanoma (UICC/AJCC Stage II and III) with a Standardized Fermented** **European Mistletoe (Viscum album L.)** **Extract**, 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),	Patienten: 79 Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC à Einschluss von 72 Patienten (KG: 39; IG-Gruppe: 33) **Endpunkte:** 1. Tumorprogression - (Monate) IG: Median = 6; KG: Median = 4.8, p = ns, 2. Gesamtüberleben -2. (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 3. Lebensqualität - (Mittelwert (SD), IG: n = 27, KG: n = 28, kein p-Wert Effekt für IG: Periphere Neuropathie (1.2 (23.5) vs. 22.6 (37.5)), p = 0.03; Keine Unterschiede für: Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Wunder Mund, Dysphagie, Alopecia, Brustschmerz; Schmerz in Arm und Schulter, Schmerz in anderen Regionen, 1. Chemotherapie und Mistelpräparat assoziierte Nebenwirkungen - (%): IG: 48; KG: 57 p = ns; Nicht-Hämatologisch (%): IG: 18; KG: 41, p = 0.04 Hämatologisch (%): IG: 42; KG: 49; p = ns Hospitalisierung wegen NW (%): IG: 24; KG: 54; p = 0.02 Notwendigkeit Reduktion CTx-Dosis (%): IG. 13, KG: 44, p = 0.0005, Grad nach CTCAE 1. Allg. NW: 5 lokale Hautreaktionen (Grad 1: 4, Grad 2: 1 1. à1. dieser Behandlungsabbruch)	Osteosarkoms oder eines Spindelzellkarzinoms des Knochens (MFH, Leiomyosarkom, entdifferenziertes Chondrosarkom, Fibrosarkom) nach einem zweiten Rückfall à IG: 6, KG:4, **Endpunkt:** 1. Vergleich des krankheitsfreien Überlebens nach dem zweiten Rückfall nach einem Jahr und der Lebensqualität zwischen der Etopside-Gruppe (KG) und IP-Gruppe (IG) - Die Ergebnisse von Longhi et al., 2009 sind nur „trend"-Vorteile, Toleranz von IP, keine p-Werte; M. Augustin, P. R. Bock, . Hanisch, M. Karasmann, B. Schneider (2005): **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**, 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), **Endpunkte:** 1. Sicherheit (Unerwünschte Arzneimittelwirkung, Wirksamkeit - 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 nicht beobachtet. 2. Wirksamkeit (Tumorbedingtes Überleben, Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben,	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	Endpunkte: 1. 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 nicht beobachtet. 2. Wirksamkeit (Tumorbedingtes 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, 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 hirnmetastasenfreie 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) W.E. Friedel, H. Matthes, P.R. Nock, K.S. Zänker (2009): **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,**	M. Augustin, P. R. Bock, . Hanisch, M. Karasmann, B. Schneider (2005): **Safety and Efficacy of the Long-term Adjuvant Treatment of PrimaryIntermediate- to High-Risk Malignant Melanoma (UICC/AJCC Stage II and III) with a Standardized Fermented** **European Mistletoe (Viscum album L.)** **Extract,** 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) **Endpunkte:** 1. Sicherheit (Unerwünschte 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 nicht beobachtet. 2. Wirksamkeit (Tumorbedingtes 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, p = 0.017),	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, 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 hirnmetastasenfreie 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) W.E. Friedel, H. Matthes, P.R. Nock, K.S. Zänker (2009): **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 konlorektalen Karzinom im Stadium I-III mit vorheriger Chirurgischer Behandlung à IG (**Iscador Q (53%), M (40%), P (7%)**): 429, KG: 375 **Endpunkte:** 1. Misteltherapie assoziierte NW - sign. Weniger therapieassoziierte NW in IG als KG (Inzidenzrate 19,1% vs. 48,3%, p<.001 adjustiertes or zur entwicklung von nw w therapie war geringer in ig vs. kg ci .46 p=".003)</span">	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	controlled, observational cohort study, In: Journal Of The Society For Integrative Oncology, Patienten: 804 Patienten mitprimär nicht metastasierten konlorektalen Karzinom im Stadium I-III mit vorheriger Chirurgischer Behandlung à IG (**Iscador Q (53%), M (40%), P (7%)**): 429, KG: 375 **Endpunkte:** 1. Misteltherapie assoziierte NW – sign. Weniger therapieassoziierte NW in IG als KG (Inzidenzrate 19,1% vs. 48,3%, p<.001 adjustiertes or zur entwicklung von nw w therapie war geringer in ig vs. kg ci .46 p=".003)</li">> 2. 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, p<.001> 3. Krankheitsfreies Überleben – DFS: adjusted HR (95% KI) of .68 (.51-.92), p=.013 lässt Rückschluss auf ein längeres krankheitsfreies Überleben zu F. Pelzer, W. Tröger (2018): **Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study,** 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 5-fluorouracil à Einschluss von 95 Patienten (**HxA- Gruppe**: 34, **IMS-Gruppe**: 30 à werden zusammen als eine IG (VAE-Gruppe) ausgewertet, KG: 31), **Endpunkte:**	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 hirnmetastasenfreie 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) W.E. Friedel, H. Matthes, P.R. Nock, K.S. Zänker (2009): **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 mitprimär nicht metastasierten konlorektalen Karzinom im Stadium I-III mit vorheriger Chirurgischer Behandlung à IG (**Iscador Q (53%), M (40%), P (7%)**): 429, KG: 375, **Endpunkte:** 1. Misteltherapie assoziierte NW - sign. Weniger therapieassoziierte NW in IG als KG (incidence rate 19,1% vs. 48,3%, p<.001 adjusted or estimating the risk of developing any at-adr during therapy was lower by in ig vs. kg ci .46 p=".003),</li">> 2. 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, p<.001> 3. Krankheitsfreies Überleben – DFS: djusted HR (95% KI) of .68 (.51-.92), p=.013 lässt	2. 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, p<.001> 3. Krankheitsfreies Überleben – DFS: djusted HR (95% KI) of .68 (.51-.92), p=.013 lässt Rückschluss auf ein längeres krankheitsfreies Überleben zu	

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	1. 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 2. Sicherheit (Fieber): Maximaltemperatur IG: 38.6˚C und KG: 39.7˚C, kein Gruppenvergleich durchgeführt 3. Neutropenie - 17% IG vs. 27% KG, p=0.178 4. Unerwünschte Ereignisse - 26 lokale Hautreaktionen (> 5 cm diameter), keine NW nach CTCAE; 1x Neutropenisches Fieber in KG) 5. Lebensqualität - Signifikante und klinisch relevante Unterschiede in 3 von 15 Items: Rollenfunktion (MD: 14.2; p<0.0001), Schmerz (MD: -13.0; p<0.0001) und Appetitlosigkeit (MD: -8.1; p=0.046) M. Schink, W. Tröger, A. Dabidian, A. Goyert, H. Scheuerecker, J. Meyer, I.U. Fischer, F. Glaser (2007**): Mistletoe Extract Reduces the Surgical Suppression of Natural Killer Cell Activity in Cancer Patients. A Randomized Phase III Trial**, In: Forschende Komplementärmedizin (2006), Patienten: 49 Patienten mit primärem oder lokal rezidiviertem kolorektalen Karzinom, die sich einer offenen Tumorresektion unterzogen à Einschluss von 32 Patienten (IMS-Gruppe: 16, KG: 16) **Endpunkte:** 1. 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:	Rückschluss auf ein längeres krankheitsfreies Überleben zu W. Tröger, D. Galun, M. Reif, A. Schumann, N. Stankovic, M. Milicevic (2013**): Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival,** In: European Journal of Cancer & Tröger (2014a). **Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial.**Deutsches Arzteblatt International. Patienten: 220 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metatstasierten Pankreaskrebs à IQS-Gruppe: 110 bzw. 96, KG: 110 bzw. 72, **Endpunkte:** 1. 12-monatiges Gesamtüberleben - (Monate): IG: 4.8, KG: 2.7, hazard ratio 0.49 [0.36–0.65], p < 0.0001; Subgruppenanalyse “schlechte” Prognose (mind 2 Kriterien: UICC = IV, Alter > 65 years, ECOG ≥ 2), IG: 3.4, KG: 2.0, hazard ratio 0.55 [0.37–0.82], p < 0.0031; “gute” Prognose: IG: 6.6, KG: 3.2, hazard ratio 0.43 [0.28–0.65], p < 0.0001, Lebensqualität und Vitalzeichen, Leistungsstatus und Gewicht und begleitende Medikation - (Mittelwert Unterschied zur Baseline Interventions-/ KG mit Interaktion “visit x treatment”) 1. Lebensqualität: Funktionsskalen IG > KG: Berufliche Leistung: 17.8 [11.9; 23.6], p < 0.001, Emotionalität: 19.5 [13.6; 25.4], p = 0.045 , Kognitive Leistung: 18.7 [11.8; 25.6], p = 0.016,		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	Die NK-Zellaktivität unterschied sich 24 h nach der Operation signifikant zwischen den Therapiegruppen (p = 0,027). Die absolute Anzahl der HLA-DR-Moleküle auf Monozyten unterschied sich 7 Tage nach der Operation nicht. Die NK-Zellaktivität 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)] W. Tröger, S. Jezdić , Z. ždrale, N. Tišma, H.J. Hamre, M. Matijašević (2009**): 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**, 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 **Endpunkte:** 1. Lebensqualität - (Mittelwert Unterschied zur Baseline; IG – KG [KI]) Funktionsskalen IG > KG: Berufliche Leistung: 14.09 [9.02, 19.16], p < .001, Emotionalität: 6.35 [2.15, 10.54], p = 0.001, Soziales Eingebundensein: 7.74 [3.37, 12.12], p < .001, Körperliche Leistung: 3.56 [0.61, 6.51], p = 0.014; keine Unterschiede für Kognitive Leistung, Globaler Gesundheitszustand Symptomskalen IG < KG: Schmerzen: -12.47 [-16.85, -8.08], p < 0.001, Appetitlosigkeit: -6.64 [-12.28, -1.01], p = 0.017, Diarrhö: -6.11 [-9.47, -2.75], p < .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,	Globaler Gesundheitszustand: 26.1 [22.7; 29.6], p <0.001, Körperliche Leistung: 22.3 [17.6; 27.1], p < 0.001, kein Unterschied für Soziales Eingebundensein; Symptomskalen IG > KG Schmerzen: −23.0 [−29.0; −17.0], p < 0.001, Appetitlosigkeit: −43.9 [−51.0; −36;7], p = 0 .031, Diarrhö −4.5 [−7.3; −1.7], p = 0.028, Schlaflosigkeit: −37.2 [−45.8; −28.6], p < 0.001, Übelkeit und Erbrechen: −10.9 [−16.0; −5.9], p < 0.001, Fatigue: −30.6 [−36.1; −25.0], p < 0.001, Dyspnoe: -3.70 [-6.79, -0.60], p = 0.015, keine Unterschiede für Finanz. Schwierigkeiten, Obstipation 2. Körpergewicht (% Änderung zur Baseline): IG > KG 8.56 [7.0; 10.0], p<0.001, 3. 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) 3. à3. IG geringere Wsk. für NW als KG, 4. Krankheitsbezogene Symptome (Prävalenz in % (Grad); Mantel–Haenszel-Parameter): Gewichtsverlust: IG: 97.4 (0), 2.6 (1); KG: 35.3 (0), 49.0 (1), 15.7 (2); 52.23; p < 0.0001, Schmerzen: IG: 5.3 (0), 60.5 (1), 34.2 (2); KG: 23.5 (1), 74.5 (2), 2.0 (3); 26.90, p < 0.0001 Energieverlust: IG: 48.7 (0), 51.3 (1); KG: 86.3 (1), 13.7 (2); 40.39, p < 0.000		

Präparat	ISCADOR M (Malus = Apfelbaum)	ISCADOR Qu (Quercus = Eiche)	ISCADOR P (Pinus = Kiefer)	ISCADOR U c. Hg (Ulmus = Ulme)
	Dyspnoe: -3.70 [-6.79, -0.60], p = 0.015, Finanz. Schwierigkeiten: -8.94 [-14.21, -3.67], p < 0.001, kein Unterschied für Obstipation 2. Neutropenie - (Anzahl Fälle): IG: 3 (bei 3 Pat.) KG: 9 (bei 8 Pat.) p = 0.182 3. Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) - 6 lokale Hautreaktionen (> 5 cm diameter), keine NW nach CTCAE W. Tröger, Z. Ždrale, N. Stanković, M. Matijašević (2012): **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**, 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, **Endpunkte:** 1. Krankheitsfreies Überleben, Rückfälle + Metastasen - Median (Monaten): Keine Berechnung, max Rezidiv-/Metastasenwsk. nur 28% DFS-Rate IG: 6/28, KG: 8/29, p = 0.551, Getrennt nach Zusatztherapien: RTx: IG: 4/19, KG: 3/18, p = 0.792; AHT: IG: 4/18, KG: 4/14, p = 0.659	Übelkeit/Erbrechen IG: 97.4 (0), 2.6 (1);KG: 56.9 (0), 43.1 (1); 32.06, p < 0.0001 Diarrhö: IG: 100 (0); KG: 94.1 (0), 5.9 (1); 4.54, p = 0.033 Angst: IG: 100 (0); KG: 94.6 (0), 5.9 (1); 4.00, p = 0.0455, kein Unterschied für Vertigo, Jaundice, Bilirubin, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase), SGPT (erum glutamic pyruvic transaminase) ns. 1. Allg. NW: Lokale Hautreaktionen wie Erythema oder Anschwellen, aber alle <5 cm, und gelten deswegen nicht als NW		

11.5 Mistel: Übersicht Überschneidungen der eingeschlossenen Reviews

Tabelle 70: Überschneidungen der systematischen Reviews zu Mistel

	Horneber (2008) [846]	Kienle (2009) [896]	Kienle (2010) [848]	Ostermann (2020) [845]	Büssing (2012) [849]	Freuding (2019) [868]
Auerbach (2005) [892],	X	X	X			
Bar-Sela (2013) [854],				X		X
Borelli (1999) [1074],	X					
Borelli (2001) [875],		X	X			
Büssing (2008) [899]		X	X			
Cazacu (2003) [851]	X		X			X
Dold (1991) [855]	X		X	X	X	
Douwes (1986) [852]	X					
Eisenbraun (2009) [887],			X			
El-Kolaly (2016) [878],						X
Enesel (2005) [888],			X			
Gaafar (2014) [879],						X
Goebell (2002) [870],	X					X
Grossarth-Maticek (2001a) [901],	X	X	X		X	
Grossarth-Maticek (2001b) [857]	X	X	X	X	X	
Grossarth-Maticek (2006a) [858]		X	X	X	X	X
Grossarth-Maticek (2006b) [859],						X
Grossarth-Maticek (2007a) [860],		X		X	X	X
Grossarth-Maticek (2007b) [866],		X	X	X	X	X
Grossarth-Maticek (2007c) [864],		X	X	X	X	X
Grossarth-Maticek (2008) [865]		X	X	X	X	X
Gutsch (1988) [1075]		X				
Heiny (1991) [881]	X	X	X			
Heiny (1997) [853]	X		X			X
Heiny (1998) [897]			X			
Kim (1999) [900],		X	X			
Kim (2012) [890],						X
Kleeberg (2004) [861]	X		X	X		X
Lange (1985) [898],		X	X			
Lange (1988) [1076],						
Lange (1993) [876],	X					
Lenartz (1996) [882]			X			X
Lenartz (2000) [850]	X					X
Longhi (2009) [889]			X			
Longhi (2014) [869]				X		X
Lümmen (2001) [862]	X					
Piao (2004) [877]	X	X	X			X
Salzer (1983) [867],	X			X		

	Horneber (2008) [846]	Kienle (2009) [896]	Kienle (2010) [848]	Ostermann (2020) [845]	Büssing (2012) [849]	Freuding (2019) [868]
Salzer (1991) [856],	X			X		
Schwiersch (1999) [1077]	X					
Semiglasow (2004) [893]	X	X	X			X
Semiglasow (2006) [894]	X	X	X			X
Steuer-Vogt (2001) [873],	X		X			X
Steuer-Vogt (2006) [874],			X			X
Tröger (2009) [884]		X	X			X
Tröger (2012) [872],						X
Tröger (2013) [863],				X		X
Tröger (2014a) [891],						X
Tröger (2014b) [883],						X
Tröger (2016) [871],						X
v. Hagens (2005) [885],					X	

Konsultationsfas

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 12
Tabelle 2: Arbeitsgruppe 16
Tabelle 3: Beteiligte Selbsthilfegruppen 17
Tabelle 4: Evidenzgraduierung 29
Tabelle 5: Empfehlungsgraduierung 31
Tabelle 6: Konsensstärke 31
Tabelle 7: Studienergebnisse Vitamin D 280
Tabelle 8: Mistel und Mortalität (Overall Survival) 399
Tabelle 9: Mistel und progressionsfreies / krankheitsfreies Überleben (PFS/DFS) 400
Tabelle 10: Misteltherapie und Tumoransprechen, -progression und -rezidive 401
Tabelle 11: Mistel und Lebensqualität 403
Tabelle 12: Übersicht Forschungsfragen AG A 473
Tabelle 13: Forschungsfragen AG C 475
Tabelle 14: Übersicht Forschungsfragen AG D 476
Tabelle 15: Änderungen in Empfehlungen und Statements in der Aktualisierung 478
Tabelle 16: Angst/Ängstlichkeit* 485
Tabelle 17: Depressivität* 486
Tabelle 18: Ein- und Durchschlafstörungen 486
Tabelle 19: Fatigue 487
Tabelle 20: Ileus (Wiederherstellung der Darmfunktion nach Operation) 487
Tabelle 21: Kognitive Beeinträchtigung 487
Tabelle 22: Lebensqualität 488
Tabelle 23: Menopausale Symptome 489
Tabelle 24: Mukosa (Mukositis) 489
Tabelle 25: Schmerz 490
Tabelle 26: Senkung der Komplikationsraten 490
Tabelle 27: Stress 491
Tabelle 28: Übelkeit & Erbrechen 491

Konsultationsfassung

Tabelle 29: Xerostomie ... 491
Tabelle 30: Zerebrale Ödeme ... 492
Tabelle 31: Angst/ Ängstlichkeit* ... 492
Tabelle 32: Depressivität* ... 492
Tabelle 33: Dermatitis ... 492
Tabelle 34: Fatigue ... 493
Tabelle 35: Lebensqualität ... 493
Tabelle 36: Menopausale Symptome ... 493
Tabelle 37: Mukositis ... 494
Tabelle 38: Neutropenie ... 494
Tabelle 39: Ototoxizität ... 494
Tabelle 40: Periphere Neuropathie ... 494
Tabelle 41: Schmerz ... 495
Tabelle 42: Toxizität ... 495
Tabelle 43: Übelkeit und Erbrechen ... 495
Tabelle 44: Xerostomie ... 495
Tabelle 45: Akupressur ... 496
Tabelle 46: Akupunktur ... 496
Tabelle 47: Anthroposophische Komplexbehandlung ... 498
Tabelle 48: Boswellia serrata ... 498
Tabelle 49: Cimicifuga racemosa ... 498
Tabelle 50: Cannabinoide ... 498
Tabelle 51: Carnitin ... 498
Tabelle 52: Ginseng ... 499
Tabelle 53: Homöopathie ... 499
Tabelle 54: Individualisiertes, multimodales komplementärmedizinisches Therapieangebot ... 499
Tabelle 55: Ingwer ... 499
Tabelle 56: Meditation ... 500
Tabelle 57: Mindfulness-based Stress Reduction ... 501

Konsultationsfassung

Tabelle 58: Mistel 501
Tabelle 59: Selen (Natriumselenit) 502
Tabelle 60: Tai Chi/ Qigong 502
Tabelle 61: Vitamin C 502
Tabelle 62: Yoga 503
Tabelle 63: Zink 503
Tabelle 64: Soll nicht 504
Tabelle 65: Sollte nicht 505
Tabelle 66: Mistelpräparat abnovaVISCUM 506
Tabelle 67: Mistelpräparat Helixor® 510
Tabelle 68: Mistelpräparat Lektinol® 513
Tabelle 69: Mistelpräparat ISCADOR 514
Tabelle 70: Überschneidungen der systematischen Reviews zu Mistel 522

Konsultationsfassung

13 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fragebogen strukturierte Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren (Seite 1) 483

Abbildung 2: Fragebogen strukturierte Erfassung komplementärmedizinischer Verfahren (Seite 2) .. 484

Konsultationsfassung

14 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, Leitlinien, AWMF-Regelwerk "Leitlinien", Version 2.2 vom 22.05.2025. 09.12.2013:, https://www.awmf.org/regelwerk/

2. Hack, CC, Hüttner, NB, Fasching, PA, Beckmann, MW, Development and Validation of a Standardized Questionnaire and Standardized Diary for Use in Integrative Medicine Consultations in Gynecologic Oncology., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015. 75 (4)(4): p. 377-383., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028695/

3. Huebner, J, Muenstedt, K, Muecke, R, Micke, O, Stoll, C, Kleeberg, UR, et.al. Counseling cancer patients on complementary and alternative medicine, Strahlentherapie und Onkologie, 2013. 189(8): p. 613-617., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824107/

4. Huebner, J., Micke, O., Muecke, R., Buentzel, J., Prott, F. J., 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(2): p. 943-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511037

5. Micke, Oliver, Bruns, Frank, Glatzel, Michael, Schönekaes, Klaus, Micke, Patrick, Mücke, Ralph, et.al. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology, European Journal of Integrative Medicine, 2009. 1(1): p. 19-25., https://doi.org/10.1016/j.eujim.2009.02.001

6. Molassiotis, Alexander, Fernandez-Ortega, Paz, Pud, Dorit, Ozden, Gulten, Scott, Julia A, Panteli, Vassiliki, et.al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey, Annals of oncology, 2005. 16(4): p. 655-663., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15699021/

7. Lücking, Elisabeth, Und welche Internetseite empfehlen Sie Ihren Patienten?, 2019. 2020:, https://www.aekno.de/aerzte/rheinisches-aerzteblatt/ausgabe/artikel/2019/03-2019/und-welche-internetseite-empfehlen-sie-ihren-patienten

8. Sänger, Sylvia, Lang, Britta, Klemperer, David, Thomeczek, Christian, Dierks, Marie-Luise, Manual Patienteninformation–Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen, ÄZQ, Berlin, 2006., https://www.researchgate.net/publication/331862104_Manual_Patienteninformation_Empfehlung_zur_Erstellung_evidenzbasierter_Patienteninformationen

9. Rogge, A. A., 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: p. 747-755., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368016

10. Witt, Claudia M, Balneaves, Lynda G, Carlson, Linda E, Cohen, Misha, Deng, Gary, Fouladbakhsh, Judith M, et.al. Education Competencies for Integrative Oncology—Results of a Systematic Review and an International and Interprofessional Consensus Procedure, Journal of Cancer Education, 2020. p. 1-9., https://link.springer.com/article/10.1007/s13187-020-01829-8

11. Witt, Claudia M, Helmer, Stefanie M, Schofield, Penelope, Wastell, Marisa, Canella, Claudia, Thomae, Anita V, et.al. Training oncology physicians to advise their patients on complementary and integrative medicine: An implementation study for a manual-guided consultation, Cancer, 2020., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286693/

12. Garcia, M. K., 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(7): p. 952-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341529

Konsultationsfassung

13. Rithirangsriroj, 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(1): p. 82-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449310

14. Zhou, J., Fang, L., Wu, W. Y., He, F., Zhang, X. L., Zhou, X., et.al. The effect of acupuncture on chemotherapy-associated gastrointestinal symptoms in gastric cancer, Curr Oncol, 2017. 24(1): p. e1-e5., 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(5): p. 1353-1361., 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(3): p. 602-618., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30117343

17. Hervik, J. B., 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(2): p. 223-236., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27709351

18. Lesi, G., Razzini, G., Musti, M. A., 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(15): p. 1795-802., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022113

19. Walker, E. M., Rodriguez, A. I., Kohn, B., Ball, R. M., Pegg, J., Pocock, J. R., 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(4): p. 634-40., 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(3): p. 320-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906948

21. Frisk, J., Kallstrom, A. C., Wall, N., Fredrikson, M., Hammar, M., Acupuncture improves health-related quality-of-life (HRQoL) and sleep in women with breast cancer and hot flushes, Support Care Cancer, 2012. 20(4): p. 715-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21468626

22. Chen, L., Lin, C. C., Huang, T. W., Kuan, Y. C., Huang, Y. H., Chen, H. C., 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: p. 132-138., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28384564

23. Chiu, H. Y., Hsieh, Y. J., Tsai, P. S., Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain, Eur J Cancer Care (Engl), 2017. 26(2): p. 1-17., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853524

24. Hershman, D. L., Unger, J. M., Greenlee, H., Capodice, J. L., Lew, D. L., Darke, A. K., 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(2): p. 167-176., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29998338

25. He, Y., Guo, X., May, B. H., Zhang, A. L., 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(2): p. 271-278., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855257

Konsultationsfassung

26. Paley, C. A., Johnson, M. I., Tashani, O. A., Bagnall, A. M., Acupuncture for cancer pain in adults, Cochrane Database Syst Rev, 2015. p. CD007753., 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(3): p. 215-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480836

28. An, L. X., Chen, X., Ren, X. J., Wu, H. F., Electro-acupuncture decreases postoperative pain and improves recovery in patients undergoing a supratentorial craniotomy, Am J Chin Med, 2014. 42(5): p. 1099-109., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25169910

29. Ju, Z. Y., Wang, K., Cui, H. S., Yao, Y., Liu, S. M., Zhou, J., et.al. Acupuncture for neuropathic pain in adults, Cochrane Database Syst Rev, 2017. 12(12): p. CD012057., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29197180

30. Greenlee, H., Crew, K. D., 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(3): p. 453-464., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013473

31. Molassiotis, A., Suen, L. K. P., Cheng, H. L., Mok, T. S. K., Lee, S. C. Y., Wang, C. H., 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: p. 1534735419836501., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30905173

32. Garland, S. N., Xie, S. X., DuHamel, K., Bao, T., Li, Q., Barg, F. K., et.al. Acupuncture Versus Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial, J Natl Cancer Inst, 2019. 111(12): p. 1323-1331., 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(3): p. 617-628., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31520284

34. Zeng, Y., Luo, T., Finnegan-John, J., Cheng, A. S., Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Acupuncture for Cancer-Related Fatigue, Integr Cancer Ther, 2014. 13(3): p. 193-200., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282102

35. Deng, G., Chan, Y., Sjoberg, D., Vickers, A., Yeung, K. S., Kris, M., et.al. Acupuncture for the treatment of post-chemotherapy chronic fatigue: a randomized, blinded, sham-controlled trial, Support Care Cancer, 2013. 21(6): p. 1735-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334562

36. Choi, T. Y., Kim, J. I., Lim, H. J., Lee, M. S., Acupuncture for Managing Cancer-Related Insomnia: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials, Integr Cancer Ther, 2017. 16(2): p. 135-146., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531549

37. Garland, S. N., Xie, S. X., Li, Q., Seluzicki, C., Basal, C., Mao, J. J., Comparative effectiveness of electro-acupuncture versus gabapentin for sleep disturbances in breast cancer survivors with hot flashes: a randomized trial, Menopause, 2017. 24(5): p. 517-523., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27875389

38. Assy, Z., Brand, H. S., A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation, BMC Complement Altern Med, 2018. 18(1): p. 57., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29439690

Konsultationsfassung

39. Furness, S., Bryan, G., McMillan, R., Worthington, H. V., Interventions for the management of dry mouth: Nonpharmacological interventions, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. 2013(8):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996155/

40. Liu, Y. H., Dong, G. T., Ye, Y., Zheng, J. B., Zhang, Y., Lin, H. S., 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: p. 2504021., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422935

41. Jung, S. Y., Chae, H. D., Kang, U. R., Kwak, M. A., Kim, I. H., Effect of Acupuncture on Postoperative Ileus after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer, J Gastric Cancer, 2017. 17(1): p. 11-20., 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(13): p. 2266-2274., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30026821

43. Zhao, Jiaying, Cai, Yuankun, Wang, Huipeng, Zhou, Yan, Zhang, Yanbin, Chen, Wenjie, 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(2): p. 103-118., https://doi.org/10.3727/036012918X15353852193131

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: p. 2919-2927., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29735975

45. Pan-Weisz, T. M., Kryza-Lacombe, M., Burkeen, J., Hattangadi-Gluth, J., Malcarne, V. L., McDonald, C. R., Patient-reported health-related quality of life outcomes in supportive-care interventions for adults with brain tumors: A systematic review, Psychooncology, 2019. 28(1): p. 11-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280453

46. Molassiotis, A., Bardy, J., Finnegan-John, J., Mackereth, P., Ryder, D. W., Filshie, J., et.al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial, J Clin Oncol, 2012. 30(36): p. 4470-6., 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: p. 102-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156228

48. Mao, J. J., Farrar, J. T., 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(23): p. 3744-51., 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(3): p. 381-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375332

50. Deng, G., Giralt, S., Chung, D. J., 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(2): p. 657-665., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920142

Konsultationsfassung

51. Deng, G., Giralt, S., Chung, D. J., Landau, H., Siman, J., Li, Q. S., 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(3): p. 636-642., 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(1): p. 189-194., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29391879

53. Feng, Y., Wang, X. Y., Li, S. D., Zhang, Y., Wang, H. M., Li, M., et.al. Clinical research of acupuncture on malignant tumor patients for improving depression and sleep quality, J Tradit Chin Med, 2011. 31(3): p. 199-202., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21977863

54. Hu, Y. Q., Wu, Y. F., Hou, L. L., 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(8): p. 1054-1061., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894706

55. Yang, Zhen-jie, Xiao, Xue-wei, 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(5): p. 371-376., https://doi.org/10.1007/s11726-017-1030-y

56. Chien, T. J., Liu, C. Y., Fang, C. J., The Effect of Acupuncture in Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-Analysis, Integr Cancer Ther, 2019. 18: p. 1534735419866910., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31387468

57. Ben-Aharon, I., Gafter-Gvili, A., Paul, M., Leibovici, L., Stemmer, S. M., Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review, J Clin Oncol, 2008. 26(14): p. 2396-404., 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: p. 27-37., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28231440

59. Genc, A., Can, G., Aydiner, A., The efficiency of the acupressure in prevention of the chemotherapy-induced nausea and vomiting, Support Care Cancer, 2013. 21(1): p. 253-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678407

60. Hsiung, W. T., Chang, Y. C., Yeh, M. L., Chang, Y. H., Acupressure improves the postoperative comfort of gastric cancer patients: A randomised controlled trial, Complement Ther Med, 2015. 23(3): p. 339-46., 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(9): p. 9200-., https://e-century.us/files/ijcem/11/9/ijcem0068778.pdf

62. Roscoe, J. A., Bushunow, P., Jean-Pierre, P., Heckler, C. E., Purnell, J. Q., Peppone, L. J., et.al. Acupressure bands are effective in reducing radiation therapy-related nausea, J Pain Symptom Manage, 2009. 38(3): p. 381-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19328650

63. Duong, N., Davis, H., Robinson, P. D., Oberoi, S., Cataudella, D., Culos-Reed, S. N., 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: p. 210-216., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198334

Konsultationsfassung

64. Khanghah, A. G., Rizi, M. S., Nabi, B. N., Adib, M., Leili, E. K. N., Effects of Acupressure on Fatigue in Patients with Cancer Who Underwent Chemotherapy, J Acupunct Meridian Stud, 2019. 12(4): p. 103-110., 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(3): p. e25919., 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(1): p. 12-25., 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: p. 136-141., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122251

68. Zick, S. M., Sen, A., Hassett, A. L., Schrepf, A., Wyatt, G. K., Murphy, S. L., et.al. Impact of Self-Acupressure on Co-Occurring Symptoms in Cancer Survivors, JNCI Cancer Spectr, 2018. 2(4): p. pky064., 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(1): p. 67-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903827

70. Zick, S. M., Sen, A., Wyatt, G. K., Murphy, S. L., Arnedt, J. T., Harris, R. E., 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(11): p. 1470-1476., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388752

71. Roscoe, J. A., Matteson, S. E., Morrow, G. R., Hickok, J. T., 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(4): p. 376-84., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857741

72. Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Hickok, J. T., Bushunow, P., Pierce, H. I., Flynn, P. J., 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(2): p. 731-42., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12906958

73. Sharif Nia, H., Pahlevan Sharif, S., Yaghoobzadeh, A., Yeoh, K. K., Goudarzian, A. H., Soleimani, M. A., et.al. Effect of acupressure on pain in Iranian leukemia patients: A randomized controlled trial study, Int J Nurs Pract, 2017. 23(2):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058748

74. Kroz, M., Fink, M., Reif, M., Grobbecker, 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(4): p. 301-11., 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(1): p. 166., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253845

Konsultationsfassung

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(1): p. 27-34., 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(4): p. 523-31., 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(5): p. 395-401., 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: p. 1534735418820447., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30584782

80. Heusser, P., Braun, S. B., 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(3): p. 156-66., 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(11): p. 980-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351987

82. Simoes-Wust, A. P., Hassani, T. A., 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(5): p. 452-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873294

83. Kienle, G. S., 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: p. 72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871125

84. Kienle, G. S., Kiene, H., Albonico, H. U., [Anthroposophic medicine: health technology assessment report - short version], Forsch Komplementmed, 2006. 13 Suppl 2: p. 7-18., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883076

85. Cysarz, D., Heckmann, C., Kummell, H. C., [The effects of Cardiodoron on cardio-respiratory coordination--a literature review], Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd, 2002. 9(5): p. 292-7., 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(4): p. 128-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15038403

87. Kienle, G. S., Glockmann, A., Grugel, R., Hamre, H. J., Kiene, H., Klinische Forschung zur Anthroposophischen Medizin – Update eines «Health Technology Assessment»-Berichts und Status Quo, Complementary Medicine Research, 2011. 18(5): p. 269-282., 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: p. 171-178., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219444

89. Tiemann, P., Toelg, M., Ramos, F. Mh, Administration of Ratanhia-based herbal oral care products for the prophylaxis of oral mucositis in cancer chemotherapy patients: a clinical trial, Evid

Konsultationsfassung

Based Complement Alternat Med, 2007. 4(3): p. 361-6., 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(SUPPL. 1): p. 35-37., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10077715/

91. Lötzke, Désirée, Heusser, Peter, Büssing, Arndt, A systematic literature review on the effectiveness of eurythmy therapy, Journal of Integrative Medicine, 2015. 13(4): p. 217-230., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808905/

92. Hamre, HJ, Becker-Witt, C, Glockmann, A, Ziegler, R, Willich, SN, Kiene, H, Anthroposophische Therapien bei chronischen Erkrankungen: Die Anthroposophische Medizin Outcomes-Studie (AMOS)na, 2004., https://www.researchgate.net/publication/255600406_Anthroposophische_Therapien_bei_chronischen_Erkrankungen_Die_Anthroposophische_Medizin_Outcomes-Studie_AMOS

93. Kienle, G. S., Albonico, H. U., Baars, E., Hamre, H. J., Zimmermann, P., Kiene, H., Anthroposophic medicine: an integrative medical system originating in europe, Glob Adv Health Med, 2013. 2(6): p. 20-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416705

94. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU, Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit. Health Technology Assessment Bericht-Anthroposophische Medizin, in Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung., 2006, Schattauer: Stuttgart., https://karger.com/fok/article-pdf/13/Suppl.%202/7/4219224/000093481.pdf

95. Kienle, G. S., Glockmann, A., Grugel, R., Hamre, H. J., Kiene, H., [Clinical research on anthroposophic medicine:update of a health technology assessment report and status quo], Forsch Komplementmed, 2011. 18(5): p. 269-82., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105040

96. Baars, EW, Adriaansen-Tennekes, R, Eikmans, KJ, Safety of homeopathic injectables for subcutaneous administration: a documentation of the experience of prescribing practitioners., J Altern Complement Med, 2005. 11 (4)(4): p. 609-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16131284/

97. Frass, M., Friehs, H., Thallinger, C., Sohal, N. K., 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(3): p. 309-17., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051564

98. 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(12): p. e1930-e1955., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010094/

99. 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(1): p. 8-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703904

100. 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(1): p. 21-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750360

101. Perol, D., Provencal, J., Hardy-Bessard, A. C., Coeffic, D., Jacquin, J. P., 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: p. 603., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244208

Konsultationsfassung

102. 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): p. 1-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163953

103. Thompson, E. A., 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(1): p. 13-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750359

104. Dolev, Talya, Ben-David, Merav, Shahadi, Ilanit, Freed, Yaakov, Zubedat, Salman, Aga-Mizrachi, Shlomit, et.al. Attention Dysregulation in Breast Cancer Patients Following a Complementary Alternative Treatment Routine: A Double-Blind Randomized Trial, Integrative Cancer Therapies, 2021. 20: p. 1-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34027702/

105. Heudel, P. E., Van Praagh-Doreau, I., Duvert, B., Cauvin, I., Hardy-Bessard, A. C., Jacquin, J. P., 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., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194492/

106. Lotan, A. M., 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(3): p. 285-294., https://doi.org/10.1007/s00238-019-01618-7

107. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., 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(5): p. 365-76., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390

108. Kupperman, H. S., Blatt, M. H., Wiesbader, H., Filler, W., Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices, J Clin Endocrinol Metab, 1953. 13(6): p. 688-703., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13061588

109. Lindley, C. M., Hirsch, J. D., O'Neill, C. V., Transau, M. C., Gilbert, C. S., Osterhaus, J. T., Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis, Qual Life Res, 1992. 1(5): p. 331-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1299465

110. Stellhorn, Christian, Anwendung komplementärer Pflegemethoden in der Praxis, Heilberufe, 2009. 61(S3): p. 82., https://doi.org/10.1007/s00058-009-1517-0

111. Agdal, R., von, B. Hjelmborg J., Johannessen, H., Energy healing for cancer: a critical review, Forsch Komplementmed, 2011. 18(3): p. 146-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701183

112. Alarcão, Zilda, Fonseca, Jaime R. S., 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(3): p. 239-249., https://doi.org/10.1016/j.eujim.2015.12.003

113. Beard, C., Stason, W. B., Wang, Q., Manola, J., Dean-Clower, E., Dusek, J. A., et.al. Effects of complementary therapies on clinical outcomes in patients being treated with radiation therapy for prostate cancer, Cancer, 2011. 117(1): p. 96-102., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803609

114. Catlin, A., Taylor-Ford, R. L., 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(3): p. E212-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531671

Konsultationsfassung

115. Clark, Paul G., Cortese-Jimenez, Geronima, Cohen, Eric, 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(3): p. 161-171., https://doi.org/10.1177/2156587212450175

116. Cook, C. A., Guerrerio, J. F., Slater, V. E., Healing touch and quality of life in women receiving radiation treatment for cancer: a randomized controlled trial, Altern Ther Health Med, 2004. 10(3): p. 34-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15154151

117. FitzHenry, F., Wells, N., Slater, V., Dietrich, M. S., Wisawatapnimit, P., Chakravarthy, A. B., 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(2): p. 105-13., 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(3): p. 383-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849260

119. Lutgendorf, S. K., 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(8): p. 1231-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20600809

120. Mustian, K. M., Roscoe, J. A., Palesh, O. G., Sprod, L. K., Heckler, C. E., Peppone, L. J., 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(1): p. 27-37., 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(5): p. 990-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585550

122. Orsak, G., Stevens, A. M., Brufsky, A., Kajumba, M., Dougall, A. L., 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(1): p. 20-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381189

123. Roscoe, J. A., Matteson, S. E., Mustian, K. M., Padmanaban, D., Morrow, G. R., Treatment of radiotherapy-induced fatigue through a nonpharmacological approach, Integr Cancer Ther, 2005. 4(1): p. 8-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695472

124. Tsang, K. L., Carlson, L. E., Olson, K., Pilot crossover trial of Reiki versus rest for treating cancer-related fatigue, Integr Cancer Ther, 2007. 6(1): p. 25-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351024

125. Frank, L. S., Frank, J. L., March, D., Makari-Judson, G., Barham, R. B., Mertens, W. C., Does therapeutic touch ease the discomfort or distress of patients undergoing stereotactic core breast biopsy? A randomized clinical trial, Pain Med, 2007. 8(5): p. 419-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661855

126. Samarel, N., Fawcett, J., Davis, M. M., Ryan, F. M., Effects of dialogue and therapeutic touch on preoperative and postoperative experiences of breast cancer surgery: an exploratory study, Oncol Nurs Forum, 1998. 25(8): p. 1369-76., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766290

127. Potter, P. J., Breast biopsy and distress: feasibility of testing a Reiki intervention, J Holist Nurs, 2007. 25(4): p. 238-48; discussion 249-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029964

128. Aghabati, N., Mohammadi, E., Pour Esmaiel, Z., The effect of therapeutic touch on pain and fatigue of cancer patients undergoing chemotherapy, Evid Based Complement Alternat Med, 2010. 7(3): p. 375-81., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955319

Konsultationsfassung

129. Post-White, J., Kinney, M. E., Savik, K., Gau, J. B., Wilcox, C., Lerner, I., Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer, Integr Cancer Ther, 2003. 2(4): p. 332-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713325

130. Tabatabaee, A., Tafreshi, M. Z., Rassouli, M., Aledavood, S. A., AlaviMajd, H., Farahmand, S. K., Effect of Therapeutic Touch on Pain Related Parameters in Patients with Cancer: A Randomized Clinical Trial, Mater Sociomed, 2016. 28(3): p. 220-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482166

131. Tabatabaee, A., Tafreshi, M. Z., Rassouli, M., Aledavood, S. A., AlaviMajd, H., Farahmand, S. K., Effect of Therapeutic Touch in Patients with Cancer: a Literature Review, Med Arch, 2016. 70(2): p. 142-7., 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(3): p. 255-60., 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: p. 61., 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: p. 64-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26850808

135. Smith, M. C., Reeder, F., Daniel, L., Baramee, J., Hagman, J., Outcomes of touch therapies during bone marrow transplant, Altern Ther Health Med, 2003. 9(1): p. 40-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12564350

136. Miles, Pamela, True, Gala, Reiki--review of a biofield therapy history, theory, practice, and research, Alternative therapies in health and medicine, 2003. 9(2): p. 62-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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(4): p. 276-90., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632236

138. Henneghan, A. M., Schnyer, R. N., Biofield therapies for symptom management in palliative and end-of-life care, Am J Hosp Palliat Care, 2015. 32(1): p. 90-100., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259404

139. Joyce, J., Herbison, G. P., Reiki for depression and anxiety, Cochrane Database Syst Rev, 2015. p. CD006833., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835541

140. Newby, T. A., Graff, J. N., Ganzini, L. K., McDonagh, M. S., Interventions that may reduce depressive symptoms among prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis, Psychooncology, 2015. 24(12): p. 1686-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753507

141. Alcantara, J., Alcantara, J. D., Alcantara, J., The chiropractic care of patients with cancer: a systematic review of the literature, Integr Cancer Ther, 2012. 11(4): p. 304-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665878

142. Lee, Gerald, Jenson, CD, Remission of hepatocellular carcinoma in a patient under chiropractic care, Journal of Vertebral Subluxation Research, 1998. 2: p. 125-130.

Konsultationsfassung

143. Lennington, B. R., Laster, D. W., Moody, D. M., Ball, M. R., Traumatic pseudoaneurysm of ascending cervical artery in neurofibromatosis: complication of chiropractic manipulation, AJNR Am J Neuroradiol, 1980. 1(3): p. 269-70., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6779604

144. Weintraub, M. I., Dormant foramen magnum meningioma 'activated' by chiropractic manipulation, New York state journal of medicine, 1983. 83(8-10): p. 1039-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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(5): p. 754-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855633

146. Kim, Y. P., Choi, Y., Kim, S., Park, Y. S., Oh, I. J., Kim, K. S., 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(3): p. 381-7., 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(8): p. 1197-204., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181242

148. Gerke, P., Filejski, W., Robins, H. I., Wiedemann, G. J., 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(3): p. 173-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741912

149. Klimanov, M. Y., Syvak, L. A., Orel, V. E., Lavryk, G. V., Tarasenko, T. Y., Orel, V. B., 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: p. 1533033818806003., 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(5): p. 354-60; quiz 361-2., 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(3): p. 139-46., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890460

152. Hodgson, N. A., 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: p. 456897., 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(3): p. 241-249., 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: p. 122-129., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122249

155. Sharp, D. M., Walker, M. B., Chaturvedi, A., Upadhyay, S., Hamid, A., Walker, A. A., et.al. A randomised, controlled trial of the psychological effects of reflexology in early breast cancer, Eur J Cancer, 2010. 46(2): p. 312-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906525

Konsultationsfassung

156. Stephenson, N. L., Weinrich, S. P., Tavakoli, A. S., The effects of foot reflexology on anxiety and pain in patients with breast and lung cancer, Oncol Nurs Forum, 2000. 27(1): p. 67-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660924

157. Stephenson, N. L., Swanson, M., Dalton, J., Keefe, F. J., Engelke, M., Partner-delivered reflexology: effects on cancer pain and anxiety, Oncol Nurs Forum, 2007. 34(1): p. 127-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562639

158. Tsay, S. L., Chen, H. L., Chen, S. C., Lin, H. R., Lin, K. C., Effects of reflexotherapy on acute postoperative pain and anxiety among patients with digestive cancer, Cancer Nurs, 2008. 31(2): p. 109-15., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490886

159. Uysal, N., Kutluturkan, 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(3):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28176423

160. Wyatt, G., Sikorskii, A., Rahbar, M. H., 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(6): p. 568-77., 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(5): p. 670-679., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743659

162. Hodgson, H., Does reflexology impact on cancer patients' quality of life?, Nurs Stand, 2000. 14(31): p. 33-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11973949

163. Ross, C. S., Hamilton, J., Macrae, G., Docherty, C., Gould, A., Cornbleet, M. A., A pilot study to evaluate the effect of reflexology on mood and symptom rating of advanced cancer patients, Palliat Med, 2002. 16(6): p. 544-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12465705

164. Smith, Grace Elaine, A randomised controlled clinical trial of reflexology in breast cancer patients, to reduce fatigue resulting from radiotherapy to the breast and chest wallUniversity of Liverpool, 2002., https://doi.org/10.17638/03176114

165. Stephenson, N., Dalton, J. A., Carlson, J., The effect of foot reflexology on pain in patients with metastatic cancer, Appl Nurs Res, 2003. 16(4): p. 284-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14608562

166. Kinkead, B., Schettler, P. J., Larson, E. R., Carroll, D., Sharenko, M., Nettles, J., et.al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial, Cancer, 2018. 124(3): p. 546-554., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29044466

167. Jane, S. W., Chen, S. L., Wilkie, D. J., Lin, Y. C., Foreman, S. W., Beaton, R. D., 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(10): p. 2432-42., 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(5): p. 1405-14., 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(2): p. 87-92., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046404

Konsultationsfassung

170. Wilkinson, S., Aldridge, J., Salmon, I., Cain, E., Wilson, B., An evaluation of aromatherapy massage in palliative care, Palliat Med, 1999. 13(5): p. 409-17., 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(1-2): p. 88-95., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474451

172. Kutner, J. S., Smith, M. C., Corbin, L., Hemphill, L., Benton, K., Mellis, B. K., 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(6): p. 369-79., 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(4): p. 408-17., 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(10): p. 1024-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300336

175. Ahles, T. A., Tope, D. M., 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(3): p. 157-63., 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(1): p. 53-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309378

177. Campeau, M. P., 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(4): p. 133-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19087756

178. Hernandez-Reif, Maria, Ironson, Gail, Field, Tiffany, Hurley, Judith, Katz, Galia, Diego, Miguel, et.al. Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy, Journal of Psychosomatic Research, 2004. 57(1): p. 45-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15256294/

179. Krohn, M., Listing, M., Tjahjono, G., Reisshauer, A., Peters, E., Klapp, B. F., et.al. Depression, mood, stress, and Th1/Th2 immune balance in primary breast cancer patients undergoing classical massage therapy, Support Care Cancer, 2011. 19(9): p. 1303-11., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644965

180. Toth, M., Marcantonio, E. R., Davis, R. B., Walton, T., Kahn, J. R., Phillips, R. S., Massage therapy for patients with metastatic cancer: a pilot randomized controlled trial, J Altern Complement Med, 2013. 19(7): p. 650-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368724

181. Wang, Tj, Wang, Hm, Yang, Ts, Jane, Sw, Huang, Th, Wang, Ch, et.al. The effect of abdominal massage in reducing malignant ascites symptoms, Research in nursing & health, 2015. 38(1): p. 51-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25558030/

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(11): p. e25461., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28191337

183. Listing, M., Krohn, M., Liezmann, C., Kim, I., Reisshauer, A., Peters, E., et.al. The efficacy of classical massage on stress perception and cortisol following primary treatment of breast cancer,

Konsultationsfassung

Arch Womens Ment Health, 2010. 13(2): p. 165-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169378

184. Mehling, W. E., 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(3): p. 258-66., 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(1): p. 12-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341418

186. Taylor, A. G., Galper, D. I., Taylor, P., Rice, L. W., 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(1): p. 77-89., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676037

187. Wilkie, D. J., Kampbell, J., Cutshall, S., Halabisky, H., Harmon, H., Johnson, L. P., 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(3): p. 31-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11315685/

188. Rauchfuß, M., Listing, M., Klapp, B., Reißhauer, A., Massagetherapie reduziert Schmerzen, Erschöpfung und Stress bei Mammakarzinompatientinnen, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2010. 70(10): p. 817-824., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1250400.pdf

189. Shin, E. S., Seo, K. H., Lee, S. H., Jang, J. E., Jung, Y. M., Kim, M. J., et.al. Massage with or without aromatherapy for symptom relief in people with cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2016. p. CD009873., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27258432

190. Listing, M., Reisshauer, 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(12): p. 1290-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189275

191. Wilcock, A., Manderson, C., Weller, R., Walker, G., Carr, D., Carey, A. M., et.al. Does aromatherapy massage benefit patients with cancer attending a specialist palliative care day centre?, Palliat Med, 2004. 18(4): p. 287-90., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198118

192. Wilkinson, S. M., Love, S. B., Westcombe, A. M., Gambles, M. A., Burgess, C. C., 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(5): p. 532-9., 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(3): p. 237-43., 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(2): p. 113-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834078

195. Lai, T. K., Cheung, M. C., Lo, C. K., Ng, K. L., Fung, Y. H., Tong, M., et.al. Effectiveness of aroma massage on advanced cancer patients with constipation: a pilot study, Complement Ther Clin Pract, 2011. 17(1): p. 37-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168113

196. Miladinia, M., Baraz, S., Shariati, A., Malehi, A. S., Effects of Slow-Stroke Back Massage on Symptom Cluster in Adult Patients With Acute Leukemia: Supportive Care in Cancer Nursing, Cancer Nurs, 2017. 40(1): p. 31-38., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925992

Konsultationsfassung

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(1): p. 27-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890014

198. Deng, G. E., Rausch, S. M., Jones, L. W., Gulati, A., Kumar, N. B., 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(5 Suppl): p. e420S-e436S., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649450

199. Ernst, E., Schmidt, K., Steuer-Vogt, M. K., Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials, Int J Cancer, 2003. 107(2): p. 262-7., 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(3): p. 158-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16062163

201. Toth, Maria, Kahn, Janet, Walton, Tracy, Hrbek, Andrea, Eisenberg, David M., Phillips, Russell S., Therapeutic Massage Intervention for Hospitalized Patients with Cancer: A Pilot Study, Alternative and Complementary Therapies, 2003. 9(3): p. 117-124., https://doi.org/10.1089/107628003322017341

202. Levy, M. H., Pharmacologic treatment of cancer pain, N Engl J Med, 1996. 335(15): p. 1124-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813044

203. Weinrich, S. P., Weinrich, M. C., The effect of massage on pain in cancer patients, Appl Nurs Res, 1990. 3(4): p. 140-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252400

204. Boehm, Katja, Bussing, Arndt, Ostermann, Thomas, Aromatherapy as an adjuvant treatment in cancer care--a descriptive systematic review, African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM, 2012. 9(4): p. 503-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23983386/

205. Miller, J. A., Thompson, P. A., Hakim, I. A., Lopez, A. M., Thomson, C. A., Chew, W., et.al. Safety and Feasibility of Topical Application of Limonene as a Massage Oil to the Breast, J Cancer Ther, 2012. 3(5A): p. 10.4236/jct.2012.325094., 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. p. CD002287., 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(2): p. 67-73., 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(5): p. 430-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727744

209. Wanchai, A., Armer, J. M., Stewart, B. R., Complementary and alternative medicine and lymphedema, Semin Oncol Nurs, 2013. 29(1): p. 41-9., 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(1): p. 24-28., https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/content_11158.pdf

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(1): p. 25-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108949

Konsultationsfassung

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(3): p. 531-8., 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(5): p. e0196638., 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(3): p. 227-232., https://doi.org/10.2974/kmj.50.227

215. Donoyama, Nozomi, Ohkoshi, Norio, Satoh, Toyomi, 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(3): p. 155-168., https://doi.org/10.11390/onki.74.155

216. Treanor, C. J., McMenamin, U. C., O'Neill, R. F., Cardwell, C. R., Clarke, M. J., Cantwell, M., et.al. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment, Cochrane Database Syst Rev, 2016. p. CD011325., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27529826

217. Cole, B. S., Hopkins, C. M., Spiegel, J., Tisak, J., Agarwala, S., Kirkwood, J. M., A randomised clinical trial of the effects of spiritually focused meditation for people with metastatic melanoma, Mental Health, Religion & Culture, 2012. 15(2): p. 161-174., https://doi.org/10.1080/13674676.2011.562492

218. Kim, Y. H., Kim, H. J., Ahn, S. D., Seo, Y. J., Kim, S. H., 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(4): p. 379-387., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876569/

219. Nidich, S. I., Fields, J. Z., Rainforth, M. V., 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(3): p. 228-234., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815592/

220. Latorraca, C. O. C., Martimbianco, A. L. C., Pachito, D. V., Pacheco, R. L., Riera, R., Mindfulness for palliative care patients. Systematic review, Int J Clin Pract, 2017. 71(12): p. n/a-n/a., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105910

221. Black, D. S., Peng, C., Sleight, A. G., Nguyen, N., Lenz, H. J., Figueiredo, J. C., Mindfulness practice reduces cortisol blunting during chemotherapy: a randomized controlled study of colorectal cancer patients, Cancer, 2017. 123(16): p. 3088-3096., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387949/

222. 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(4): p. 357-361., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31406777/

223. Parsa Yekta, Z. PhD, Sadeghian, F. Ms, Taghavi Larijani, T. PhD, Mehran, A. Ms, 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(1): p. 61-69., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097179

Konsultationsfassung

224. Haller, H., Winkler, M. M., 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(12): p. 1665-1676., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686520

225. Johns, S. A., Brown, L. F., Beck-Coon, K., Monahan, P. O., Tong, Y., Kroenke, K., Randomized controlled pilot study of mindfulness-based stress reduction for persistently fatigued cancer survivors, Psycho-oncology, 2015. 24(8): p. 885-893., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132206/

226. Kenne Sarenmalm, E., Mårtensson, L. B., Andersson, B. A., Karlsson, P., Bergh, I., Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer, Cancer Med, 2017. 6(5): p. 1108-1122., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421677/

227. Schellekens, M. P. J., van den Hurk, D. G. M., Prins, J. B., Donders, A. R. T., 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(12): p. 2118-2126., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28337821

228. Victorson, D., Hankin, V., Burns, J., Weiland, R., Maletich, C., Sufrin, 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(8): p. 1155-1163., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145355/

229. Johns, S. A., Brown, L. F., Beck-Coon, K., Talib, T. L., Monahan, P. O., Giesler, R. B., 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(10): p. 4085-96., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189614

230. Blaes, A. H., 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(8): p. 351-358., https://doi.org/10.12788/jcso.0244

231. Speca, M., Carlson, L. E., 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(5): p. 613-622., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020090/

232. Lengacher, C. A., Reich, R. R., Paterson, C. L., Jim, H. S., Ramesar, S., Alinat, C. B., 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(4): p. 424-432., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943918/

233. Garland, S. N., Carlson, L. E., Stephens, A. J., Antle, M. C., Samuels, C., Campbell, T. S., 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(5): p. 449-457., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24395850/

234. Bränström, R., Kvillemo, P., Brandberg, Y., Moskowitz, J. T., 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(2): p. 151-161., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177843/

235. Bränström, R., Kvillemo, P., Moskowitz, J. T., 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(4): p. 535-542., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21931958/

Konsultationsfassung

236. Zernicke, K. A., Campbell, T. S., Speca, M., McCabe-Ruff, K., Flowers, S., Carlson, L. E., 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(4): p. 257-267., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24804884/

237. Johns, S. A., Ah, D., Brown, L. F., Beck-Coon, K., Talib, T. L., Alyea, J. M., 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(3): p. 437-448., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26586494/

238. Hoffman, C. J., Ersser, S. J., Hopkinson, J. B., Nicholls, P. G., Harrington, J. E., Thomas, P. W., 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(12): p. 1335-1342., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22430268/

239. Würtzen, H., Dalton, S. O., Christensen, J., Andersen, K. K., Elsass, P., Flyger, H. L., 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(5): p. 712-719., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752972/

240. Carlson, L. E., Tamagawa, R., Speca, 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(25): p. 3119-3126., https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pon.4150

241. Andersen, Signe R, Würtzen, Hanne, Steding-Jessen, Marianne, Christensen, Jane, Andersen, Klaus K, Flyger, Henrik, 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(2): p. 336-344., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282113/

242. Wurtzen, H., Dalton, S. O., Elsass, P., Sumbundu, A. D., Steding-Jensen, M., Karlsen, R. V., 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(6): p. 1365-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265707

243. Zhang, J. Y., Zhou, Y. Q., Feng, Z. W., Fan, Y. N., Zeng, G. C., Wei, L., Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on posttraumatic growth of Chinese breast cancer survivors, Psychol Health Med, 2017. 22(1): p. 94-109., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26853191/

244. Bränström, R., Kvillemo, P., Akerstedt, T., Effects of mindfulness training on levels of cortisol in cancer patients, Psychosomatics, 2013. 54(2): p. 158-164., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23218058/

245. Lengacher, C. A., Reich, R. R., Paterson, C. L., 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(1): p. 39-49., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30079756

246. Lengacher, C. A., Reich, R. R., Post-White, J., Moscoso, M., Shelton, M. M., 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(1): p. 86-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21506018/

247. Bower, J. E., Crosswell, A. D., Stanton, A. L., Crespi, C. M., Winston, D., Arevalo, J., et.al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial, Cancer, 2015. 121(8): p. 1231-1240., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537522/

Konsultationsfassung

248. Lengacher, C. A., Reich, R. R., Paterson, C. L., Ramesar, S., Park, J. Y., 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(24): p. 2827-2834., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247219/

249. Witt, C. M., 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(2): p. 449-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555830

250. 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(8): p. 3666-3676., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31115192

251. Domnick, M., Wiebelitz, K. R., Beer, A. M., 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(2): p. 83-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472802/

252. Spahn, G., Choi, K. E., Kennemann, C., Lüdtke, 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(4): p. 291-300., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766391/

253. Targ, E. F., Levine, E. G., The efficacy of a mind-body-spirit group for women with breast cancer: a randomized controlled trial, General hospital psychiatry, 2002. 24(4): p. 238-248., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100834/

254. He, Xiaomei, Fan, Jingchuan, The effect of a complex healing treatment on 2-year survival rate of patients with malignant tumors, Integr Cancer Ther, 2008. 7(1): p. 18-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292591

255. Hébert, J. R., Hurley, T. G., Harmon, B. E., Heiney, S., Hebert, C. J., Steck, S. E., A diet, physical activity, and stress reduction intervention in men with rising prostate-specific antigen after treatment for prostate cancer, Cancer epidemiology, 2012. 36(2): p. e128-36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018935/

256. 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(11): p. 1048-57., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799354

257. Wayne, P. M., Lee, M. S., Novakowski, J., Osypiuk, K., Ligibel, J., Carlson, L. E., 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(2): p. 256-267., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222705

258. Hilfiker, R., Meichtry, A., Eicher, M., Nilsson Balfe, L., Knols, R. H., Verra, M. L., 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(10): p. 651-658., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501804

259. Irwin, M. R., Olmstead, R., Carrillo, C., Sadeghi, N., Nicassio, P., Ganz, P. A., 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(23): p. 2656-2665., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489508/

Konsultationsfassung

260. Wayne, P. M., Berkowitz, D. L., Litrownik, D. E., Buring, J. E., Yeh, G. Y., 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(12): p. 2470-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878398

261. Cramer, H., Lauche, R., Klose, P., Lange, S., Langhorst, J., Dobos, G. J., 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: p. CD010802., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045199

262. Carson, J. W., Carson, K. M., Porter, L. S., Keefe, F. J., Seewaldt, V. L., Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial, Support Care Cancer, 2009. 17(10): p. 1301-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214594

263. 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(13): p. 2175-84., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739642

264. Mustian, K. M., Sprod, L. K., Janelsins, M., Peppone, L. J., Palesh, O. G., Chandwani, K., et.al. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors, J Clin Oncol, 2013. 31(26): p. 3233-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940231

265. 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(4): p. 412-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228466

266. Derry, H. M., Jaremka, L. M., Bennett, J. M., 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(8): p. 958-66., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25336068

267. Janelsins, M. C., Peppone, L. J., Heckler, C. E., Kesler, S. R., Sprod, L. K., 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(3): p. 263-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621521

268. Ben-Josef, A. M., 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(5): p. 1036-1044., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721886

269. Culos-Reed, S. N., Carlson, L. E., Daroux, L. M., Hately-Aldous, S., A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits, Psychooncology, 2006. 15(10): p. 891-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16374892

270. Bower, J. E., Garet, D., Sternlieb, B., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Olmstead, R., et.al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial, Cancer, 2012. 118(15): p. 3766-75., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180393

271. Taylor, T. R., Barrow, J., Makambi, K., Sheppard, V., Wallington, S. F., Martin, C., et.al. A Restorative Yoga Intervention for African-American Breast Cancer Survivors: a Pilot Study, J Racial Ethn Health Disparities, 2018. 5(1): p. 62-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411330

272. Rao, R. M., Vadiraja, H. S., Nagaratna, R., Gopinath, K. S., Patil, S., Diwakar, R. B., et.al. Effect of Yoga on Sleep Quality and Neuroendocrine Immune Response in Metastatic Breast Cancer Patients, Indian J Palliat Care, 2017. 23(3): p. 253-260., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827927

Konsultationsfassung

273. Anestin, A. S., 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(4): p. 721-730., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470117

274. Bower, J. E., Greendale, G., Crosswell, A. D., Garet, D., Sternlieb, B., Ganz, P. A., et.al. Yoga reduces inflammatory signaling in fatigued breast cancer survivors: a randomized controlled trial, Psychoneuroendocrinology, 2014. 43: p. 20-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703167

275. Chandwani, K. D., Perkins, G., Nagendra, H. R., Raghuram, N. V., Spelman, A., Nagarathna, R., et.al. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy, J Clin Oncol, 2014. 32(10): p. 1058-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590636

276. 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(12): p. 1157-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22106845

277. Loudon, A., Barnett, T., Piller, N., Immink, M. A., Williams, A. D., Yoga management of breast cancer-related lymphoedema: a randomised controlled pilot-trial, BMC Complement Altern Med, 2014. 14: p. 214., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980836

278. Loudon, A., Barnett, T., Piller, N., Immink, M. A., Visentin, D., Williams, A. D., 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: p. 343., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27590865

279. Pruthi, S., Stan, D. L., Jenkins, S. M., Huebner, M., Borg, B. A., Thomley, B. S., 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(5): p. 30-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257529

280. Raghavendra, R. M., Nagarathna, R., Nagendra, H. R., Gopinath, K. S., Srinath, B. S., Ravi, B. D., 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(6): p. 462-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944760

281. Vadiraja, H. S., Rao, R. M., Nagarathna, R., Nagendra, H. R., Patil, S., Diwakar, R. B., et.al. Effects of Yoga in Managing Fatigue in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial, Indian J Palliat Care, 2017. 23(3): p. 247-252., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827926

282. De Michelis, E., A history of modern yoga: Patanjali and western esotericismContinuum International Publishing Group, 2005., https://www.academia.edu/34519050/A_History_of_Modern_Yoga

283. Cramer, H., Ward, L., Steel, A., Lauche, R., Dobos, G., Zhang, Y., Prevalence, Patterns, and Predictors of Yoga Use: Results of a U.S. Nationally Representative Survey, Am J Prev Med, 2016. 50(2): p. 230-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497261

284. Cramer, H., Yoga in Deutschland – Ergebnisse einer national repräsentativen Umfrage, Forsch Komplementmed., 2015. 22: p. 298-303., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26565982/

285. Cramer, H., Lauche, R., Dobos, G., Characteristics of randomized controlled trials of yoga: a bibliometric analysis, BMC Complement Altern Med, 2014. 14: p. 328., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183419

286. 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: p. 178-87., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27062966

Konsultationsfassung

287. Rao, R. M., Raghuram, N., Nagendra, H. R., Kodaganur, G. S., Bilimagga, R. S., Shashidhara, H. P., 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(3): p. 237-246., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827925

288. Chaoul, A., Milbury, K., Spelman, A., Basen-Engquist, K., Hall, M. H., Wei, Q., et.al. Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy, Cancer, 2018. 124(1): p. 36-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940301

289. Hughes, D. C., Darby, N., Gonzalez, K., Boggess, T., Morris, R. M., Ramirez, A. G., Effect of a six-month yoga exercise intervention on fitness outcomes for breast cancer survivors, Physiother Theory Pract, 2015. 31(7): p. 451-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26395825

290. 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(2): p. 125-132., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567329/

291. Winters-Stone, K. M., Moe, E. L., Perry, C. K., 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(3): p. 905-912., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965138

292. Lanctot, D., Dupuis, G., Marcaurell, R., Anestin, A. S., 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(4): p. 405-412., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27404902

293. 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(4): p. 281-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116216

294. 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(1): p. 190., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31357980

295. Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., et.al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable, Med Sci Sports Exerc, 2019. 51(11): p. 2375-2390., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31626055

296. 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(1): p. 11-48., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637832

297. Sellers, T. A., Alberts, S. R., Vierkant, R. A., Grabrick, D. M., Cerhan, J. R., Vachon, C. M., et.al. High-folate diets and breast cancer survival in a prospective cohort study, Nutr Cancer, 2002. 44(2): p. 139-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734059

298. Tomaszewski, J. J., Richman, E. L., Sadetsky, N., O'Keefe, D. S., Carroll, P. R., Davies, B. J., et.al. Impact of folate intake on prostate cancer recurrence following definitive therapy: data from CaPSURE, J Urol, 2014. 191(4): p. 971-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095905

299. Tu, H., Dinney, C. P., Ye, Y., Grossman, H. B., Lerner, S. P., Wu, X., Is folic acid safe for non-muscle-invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study, Am J Clin Nutr, 2018. 107(2): p. 208-216., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529165

Konsultationsfassung

300. Marx, W., Teleni, L., Opie, R. S., 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(11):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112178

301. 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(6): p. 4017-4024., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105133

302. Hershman, Dawn L, Unger, Joseph M, Crew, Katherine D, Till, Cathee, Greenlee, Heather, Minasian, Lori M, 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(6): p. 669-676., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361042/

303. Hershman, D. L., Unger, J. M., Crew, K. D., Minasian, L. M., Awad, D., Moinpour, C. M., 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(20): p. 2627-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733756

304. Choudhury, KrishnangshuBhanja, Dutta, Shatarupa, Gupta, Arunima, Mondal, Santu, Sharma, Shyam, Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy, Clinical Cancer Investigation Journal, 2014. 3(3): p. 213-219., https://doi.org/10.4103/2278-0513.132113

305. Kraft, Matthias, Kraft, Kathleen, Lerch, Markus, L-Carnitin – mehr als nur eine supportive Therapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms? (CARPAN-Studie), Deutsche Zeitschrift für Onkologie, 2012. 44(03): p. 103-108., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0032-1314696.pdf

306. 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(2): p. 200-11., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156909

307. Cruciani, R. A., 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(4): p. 622-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809275

308. Cruciani, R. A., Zhang, J. J., Manola, J., Cella, D., Ansari, B., Fisch, M. J., 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(31): p. 3864-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987089

309. Okabayashi, Takehiro, Sui, Kenta, Mastumoto, Takatsugu, Iwata, Jun, Morita, Sojiro, Iiyama, Tatsuo, et.al. l-Carnitine Improves Postoperative Liver Function in Hepatectomized Patients, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2020. 44(5): p. 823-830., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599019/

310. Zalat, Zeinab Al Kasaby, Elewa, Hosny A, Abdel-Latif, Mohamed, Alm El-Din, Mohamed A, Kohaf, Neeven A, 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(4): p. 190-206., https://doi.org/10.21608/jbaar.2020.119755

311. 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(5): p. 1080-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286128

Konsultationsfassung

312. Koyama, Y., Moro, K., Nakano, M., Miura, K., Nagahashi, M., Kosugi, S. I., 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(10): p. 831-837., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28912919

313. Hershman, Dawn L;, Unger, Joseph M, Crew, Katherine D, Minasian, Lori M, Awad, Danielle, Moinpour, Carol M, 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(20): p. 2627., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733756/

314. 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(4): p. 875-82., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168296

315. 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(12): p. 1746-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039110

316. 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(2): p. 135-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948540

317. Campone, M., Berton-Rigaud, D., Joly-Lobbedez, F., Baurain, J. F., 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(11): p. 1190-1., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105751

318. 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(4): p. 305-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262758

319. Gramignano, G., Lusso, M. R., 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(2): p. 136-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16459226

320. Cruciani, R. A., 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: p. 168-76., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591014

321. Breitkreutz, 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(2): p. 399-403., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10646895

322. 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(6B): p. 52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592387/

323. Laali, Elahe, Manifar, Soheila, Kazemian, Ali, Jahangard-Rafsanjani, Zahra, Gholami, Kheirollah, Effect of Selenium on Incidence and Severity of Mucositis during Radiotherapy in Patients with

Konsultationsfassung

Head and Neck Cancer, Oral health & preventive dentistry, 2020. 18(1): p. 765-771., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895660/

324. 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(3): p. 828-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133068

325. 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(6): p. 463-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015649

326. Jahangard-Rafsanjani, Z., Gholami, K., Hadjibabaie, M., Shamshiri, A. R., Alimoghadam, 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(6): p. 832-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292233

327. Asfour, I. A., El Shazly, S., Fayek, M. H., Hegab, H. M., Raouf, S., Moussa, M. A., Effect of high-dose sodium selenite therapy on polymorphonuclear leukocyte apoptosis in non-Hodgkin's lymphoma patients, Biol Trace Elem Res, 2006. 110(1): p. 19-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16679545

328. 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: p. 72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531280

329. Mix, M., Singh, A. K., Tills, M., Dibaj, S., Groman, A., Jaggernauth, 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(5): p. 166-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468453

330. Stratton, M. S., Algotar, A. M., Ranger-Moore, J., Stratton, S. P., Slate, E. H., Hsu, C. H., 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(8): p. 1035-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647337

331. Karp, D. D., Lee, S. J., Keller, S. M., Wright, G. S., Aisner, S., Belinsky, S. A., 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(33): p. 4179-87., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002495

332. Goossens, M. E., Zeegers, M. P., 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: p. 9-18., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27814472

333. Algotar, A. M., Stratton, M. S., Stratton, S. P., Hsu, C. H., Ahmann, F. R., No effect of selenium supplementation on serum glucose levels in men with prostate cancer, Am J Med, 2010. 123(8): p. 765-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670733

334. Duffield-Lillico, A. J., Slate, E. H., Reid, M. E., Turnbull, B. W., Wilkins, P. A., Combs, G. F., Jr., et.al. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial, J Natl Cancer Inst, 2003. 95(19): p. 1477-81., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519754

Konsultationsfassung

335. Hadrup, N., Ravn-Haren, G., Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review, J Trace Elem Med Biol, 2020. 58: p. 126435., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775070/

336. Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N., The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) reveals the need for better understanding of selenium biology, Mol Interv, 2009. 9(1): p. 18-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299660

337. Kristal, A. R., Darke, A. K., Morris, J. S., Tangen, C. M., Goodman, P. J., Thompson, I. M., et.al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk, J Natl Cancer Inst, 2014. 106(3): p. djt456., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563519

338. Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Ford, L. G., 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(1): p. 39-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370

339. 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(2): p. 129-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475439

340. Hu, W., Liu, L., Diplock, A. T., 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(2): p. 122-125.

341. Ehrenpreis, E. D., 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): p. 1-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15690650

342. Margalit, D. N., Kasperzyk, J. L., Martin, N. E., Sesso, H. D., Gaziano, J. M., 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(1): p. 28-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079732

343. Mayne, S. T., Cartmel, B., Baum, M., Shor-Posner, G., Fallon, B. G., Briskin, K., et.al. Randomized trial of supplemental beta-carotene to prevent second head and neck cancer, Cancer Res, 2001. 61(4): p. 1457-63., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11245451

344. Meyskens, F. L., Jr., Kopecky, K. J., Appelbaum, F. R., Balcerzak, S. P., Samlowski, W., Hynes, H., Effects of vitamin A on survival in patients with chronic myelogenous leukemia: a SWOG randomized trial, Leuk Res, 1995. 19(9): p. 605-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7564470

345. 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(6): p. 1895-901., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534715

346. 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(12): p. 977-86., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861309

347. Jyothirmayi, R., Ramadas, K., Varghese, C., Jacob, R., Nair, M. K., Sankaranarayanan, R., Efficacy of vitamin A in the prevention of loco-regional recurrence and second primaries in head and

Konsultationsfassung

neck cancer, Eur J Cancer B Oral Oncol, 1996. 32B(6): p. 373-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039219

348. 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(8): p. e72245., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977264

349. 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(3): p. 155-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20887495

350. Corrie, P. G., Bulusu, R., Wilson, C. B., Armstrong, G., Bond, S., Hardy, R., et.al. A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modificationsPG-0107-12101/DH_/Department of Health/United Kingdom, Br J Cancer, 2012. 107(4): p. 585-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814578

351. Newling, D. W., Robinson, M. R., Smith, P. H., 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(2): p. 110-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7744151/

352. Braik, T., Yim, B., Evans, A. T., 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(2): p. 65-70., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971407

353. Ota, Mitsuyoshi, Tatsumi, Kenji, Suwa, Hirokazu, Watanabe, Jun, Watanabe, Kazuteru, Osada, Shunichi, 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(132): p. 1008-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26158157/

354. Yap, Y. S., Kwok, L. L., Syn, N., Chay, W. Y., Chia, J. W. K., Tham, C. K., 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(11): p. 1538-1545., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715540

355. Fang, Wu, Han, Cao, Liu, al., et, High dose pyridoxine for the prevention of hand-foot syndrome caused by capecitabine, Oncology, 2010. 30: p. 1081–1082.

356. Kang, Y. K., Lee, S. S., Yoon, D. H., Lee, S. Y., Chun, Y. J., Kim, M. S., 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(24): p. 3824-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625131

357. 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(20): p. 4735-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629022

358. Milazzo, S., Horneber, M., Laetrile treatment for cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2015. p. CD005476., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918920

359. 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: p. 295-299., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30935547

Konsultationsfassung

360. Moertel, C. G., Fleming, T. R., Rubin, J., Kvols, L. K., Sarna, G., Koch, R., et.al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer, N Engl J Med, 1982. 306(4): p. 201-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7033783

361. Rachana, ND, Ranganath, Namrata, Pallavi, VR, Shashidhar, GS, Arathi, BH, Gowda, VB, Effect of Intravenous Vitamin C and N-acetylcysteine on Postoperative Pain and Opioid Consumption after Laparoscopic Gynaecologic Oncosurgeries: A Randomised Controlled Study, Journal of clinical and diagnostic research, 2024. 18(7): p. UC07 - UC11., https://jcdr.net/article_abstract.asp?issn=0973-709x&year=2024&volume=18&issue=7&page=UC07&issn=0973-709x&id=19623

362. Jeon, Y., Park, J. S., 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: p. 9147279., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27872555

363. Park, Jun-Young, Baek, Ji-Won, Yu, Jihion, Kim, Chan-Sik, Bae, Jangho, Kim, Young-Kug, Vitamin C and catheter-related bladder discomfort after transurethral resection of bladder tumor: A double-blind, randomized, placebo-controlled study, 2023. 89: p. 111191., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952818023001411

364. Creagan, E. T., Moertel, C. G., O'Fallon, J. R., Schutt, A. J., O'Connell, M. J., 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(13): p. 687-90., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/384241

365. Moertel, C. G., Fleming, T. R., Creagan, E. T., Rubin, J., O'Connell, M. J., Ames, M. M., 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(3): p. 137-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3880867

366. Wang, Feng, He, Ming-Ming, Xiao, Jian, Zhang, Yan-Qiao, Yuan, Xiang-Lin, Fang, Wei-Jia, et.al. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin C plus FOLFOX±bevacizumab versus FOLFOX±bevacizumab in unresectable untreated metastatic colorectal cancer (VITALITY study)American Association for Cancer Research, 2022. 28(19): p. 4232 - 4239., https://aacrjournals.org/clincancerres/article/28/19/4232/709305/A-Randomized-Open-Label-Multicenter-Phase-3-Study

367. Zhao, Huihui, Zhu, Huayuan, Huang, Jiayu, Zhu, Yu, Hong, Ming, Zhu, Han, et.al. The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia, 2018. 66: p. 1 - 7., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212617306185

368. 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(2): p. 210-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601965

369. 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(8): p. 2437-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413835

370. Beer, T. M., Ryan, C. W., Venner, P. M., Petrylak, D. P., Chatta, G. S., Ruether, J. D., 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(6): p. 669-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308271

371. Hackshaw-McGeagh, L. E., Perry, R. E., Leach, V. A., Qandil, S., Jeffreys, M., Martin, R. M., et.al. A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of

Konsultationsfassung

prostate cancer progression and mortality, Cancer Causes Control, 2015. 26(11): p. 1521-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354897

372. Khan, Q. J., Kimler, B. F., Reddy, P. S., Sharma, P., Klemp, J. R., Nydegger, J. L., 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(2): p. 491-500., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770449

373. Nasser, N. J., 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: p. 10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28649650

374. Rastelli, A. L., Taylor, M. E., 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(1): p. 107-16., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691817

375. Scher, H. I., Jia, X., Chi, K., de Wit, R., Berry, W. R., 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(16): p. 2191-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483004

376. Shapiro, A. C., Adlis, S. A., Robien, K., Kirstein, M. N., Liang, S., Richter, S. A., et.al. Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS), Breast Cancer Res Treat, 2016. 155(3): p. 501-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868123

377. Walsh, J. E., Clark, A. M., Day, T. A., Gillespie, M. B., Young, M. R., Use of alpha,25-dihydroxyvitamin D3 treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma, Hum Immunol, 2010. 71(7): p. 659-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438786

378. Johansson, Harriet, Spadola, Giuseppe, Tosti, Giulio, Mandala, Mario, Minisini, Alessandro M., Queirolo, Paola, et.al. Vitamin D Supplementation and Disease-Free Survival in Stage II Melanoma: A Randomized Placebo Controlled Trial, Nutrients, 2021. 13(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199802/

379. Hajimohammadebrahim-Ketabforoush, Melika, Shahmohammadi, Mohammadreza, Khoundabi, Batoul, Shariatpanahi, Zahra Vahdat, Effect of vitamin D supplementation on postcraniotomy pain after brain tumor surgery: a randomized clinical trial, World Neurosurgery, 2019. 130: p. e105-e111., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181357/

380. Brown, Justin C., Rosenthal, Michael H., Ma, Chao, Zhang, Sui, Nimeiri, Halla S., McCleary, Nadine J., 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(11):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33233566/

381. Helde Frankling, Maria, Klasson, Caritha, Sandberg, Carina, Nordstrom, Marie, Warnqvist, Anna, Bergqvist, Jenny, et.al. 'Palliative-D'-Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial, Cancers, 2021. 13(15):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359609/

382. Ng, Kimmie, Nimeiri, Halla S, McCleary, Nadine J, Abrams, Thomas A, Yurgelun, Matthew B, Cleary, James M, 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(14): p. 1370-1379., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964527/

Konsultationsfassung

383. Keshavarzi, Zahra, Janghorban, Roksana, Alipour, Shohreh, Tahmasebi, Sedigheh, Jokar, Azam, 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(4): p. 1325-1334., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729333/

384. Akiba, Tadashi, Morikawa, Toshiaki, Odaka, Makoto, Nakada, Takeo, Kamiya, Noriki, Yamashita, Makoto, et.al. Vitamin D Supplementation and Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled TrialRCT of Vitamin D for Lung Cancer, Clinical Cancer Research, 2018. 24(17): p. 4089-4097., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018118/

385. Antunac Golubić, Z, Baršić, I, Librenjak, N, Pleština, S, Vitamin D supplementation and survival in metastatic colorectal cancer, Nutrition and cancer, 2018. 70(3): p. 413-417., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533115/

386. Urashima, Mitsuyoshi, Ohdaira, Hironori, Akutsu, Taisuke, Okada, Shinya, Yoshida, Masashi, Kitajima, Masaki, 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(14): p. 1361-1369., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964526/

387. Inglis, Julia E., Fernandez, Isabel D., van Wijngaarden, Edwin, Culakova, Eva, Reschke, Jennifer E., Kleckner, Amber S., 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(10): p. 1882-1889., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911988/

388. Niravath, Polly, Hilsenbeck, Susan G, Wang, Tao, Jiralerspong, Sao, Nangia, Julie, Pavlick, Anne, 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(2): p. 427-435., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31218477/

389. Raoufinejad, Kosar, Shamshiri, Ahmad Reza, Pezeshki, Shahrzad, Chahardouli, Bahram, Hadjibabaie, Molouk, Jahangard-Rafsanjani, Zahra, 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(2): p. 709-720., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713184/

390. 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(7): p. 1235-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029707

391. Institut, Robert Koch, Wie wird der Vitamin-D-Status bestimmt und beurteilt?, 2019., https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ07.html

392. Rabenberg, M., Scheidt-Nave, C., Busch, M. A., Rieckmann, N., Hintzpeter, B., Mensink, G. B., Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1), BMC Public Health, 2015. 15: p. 641., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162848/

393. DKG/ASORS, DGHO, DEGRO, AWMF(Hrsg.), S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, 2020., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/

394. 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(18):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572935/

Konsultationsfassung

395. Akutsu, Taisuke, Okada, Shinya, Hirooka, Shinichi, Ikegami, Masahiro, Ohdaira, Hironori, Suzuki, Yutaka, 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(2): p. 406-413., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871108/

396. 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(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207794/

397. Urashima, Mitsuyoshi, Okuyama, Mai, Akutsu, Taisuke, Ohdaira, Hironori, Kaji, Mutsumi, Suzuki, Yutaka, 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(2): p. 347., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033150/

398. Peppone, Luke Joseph, Mustian, Karen Michelle, Peoples, Anita Roselyn, Kerns, Sarah L, Reschke, Jennifer E, Cole, Calvin, 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) patientsAmerican Society of Clinical Oncology, 2017., https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10113

399. Beer, T. M., Myrthue, A., Garzotto, M., O'Hara M, F., Chin, R., Lowe, B. A., et.al. Randomized study of high-dose pulse calcitriol or placebo prior to radical prostatectomy, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. 13(12): p. 2225-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598784

400. Gee, J., Bailey, H., Kim, K., Kolesar, J., Havighurst, T., Tutsch, K. D., 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(9): p. 970-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335089

401. Wagner, D., Trudel, D., Van der Kwast, T., Nonn, L., Giangreco, A. A., 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(4): p. 1498-507., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463655

402. Risikobewertung, Bundesinstitut für, Hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D können langfristig die Gesundheit beeinträchtigen, Stellungnahme 065/2023, 2023., https://www.bfr.bund.de/stellungnahme/hochdosierte-nahrungsergaenzungsmittel-mit-vitamin-d-koennen-langfristig-die-gesundheit-beeintraechtigen/

403. Scragg, Robert, Sluyter, John D, Is there proof of extraskeletal benefits from vitamin D supplementation from recent mega trials of vitamin D?, Journal of Bone and Mineral Research Plus, 2021. 5(1): p. e10459., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553994/

404. Bouillon, Roger, Manousaki, Despoina, Rosen, Cliff, Trajanoska, Katerina, Rivadeneira, Fernando, Richards, J Brent, The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies, Nature Reviews Endocrinology, 2022. 18(2): p. 96-110., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815552/

405. Burt, Lauren A, Billington, Emma O, Rose, Marianne S, Kremer, Richard, Hanley, David A, Boyd, Steven K, Adverse effects of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density are greater in females than males, Journal of Bone and Mineral Research, 2020. 35(12): p. 2404-2414., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777104/

406. Smith, Lynette M, Gallagher, J Christopher, Suiter, Corinna, Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: a randomized clinical trial, The

Konsultationsfassung

Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2017. 173: p. 317-322., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323044/

407. Zittermann, Armin, Ernst, Jana B, Prokop, Sylvana, Fuchs, Uwe, Dreier, Jens, Kuhn, Joachim, et.al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily, European Heart Journal, 2017. 38(29): p. 2279-2286., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498942/

408. Billington, Emma O, Burt, Lauren A, Rose, Marianne S, Davison, Erin M, Gaudet, Sharon, Kan, Michelle, et.al. Safety of high-dose vitamin D supplementation: secondary analysis of a randomized controlled trial, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. 105(4): p. 1261-1273., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746327/

409. 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(24): p. 5805-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027437

410. 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(7): p. 481-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812073

411. 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(9): p. 2221-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16841333

412. Ferreira, P. R., Fleck, J. F., 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(4): p. 313-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054734

413. Mazdak, H., Zia, H., Vitamin e reduces superficial bladder cancer recurrence: a randomized controlled trial, Int J Prev Med, 2012. 3(2): p. 110-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347607

414. Afonseca, S. O., Cruz, F. M., Cubero Dde, I., Lera, A. T., 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(1): p. 35-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538593

415. Argyriou, A. A., 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(3): p. 237-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939848

416. Argyriou, A. A., 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(11): p. 1134-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622646

417. Kottschade, L. A., Sloan, J. A., Mazurczak, M. A., Johnson, D. B., Murphy, B. P., Rowland, K. M., 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(11): p. 1769-77., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20936417

418. 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(5): p. 927-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610195

Konsultationsfassung

419. 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(9): p. 762-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194916

420. Salehi, Z., Roayaei, M., Effect of Vitamin E on Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy Prevention: A Randomized Controlled Trial, Int J Prev Med, 2015. 6: p. 104., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682028

421. Shamsaei, Gholamreza, Ahmadzadeh, Ahmad, Mehraban, Naser, 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(In Press): p. e65027., https://doi.org/10.5812/jjnpp.65027

422. Barton, D. L., Loprinzi, C. L., Quella, S. K., Sloan, J. A., Veeder, M. H., Egner, J. R., et.al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors, J Clin Oncol, 1998. 16(2): p. 495-500., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469333

423. 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: p. E2118-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849799

424. Ghoreishi, Zohreh, Shidfar, Farzad, Iravani, Masoud, Esfahani, Ali, Ghavamzadeh, Ardeshir, 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(3): p. 113-118., https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2007.00111.x

425. Azizi, Arash, Alirezaei, Somayeh, Pedram, Pardis, R Mafi, Ahmad, Efficacy of Topical and Systemic Vitamin E in Preventing Chemotherapy-Induced Oral Mucositis, Reports of Radiotherapy and Oncology, 2015. 2(1): p. e796., https://waocp.com/journal/index.php/Reports-of-Radiotherapy-and-Onco/article/view/2338

426. Delanian, S., Porcher, R., Balla-Mekias, S., Lefaix, J. L., Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis, J Clin Oncol, 2003. 21(13): p. 2545-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829674

427. Fallahi, B., Beiki, D., Abedi, S. M., 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(8): p. 777-86., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23708871

428. 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(11): p. 891-903., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806348

429. Cheema, D., Coomarasamy, A., El-Toukhy, T., Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review, Arch Gynecol Obstet, 2007. 276(5): p. 463-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593379

430. Ladas, E. J., Jacobson, J. S., Kennedy, D. D., Teel, K., Fleischauer, A., Kelly, K. M., Antioxidants and cancer therapy: a systematic review, J Clin Oncol, 2004. 22(3): p. 517-28., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752075

431. 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(2): p. 143-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6630285

Konsultationsfassung

432. Schloss, J. M., Colosimo, M., Airey, C., Masci, P. P., Linnane, A. W., Vitetta, L., Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review, Clin Nutr, 2013. 32(6): p. 888-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647723

433. Sweet, E. S., Standish, L. J., Goff, B. A., Andersen, M. R., Adverse events associated with complementary and alternative medicine use in ovarian cancer patients, Integr Cancer Ther, 2013. 12(6): p. 508-16., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625025

434. Norred, C. L., Finlayson, C. A., Hemorrhage after the preoperative use of complementary and alternative medicines, AANA journal, 2000. 68(3): p. 217-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11132009/

435. Argyriou, A. A., 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(1): p. 26-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642899

436. Rostock, M., Jaroslawski, K., Guethlin, C., Ludtke, R., Schroder, S., Bartsch, H. H., Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture, Evid Based Complement Alternat Med, 2013. 2013: p. 349653., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066010

437. Minchom, A. R., Saksornchai, K., Bhosle, J., Gunapala, R., Puglisi, M., Lu, S. K., 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(1): p. e000061., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25553247

438. Chung, M. K., Kim do, H., Ahn, Y. C., Choi, J. Y., Kim, E. H., Son, Y. I., 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(3): p. 423-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048670

439. Roayaei, Mahnaz, Andalib, Zeynab, Akhavan, Ali, The effect of oral zinc sulfate on prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients treated with adriamycin and cyclophosphamide; a double-blind randomized clinical trial, 2022. 12(1): p. e10533 - e10533., https://jnephropharmacology.com/Article/npj-10533

440. 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(7): p. 413-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724877

441. Kitagawa, Junichi, Kobayashi, Ryo, Nagata, Yasuyuki, Kasahara, Senji, Ono, Takaaki, Sawada, Michio, et.al. Polaprezinc for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation: A multi-institutional randomized controlled trialJohn Wiley & Sons, Ltd, International Journal of Cancer, 2021. 148(6): p. 1462 - 1469., https://doi.org/10.1002/ijc.33316

442. Mansouri, A., Hadjibabaie, M., Iravani, M., Shamshiri, A. R., Hayatshahi, A., Javadi, M. R., 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(1): p. 22-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692101

443. 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: p. 14-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29551172

Konsultationsfassung

444. Gholizadeh, Narges, Mehdipour, Masoumeh, Chavoshi, Seyyed Hadi, Kahani, Sirvan, Sadrzadeh-Afshar, Maryam-Sadat, 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(8): p. e9252., https://doi.org/10.5812/ijcm.9252

445. Lin, L. C., Que, J., Lin, L. K., Lin, F. C., 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(3): p. 745-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751063

446. Lin, Y. S., Lin, L. C., Lin, S. W., Chang, C. P., 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(5): p. 682-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20574929

447. 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(1): p. 69-76., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720981

448. Mosalaei, A., Nasrolahi, H., Shafizad, A., Ahmadloo, N., Ansari, M., Mosleh-Shirazi, M. A. , et.al. Effect of oral zinc sulphate in prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis during and after radiotherapy in patients with head and neck cancers.Middle East Journal of Cancer, 2010. 1(2): p. 69-76., https://www.sid.ir/paper/320979/en

449. Wang, Linlin, Song, Yuanlin, 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(3): p. 857-864., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488366/

450. Prasad, Ananda S, Bao, Bin, Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator: clinical therapeutic implications, Antioxidants, 2019. 8(6): p. 164., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174269/

451. Anandhi, P., Sharief, R. M., Rahila, C., The benefit of zinc sulfate in oropharyngeal mucositis during hyperfractionated accelerated concomitant boost radiotherapy with concurrent cisplatin for advanced-stage oropharyngeal and hypopharyngeal cancersIndian Journal of Palliative Care, 2020. 26(4): p. 437., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7888420/

452. Oshvandi, Khodayar, Vafaei, Seyed Yaser, Kamallan, Seyed Ramesh, Khazaei, Salman, Ranjbar, Hossein, Mohammadi, Fateme, Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy, 2021. 21(1): p. 364., https://doi.org/10.1186/s12903-021-01706-w

453. Mohammadi, Fateme, Oshvandi, Khodayar, Kamallan, Seyed Ramesh, Khazaei, Salman, Ranjbar, Hossein, Ahmadi-Motamayel, Fatemeh, et.al. Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapyJohn Wiley & Sons, Ltd, Nursing Open, 2022. 9(3): p. 1602 - 1611., https://doi.org/10.1002/nop2.1168

454. Patil, Karthikeya, Sanjay, C. J, Mahima, V. G, Renuka Devi, K.R, Ramesh, Aishwarya R., Shiny, A., Comparative Efficacy of Zinc Sulfate and Benzydamine Mouthwash in the Management of Radiation-Induced Oral Mucositis, 2024. 36(1):, https://journals.lww.com/aomr/fulltext/2024/01000/comparative_efficacy_of_zinc_sulfate_and.2.aspx

455. Chaitanya, N.C. , Badam, R., Aryasri, A. S., Pallarla, S., Garlpati, K., Akhila, M., Swetha, A., Efficacy of improvised topical zinc (1%) ora-base on oral mucositis during cancer chemo-radiation—A randomized studyJournal of Nutritional Science and Vitaminology, 2020. 66(2): p. 93-97., https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/66/2/66_93/_pdf

Konsultationsfassung

456. Ahmadloo, N., Kameli, P., Ansari, M., Mosalaei, A., Omidvari, S., Nasrollahi, H.,, et.al. Effect of zinc sulfate on overall survival and progression-free survival in patients with glioblastoma multiforme, a phase II study.Middle East Journal of Cancer, 2023. 14(1): p. 113-118., https://mejc.sums.ac.ir/article_48458_26e6f1b4eaba5d142692394cbaaf2ec5.pdf

457. Sangthawan, D., Phungrassami, 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(3): p. 449-56., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803777

458. Lin, L. C., Que, J., Lin, K. L., Leung, H. W., Lu, C. L., Chang, C. H., 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(2): p. 368-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980503

459. Lin, Y. S., Lin, L. C., Lin, S. W., 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(7): p. 1348-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402154

460. Halyard, Michele Y., Jatoi, Aminah, Sloan, Jeff A., Bearden, James D., 3rd, Vora, Sujay A., Atherton, Pamela J., 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(5): p. 1318-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17394940/

461. Khan, A. H., Safdar, J., , Siddiqui, S. U., Efficacy of zinc sulfate on concurrent chemoradiotherapy induced taste alterations in oral cancer patients: A double blind randomized controlled trialPakistan journal of medical sciences, 2019. 35(3): p. 624., https://pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/503

462. Aflatoonian, S., Shamsi, S., Ilaghi, M., Yazdani, S., Eghbalian, M., Bahador, M., Zinc Sulphate for Prevention of Breast Cancer Radiation Therapy-Induced Dermatitis: A Three-arm Triple-blinded Randomized Clinical Trial.Iranian Journal of Blood and Cancer, 2025. 17(2): p. 24-33., https://ijbc.ir/files/site1/user_files_6e79e6/samiraa-A-10-1780-1-a7b7e73.pdf

463. Huang, Wen-Kuan, Hsu, Hung-Chih, Yang, Tsai-Sheng, Lu, Chun-Wei, Pan, Yi-Ru, Wu, Chiao-En, et.al. Zinc supplementation decreased incidence of grade ≥2 hand-foot skin reaction induced by regorafenib: A phase II randomized clinical trial, 2023. 195: p. 113286., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095980492300388X

464. Haji Gholami, Ali, Ansari, Hourieh, Fardani, Farshad, Investigating the Effect of Zinc on the Prevention of Acute Peripheral Neuropathy in Cancer Patients Treated with Taxanes, 2022. 11(1):, https://journals.lww.com/adbm/fulltext/2022/11000/investigating_the_effect_of_zinc_on_the_prevention.61.aspx

465. 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: p. 20-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29747074

466. Ertekin, M. V., 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(1): p. 167-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697435

467. Lyckholm, L., Heddinger, S. P., Parker, G., Coyne, P. J., Ramakrishnan, V., Smith, T. J., et.al. A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders, J Pain Palliat Care Pharmacother, 2012. 26(2): p. 111-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764846

Konsultationsfassung

468. Dale, P. S., Tamhankar, C. P., George, D., Daftary, G. V., 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: p. S29-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561869

469. Dorr, W., Herrmann, T., Study, Group, 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(3): p. 121-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340069

470. Gujral, M. S., Patnaik, P. M., Kaul, R., Parikh, H. K., Conradt, C., Tamhankar, C. P., 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: p. S23-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561868

471. Martin, Thomas, Uhder, Kerstin, Kurek, Ralf, Roeddiger, Sandra, Schneider, Lida, Vogt, Hans-Georg, 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(1): p. 17-22., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12413670/

472. 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(3): p. 2962-2966., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435025

473. Vinzenz K, Stauder U, Die Therapie der radiogenen Mukositis mit Enzymen, in Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen, Vinzenz K, Waclawiczek HW , Editor. 1992, Springer-Verlag: Berlin. p. 300-14., https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-9087-6_34

474. Kasseroller, R., Wenning, H. G., 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(37-38): p. 18-26., https://www.researchgate.net/publication/286712481_Efficacy_and_tolerability_of_proteolytic_enzymes_as_an_anti-inflammatory_agent_in_lymphoedema_after_axillary_dissection_due_to_mammary_cancer

475. Wrbka, E., Kondras, B., [Reinforcement of the chemotherapy of inoperable bronchopulmonary neoplasms by proteolytic enzymes], Wien Med Wochenschr, 1978. 128(5): p. 153-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/645086

476. Stauder G, Beaufort F, Streichhan P, Strahlentherapeutische Nebenwirkungen bei Abdominalkrebspatienten und deren Reduktion durch hydrolytische Enzympräparate, Dtsch Z Onkol, 1991. 23: p. 7–16., https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-9087-6_34

477. Beuth, J., Ost, B., Pakdaman, A., Rethfeldt, E., Bock, P. R., Hanisch, J., et.al. Impact of complementary oral enzyme application on the postoperative treatment results of breast cancer patients--results of an epidemiological multicentre retrolective cohort study, Cancer Chemother Pharmacol, 2001. 47 Suppl: p. S45-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561873

478. Popiela, T., Kulig, J., Hanisch, J., Bock, P. R., Influence of a complementary treatment with oral enzymes on patients with colorectal cancers--an epidemiological retrolective cohort study, Cancer chemotherapy and pharmacology, 2001. 47 Suppl: p. S55-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11561874/

479. Sakalova, A., Bock, P. R., Dedik, L., Hanisch, J., Schiess, W., Gazova, S., et.al. Retrolective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma, Cancer Chemother Pharmacol, 2001. 47 Suppl: p. S38-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561871

Konsultationsfassung

480. 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(24): p. 663-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8585220/

481. Tisdale, James E., Chung, Mina K., Campbell, Kristen B., Hammadah, Muhammad, Joglar, Jose A., Leclerc, Jacinthe, et.al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation, 2020. 142(15): p. e214-e233., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929996/

482. Stringer, J., Welsh, C., Tommasello, A., Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes, American Journal of Health-System Pharmacy, 2009. 66(9): p. 825-833., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386945/

483. Sarhill, N., Davis, M. P., Walsh, D., Nouneh, C., Methadone-induced myoclonus in advanced cancer, The American journal of hospice & palliative care, 2001. 18(1): p. 51-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11406880/

484. Reddy, Suresh, Hui, David, El Osta, Badi, de la Cruz, Maxine, Walker, Paul, Palmer, J. Lynn, et.al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study, Journal of palliative medicine, 2010. 13(1): p. 33-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19824814/

485. Ray, Wayne A., Chung, Cecilia P., Murray, Katherine T., Cooper, William O., Hall, Kathi, Stein, C. Michael, Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain, JAMA internal medicine, 2015. 175(3): p. 420-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599329/

486. Oneschuk, D., Bruera, E., Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer, Journal of palliative care, 2000. 16(2): p. 50-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887733/

487. Ojanperä, I., Kriikku, P., Vuori, E., Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database, Int J Legal Med, 2016. 130(5): p. 1209-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987318/

488. Nicholson, Alexander B., Watson, Graeme R., Derry, Sheena, Wiffen, Philip J., Methadone for cancer pain, The Cochrane database of systematic reviews, 2017. 2: p. CD003971., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177515/

489. Mercadante, S., Casuccio, A., Agnello, A., Serretta, R., Calderone, L., Barresi, L., Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1998. 16(11): p. 3656-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817288/

490. Mercadante, S., Villari, P., Ferrera, P., Mercadante, Sebastiano, Villari, Patrizia, Ferrera, Patrizia, Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain, 2003. 25: p. 302-305., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12691680/

491. Mercadante, Sebastiano, Prestia, Giovanna, Adile, Claudio, Casuccio, Alessandra, Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone, Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2013. 21(12): p. 3421-4., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949740/

492. Ito, Shiho, Liao, Solomon, Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone, Journal of palliative medicine, 2008. 11(6): p. 838-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715174/

Konsultationsfassung

493. Inturrisi, C. E., Portenoy, R. K., Max, M. B., Colburn, W. A., Foley, K. M., Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of methadone infusions in patients with cancer pain, Clinical pharmacology and therapeutics, 1990. 47(5): p. 565-77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2188771/

494. Hagen, Neil A., Fisher, Kim, Stiles, Carla, Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study, Journal of palliative medicine, 2007. 10(2): p. 331-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17472503/

495. Fountain, J. S., Tomlin, A. M., Reith, D. M., Tilyard, M. W., Fatal Toxicity Indices for Medicine-Related Deaths in New Zealand, 2008-2013, Drug Saf, 2020. 43(3): p. 223-232., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749126/

496. Cherny, Nathan, Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain?, Palliative medicine, 2011. 25(5): p. 488-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708855/

497. Brett, J., Wylie, C. E., Raubenheimer, J., Isbister, G. K., Buckley, N. A., The relative lethal toxicity of pharmaceutical and illicit substances: A 16-year study of the Greater Newcastle Hunter Area, Australia, Br J Clin Pharmacol, 2019. 85(9): p. 2098-2107., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173392/

498. Amos, Louella B., D'Andrea, Lynn A., Severe central sleep apnea in a child with leukemia on chronic methadone therapy, Pediatric pulmonology, 2013. 48(1): p. 85-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22431505/

499. Reddy, Akhila, Schuler, Ulrich S., de la Cruz, Maxine, Yennurajalingam, Sriram, Wu, Jimin, Liu, Diane, et.al. Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids, Journal of palliative medicine, 2017. 20(6): p. 656-661., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997283/

500. Friesen, Claudia, Roscher, Mareike, Alt, Andreas, Miltner, Erich, Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance, Cancer research, 2008. 68(15): p. 6059-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676827/

501. Friesen, Claudia, Roscher, Mareike, Hormann, Inis, Fichtner, Iduna, Alt, Andreas, Hilger, Ralf A., et.al. Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation, Oncotarget, 2013. 4(5): p. 677-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633472/

502. Kang, S. M., Rosales, J. L., Meier-Stephenson, V., Kim, S., Lee, K. Y., 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(42): p. 5910-5913., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650467/

503. Kua, Vee May Dianne, Rasul, Azhar, Sreenivasan, Sasidharan, Rasool, Bilal, Younis, Tahira, Lai, Ngit Shin, Methadone hydrochloride and leukemia cells: Effects on cell viability, DNA fragmentation and apoptotic proteins expression level, Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 2019. 32(4(Supplementary)): p. 1797-1803., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680075/

504. Singh, Anjali, Jayanthan, Aarthi, Farran, Allyson, Elwi, Adam N., Kim, Sung-Woo, Farran, Peter, 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(12): p. 1649-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798596/

505. Friesen, Claudia, Hormann, Inis, Roscher, Mareike, Fichtner, Iduna, Alt, Andreas, Hilger, Ralf, 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(10): p. 1560-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24626197/

Konsultationsfassung

506. Perez-Alvarez, Sergio, Iglesias-Guimarais, Victoria, Solesio, Maria E., Melero-Fernandez de Mera, Raquel Maria, Yuste, Victor J., Galindo, Maria F., et.al. Methadone induces CAD degradation and AIF-mediated necrotic-like cell death in neuroblastoma cells, Pharmacological research, 2011. 63(4): p. 352-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145398/

507. Shi, Lei, Pohla, Heike, Buchner, Alexander, Zhang, Linglin, Pongratz, Thomas, Ruhm, Adrian, 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: p. 101657., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945545/

508. Landgraf, Veronika, Griessmann, Matthias, Roller, Jeanette, Polednik, Christine, Schmidt, Marianne, DL-Methadone as an Enhancer of Chemotherapeutic Drugs in Head and Neck Cancer Cell Lines, Anticancer research, 2019. 39(7): p. 3633-3639., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262889/

509. Maneckjee, R., Minna, J. D., 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(4): p. 1169-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1311082/

510. Michalska, Marta, Schultze-Seemann, Susanne, Kuckuck, Irina, Katzenwadel, Arndt, Wolf, Philipp, Impact of Methadone on Cisplatin Treatment of Bladder Cancer Cells, Anticancer research, 2018. 38(3): p. 1369-1375., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29491061/

511. Zagon, Ian S., McLaughlin, Patricia J., Opioids and the apoptotic pathway in human cancer cells, Neuropeptides, 2003. 37(2): p. 79-88., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12747939/

512. Brawanski, Konstantin, Brockhoff, Gero, Hau, Peter, Vollmann-Zwerenz, Arabel, Freyschlag, Christian, Lohmeier, Annette, et.al. Efficacy of D,L-methadone in the treatment of glioblastoma in vitro, CNS oncology, 2018. 7(3): p. CNS18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916277/

513. Bruggen, Marie-Charlotte, Mangana, Joanna, Irmisch, Anja, French, Lars E., Levesque, Mitchell P., Cheng, Phil F., et.al. Methadone-Not a magic bullet in melanoma therapy, Experimental dermatology, 2018. 27(6): p. 694-696., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29577418/

514. Fiegl, Heidelinde, Hagenbuchner, Judith, Kyvelidou, Christiana, Seeber, Beata, Sopper, Sieghart, Tsibulak, Irina, et.al. Dubious effects of methadone as an "anticancer" drug on ovarian cancer cell-lines and patient-derived tumor-spheroids, Gynecologic oncology, 2022. 165(1): p. 129-136., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35033381/

515. Haas, Bodo, Ciftcioglu, Janine, Jermar, Sanja, Weickhardt, Sandra, Eckstein, Niels, Kaina, Bernd, Methadone-mediated sensitization of glioblastoma cells is drug and cell line dependent, Journal of cancer research and clinical oncology, 2021. 147(3): p. 779-792., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315125/

516. Oppermann, Henry, Matusova, Martina, Glasow, Annegret, Dietterle, Johannes, Baran-Schmidt, Rainer, Neumann, Karsten, et.al. D,L-Methadone does not improve radio- and chemotherapy in glioblastoma in vitro, Cancer chemotherapy and pharmacology, 2019. 83(6): p. 1017-1024., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888463/

517. Vatter, Tatjana, Klumpp, Lukas, Ganser, Katrin, Stransky, Nicolai, Zips, Daniel, Eckert, Franziska, et.al. Against Repurposing Methadone for Glioblastoma Therapy, Biomolecules, 2020. 10(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560384/

518. Onken, Julia, Friesen, Claudia, Vajkoczy, Peter, Misch, Martin, Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma, Anticancer research, 2017. 37(3): p. 1227-1235., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314286/

Konsultationsfassung

519. von der Brelie, Christian, Schatlo, Bawarjan, Bettag, Chistoph, Rohde, Veit, Safety aspects of opioid-naive patients with high-grade glioma treated with D,L-Methadone: an observational case series, Neurosurgical review, 2021. 44(1): p. 579-586., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060760/

520. Weschules, Douglas J., Bain, Kevin T., Richeimer, Steven, Actual and potential drug interactions associated with methadone, Pain medicine (Malden, Mass.), 2008. 9(3): p. 315-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18386306/

521. McPherson, Mary Lynn, Walker, Kathryn A., Davis, Mellar P., Bruera, Eduardo, Reddy, Akhila, Paice, Judith, et.al. Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: Expert consensus White paper, Journal of Pain and Symptom Management, 2019. 57(3): p. 635-645., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578934/

522. Mercadante, Sebastiano, Villari, Patrizia, Ferrera, Patrizia, Burst Ketamine to Reverse Opioid Tolerance in Cancer Pain, Journal of Pain and Symptom Management, 2003. 25(4): p. 302-305., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12691680/

523. Ojanperä, Ilkka, Kriikku, Pirkko, Vuori, Erkki, Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database, International journal of legal medicine, 2016. 130(5): p. 1209-1216., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987318/

524. Neurologie, Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und Deutschen Gesellschaft für, Gemeinsame Stellungnahme der NOA und DGN: Gliomtherapie mit Methadon: bisher nur experimentell getestet Wirkung beim Menschen völlig unklar., 2015., https://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150326_Stellungnahme_NOA_DGN_Methadon_bei_Glioblastom_final.pdf

525. Wörmann, B. & Schuler, U., Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinschen Onkologie: Methadon bei Krebspatienten: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit., 2018., https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/methadon/DGHO_Stellungnahme_Methadon%2020170426_.pdf/view

526. Palliativmedizin, Deutsche Gesellschaft für, Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin zum Einsatz von D,L-Methadon zur Tumortherapie., 2017., https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705_DGP_Stellungnahme_Methadon.pdf

527. Vitale, M. G., Barbato, C., Crispo, A., Habetswallner, F., Martino, B. M., 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(10):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414185/

528. 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(12): p. 708-20., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11434724/

529. Heggie, S., Bryant, G. P., 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(6): p. 442-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464836

530. 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(3): p. 181-90 e1-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619686

531. Olsen, D. L., Raub, W., Jr., Bradley, C., Johnson, M., Macias, J. L., Love, V., et.al. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing

Konsultationsfassung

radiation therapy, Oncol Nurs Forum, 2001. 28(3): p. 543-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338761

532. Williams, M. S., Burk, M., Loprinzi, C. L., Hill, M., Schomberg, P. J., 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(2): p. 345-349., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8892458/

533. 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(4): p. 375-382., https://www.researchgate.net/publication/267721093_The_efficacy_of_oral_Aloe_vera_juice_for_radiation_induced_mucositis_in_head_and_neck_cancer_patients_A_double-blind_placebo-controlled_study

534. Su, C. K., 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(1): p. 171-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337553

535. Mansouri, P., Haghighi, 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(2): p. 119-26., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27218109

536. Sahebjamee, M., Mansourian, A., Hajimirzamohammad, M., Zadeh, M. T., Bekhradi, R., Kazemian, A., et.al. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzydamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial, Oral Health Prev Dent, 2015. 13(4): p. 309-15., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25431805

537. 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(11): p. 858-865., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28618234

538. 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(1): p. 27-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789122

539. 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(1): p. 171-176., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19368145/

540. Eggli, Urs, Newton, Leonard E, Etymological dictionary of succulent plant namesSpringer Science & Business Media, 2004., https://doi.org/10.1007/978-3-662-07125-0

541. Yagi, A., Kabash, A., Okamura, N., Haraguchi, H., Moustafa, S. M., Khalifa, T. I., Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloesin derivatives in Aloe vera, Planta Med, 2002. 68(11): p. 957-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451482

542. European Medicines Agency, Aloes folii succus siccatus, 2017., https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/aloes-folii-succus-siccatus

543. Stahl-BiskupX, Elisabeth, Kooperation Phytopharmaka - Arzneipflanzenlexikon, 2019., http://www.arzneipflanzenlexikon.info/

Konsultationsfassung

544. Hardtke, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch Ph. Eur. 4.00, Curaçao-Aloe., Loseblattsammlung, 17. Lieferung 2004, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2004.

545. Teuscher, Eberhard, Melzig, Matthias F, Lindequist, Ulrike, Biogene ArzneimittelWissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1997. 5:

546. Dingermann, Theo, Hiller, Karl, Schneider Arzneidrogen, in :, 2004, Springer., https://link.springer.com/book/9783827427656?referer=www.spektrum-verlag.de&error=cookies_not_supported&code=ae548d15-2976-49e9-bf61-80e25edbfc87

547. European Food Safety Authority, Gesundheitsbedenken für Hydroxyanthravenderivate in Lebensmitteln., 2018., http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/180123

548. Verbraucherzentrale, Aloe Vera - die Pflanze für Schönheit und Gesundheit?, 2019., https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/aloe-vera-die-pflanze-fuer-schoenheit-und-gesundheit-8592

549. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Aloe Vera, 2020., https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/aloe-vera

550. Byeon, S. W., Pelley, R. P., Ullrich, S. E., Waller, T. A., Bucana, C. D., Strickland, F. M., Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation, J Invest Dermatol, 1998. 110(5): p. 811-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579551

551. Leng, Hong, Pu, Li, Xu, Longjiang, Shi, Xin, Ji, Jiang, Chen, Kun, Effects of aloe polysaccharide, a polysaccharide extracted from Aloe vera, on TNF-α-induced HaCaT cell proliferation and the underlying mechanism in psoriasis, Molecular Medicine Reports, 2018. 18(3): p. 3537-3543., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066937/

552. Park, C. H., Nam, D. Y., Son, H. U., Lee, S. R., Lee, H. J., Heo, J. C., et.al. Polymer fraction of Aloe vera exhibits a protective activity on ethanol-induced gastric lesions, Int J Mol Med, 2011. 27(4): p. 511-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21286662

553. Wang, Zong-Wei, Zhou, Jun-Min, Huang, Zhao-Sheng, Yang, An-Ping, Liu, Zong-Chao, Xia, Yun-Fei, et.al. Aloe polysaccharides mediated radioprotective effect through the inhibition of apoptosis, Journal of radiation research, 2004. 45(3): p. 447-454., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613791/

554. Zhang, L., Tizard, I. R., Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel, Immunopharmacology, 1996. 35(2): p. 119-28., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956975

555. Lee, J. K., Lee, M. K., Yun, Y. P., Kim, Y., Kim, J. S., Kim, Y. S., et.al. Acemannan purified from Aloe vera induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells, Int Immunopharmacol, 2001. 1(7): p. 1275-84., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460308

556. Pugh, N., Ross, S. A., ElSohly, M. A., Pasco, D. S., Characterization of Aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity, J Agric Food Chem, 2001. 49(2): p. 1030-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262067

557. Lee, K. H., Kim, J. H., Lim, D. S., Kim, C. H., Anti-leukaemic and anti-mutagenic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate isolated from Aloe vera Linne, J Pharm Pharmacol, 2000. 52(5): p. 593-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864149

558. Khorasani, G., Hosseinimehr, S. J., Azadbakht, M., Zamani, A., Mahdavi, M. R., Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study, Surg Today, 2009. 39(7): p. 587-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562446

559. 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,

Konsultationsfassung

Randomized, Controlled Trial and Systematic Review, Plast Reconstr Surg, 2018. 142(1): p. 217-226., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649056

560. Giannini, I, Andreoli, R, Bianchi, FP, Cavallaro, V, Corno, F, Geccherle, A, et.al. Effectiveness of topical use of Lietofix® in wound healing after pilonidalis sinus excision: a multicenter study by the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR), Techniques in coloproctology, 2019. 23(4): p. 373-378., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997607/

561. Kamath, N. P., Tandon, S., Nayak, R., Naidu, S., Anand, P. S., Kamath, Y. S., The effect of aloe vera and tea tree oil mouthwashes on the oral health of school children, Eur Arch Paediatr Dent, 2020. 21(1): p. 61-66., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111439

562. 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(7): p. 913-918., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029732

563. Al-Maweri, S. A., Ashraf, S., Lingam, A. S., 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(2): p. 99-107., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30329174

564. Choi, H. C., Kim, S. J., Son, K. Y., Oh, B. J., Cho, B. L., Metabolic effects of aloe vera gel complex in obese prediabetes and early non-treated diabetic patients: randomized controlled trial, Nutrition, 2013. 29(9): p. 1110-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735317

565. 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(1): p. 264., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30268162

566. Leiva-Cala, C., Lorenzo-Pouso, A. I., 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(3): p. 470-478., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31664632

567. 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(3): p. 2232-2238., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602169

568. Im, S. A., Kim, J. W., Kim, H. S., Park, C. S., Shin, E., Do, S. G., et.al. Prevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced mouse colon carcinogenesis by processed Aloe vera gel, Int Immunopharmacol, 2016. 40: p. 428-435., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697726

569. Kuo, Po-Lin, Lin, Ta-Chen, Lin, Chun-Ching, The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines, Life sciences, 2002. 71(16): p. 1879-1892., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12175703/

570. 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(2): p. 731-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24920336

571. Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Bryan, G., Furness, S., Glenny, A. M., Littlewood, A., et.al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment, Cochrane Database Syst Rev, 2011. p. CD000978., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491378

572. Farrugia, Carrie-Jo E, Burke, Elizabeth Sutton, Haley, Mariah E, Bedi, Komul T, Gandhi, Mona A, The use of aloe vera in cancer radiation: An updated comprehensive review, Complementary

Konsultationsfassung

therapies in clinical practice, 2019. 35: p. 126-130., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003648/

573. Ferreira, E. B., Vasques, C. I., Gadia, R., Chan, R. J., Guerra, E. N., Mezzomo, L. A., et.al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review, Support Care Cancer, 2017. 25(3): p. 1001-1011., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27957620

574. Food, Drug Administration, HHS, Status of certain additional over-the-counter drug category II and III active ingredients. Final rule, Federal register, 2002. 67(90): p. 31123., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12001971/

575. Pigatto, P. D., Guzzi, G., Aloe linked to thyroid dysfunction, Arch Med Res, 2005. 36(5): p. 608., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099348

576. 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(2): p. 303-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15633238

577. Lee, Anna, Chui, Po Tong, Aun, Cindy ST, Gin, Tony, Lau, Angel SC, Possible interaction between sevoflurane and Aloe vera, Annals of Pharmacotherapy, 2004. 38(10): p. 1651-1654., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292490/

578. Baretta, Z., Ghiotto, C., Marino, D., Jirillo, A., Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy, Ann Oncol, 2009. 20(8): p. 1445-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654201

579. Yang, H. N., Kim, D. J., Kim, Y. M., Kim, B. H., Sohn, K. M., Choi, M. J., et.al. Aloe-induced toxic hepatitis, J Korean Med Sci, 2010. 25(3): p. 492-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191055

580. Boudreau, M. D., Beland, F. A., Nichols, J. A., 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. p. 1-266., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042237

581. 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(3): p. 264-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315480

582. Djuv, Ane, Nilsen, Odd Georg, Aloe vera juice: IC50 and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6, Phytotherapy Research, 2012. 26(3): p. 445-451., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21842479/

583. Haddad, P., Amouzgar-Hashemi, F., Samsami, S., Chinichian, S., Oghabian, M. A., Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial, Curr Oncol, 2013. 20(4): p. e345-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904773

584. 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(9): p. 1761-1769., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560780

585. 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(2): p. 77-96., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986231

586. National Center for Complementary and Integrative Health, Aloe Vera, 2016., https://www.nccih.nih.gov/health/aloe-vera

Konsultationsfassung

587. Bottenberg, M. M., Wall, G. C., Harvey, R. L., Habib, S., Oral aloe vera-induced hepatitis, Ann Pharmacother, 2007. 41(10): p. 1740-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726067

588. Curciarello, J., De Ortuzar, S., Borzi, S., Bosia, D., [Severe acute hepatitis associated with intake of Aloe vera tea], Gastroenterol Hepatol, 2008. 31(7): p. 436-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783689

589. Kanat, O., Ozet, A., Ataergin, S., Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man, Eur J Intern Med, 2006. 17(8): p. 589., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17142185

590. Lee, J., Lee, M. S., Nam, K. W., 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(1): p. 54-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073673

591. Cosmetic Ingredient Review Expert, Panel, Final report on the safety assessment of Aloe-Andongensis 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: p. 1-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17613130/

592. Barton, D. L., Atherton, P. J., Bauer, B. A., Moore, D. F., Mattar, B. I., Lavasseur, B. I., 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(1): p. 24-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399726/

593. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Valerian, https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/valerian

594. 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., 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

595. (HMPC), Committee on Herbal Medicinal Products, European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radixEuropean Medicines Agency, 2016. 2024:, https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf

596. Kelber, Olaf, Nieber, Karen, Kraft, Karin, Valerian: no evidence for clinically relevant interactions, Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2014. 2014:, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25093031/

597. Borrelli, F., Ernst, E., Black cohosh (Cimicifuga racemosa): a systematic review of adverse events, Am J Obstet Gynecol, 2008. 199(5): p. 455-66., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984078

598. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen, Version 2.3, Stand: 01.01.2020., https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062

599. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma, 2018., https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf

Konsultationsfassung

600. Fritz, H., Seely, D., McGowan, J., Skidmore, B., Fernandes, R., Kennedy, D. A., et.al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review, Integr Cancer Ther, 2014. 13(1): p. 12-29., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439657

601. Henneicke-von Zepelin, H. H., 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(3): p. 143-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416109

602. Huntley, A., Ernst, E., A systematic review of the safety of black cohosh, Menopause, 2003. 10(1): p. 58-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544678

603. Li, J., Godecke, T., Chen, S. N., Imai, A., Lankin, D. C., Farnsworth, N. R., et.al. In vitro metabolic interactions between black cohosh (Cimicifuga racemosa) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4, Xenobiotica, 2011., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827327

604. Naser, B., Schnitker, J., Minkin, M. J., de Arriba, S. G., Nolte, K. U., Osmers, R., Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract, Menopause, 2011. 18(4): p. 366-75., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228727

605. Nice-Guideline, Menopause, 2015. p. 94-95., https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261

606. Nice-Guideline, Menopause, Appendices I -K, 2015. p. 240-258., https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/appendices-ik-pdf-559549264

607. Szmyd, M., Lloyd, V., Hallman, K., Aleck, K., Mladenovik, 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: p. 1-11., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29403307

608. Teschke, R., Black cohosh and suspected hepatotoxicity: inconsistencies, confounding variables, and prospective use of a diagnostic causality algorithm. A critical review, Menopause, 2010. 17(2): p. 426-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216279

609. Hernandez Munoz, G., Pluchino, S., Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer, Maturitas, 2003. 44 Suppl 1(SUPPL.): p. S59-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609560

610. Jacobson, J. S., Troxel, A. B., 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(10): p. 2739-2745., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352967/

611. Pockaj, B. A., Gallagher, J. G., Loprinzi, C. L., Stella, P. J., Barton, D. L., Sloan, J. A., 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(18): p. 2836-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782922

612. Wang, C., Huang, Q., Liang, C. L., Zhang, Y. W., Deng, D. H., Yu, Y., et.al. Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer, J Ethnopharmacol, 2019. 238: p. 111840., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30935866

613. Ruan, X., Mueck, A. O., Beer, A. M., 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(4): p. 339-347., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626212

Konsultationsfassung

614. Beer, A. M., 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: p. 860602., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062793

615. Beer, A.-M., Cimicifuga racemosa bei klimakterischen Beschwerden - Aktuelle Daten bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit, Zeitschrift für Phytotherapie, 2015. 36(01): p. 10-17., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1395863

616. 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: p. 1-8., https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf

617. Gurley, B. J., Gardner, S. F., Hubbard, M. A., Williams, D. K., Gentry, W. B., Khan, I. A., 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(5): p. 415-26., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900287

618. (HMPC), Committee on Herbal Medicinal Products, European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizomaEuropean Medicines Agency, 2018. 2024:, https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf

619. Phytopharmaka, Kooperation, Arzneipflanzenlexikon Traubensilberkerze, https://arzneipflanzenlexikon.info/traubensilberkerze.php

620. Obi, N., Chang-Claude, J., Berger, J., Braendle, W., Slanger, 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(8): p. 2207-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661079

621. Kirste, S., Treier, M., Wehrle, S. J., 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(16): p. 3788-95., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287538

622. 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(8): p. 1338-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967706

623. Ennet, D, Arzneistoffportrat-Indischer Weihrauch-Pharmazeutische Bewertung der Harzdroge und ihrer Zubereitungen, Deutsche Apotheker Zeitung, 2000. 140(16): p. 105-114., https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2000/daz-16-2000/uid-6567

624. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, About Herbs, Botanicals and Other Products, 2019., https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/about-herbs

625. Dahmen, U, Gu, YL, Dirsch, O, Fan, LM, Li, J, Boswellic acid, a potent antiinflammatory drug, inhibits rejection to the same extent as high dose steroids, Transplantation proceedings, 2001. 33: p. 539-541., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11266947/

626. Safayhi, Hasan, Boden, Sven E, Schweizer, Stephan, Ammon, Hermann PT, Concentration-Dependent Potentiating and Inhibitory Effects of Boswellia Extracts on 5-Lipoxygenase Product Formation inStimulated PMNL, Planta medica, 2000. 66(02): p. 110-113., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10763581/

Konsultationsfassung

627. Safayhi, H., Mack, T., Sabieraj, J., Anazodo, M. I., Subramanian, L. R., Ammon, H. P., Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase, J Pharmacol Exp Ther, 1992. 261(3): p. 1143-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1602379

628. Frank, M. B., Yang, Q., Osban, J., Azzarello, J. T., Saban, M. R., Saban, R., et.al. Frankincense oil derived from Boswellia carteri induces tumor cell specific cytotoxicity, BMC Complement Altern Med, 2009. 9(1): p. 6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296830

629. Glaser, T, Winter, S, Groscurth, P, Safayhi, H, Sailer, ER, Ammon, HPT, et.al. Boswellic acids and malignant glioma: induction of apoptosis but no modulation of drug sensitivity, British journal of cancer, 1999. 80(5): p. 756-765., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10360653/

630. 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(1): p. 43-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933134

631. Winking, M., Sarikaya, S., Rahmanian, A., Jodicke, A., Boker, D. K., Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option?, J Neurooncol, 2000. 46(2): p. 97-103., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894362

632. Wang, Ruiqi, Wang, Yan, Gao, Zuhua, Qu, Xianjun, 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(1): p. 25-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647155/

633. Gomaa, Adel A, Makboul, Rania M, Al-Mokhtar, Mohamed A, Nicola, Mariam A, Polyphenol-rich Boswellia serrata gum prevents cognitive impairment and insulin resistance of diabetic rats through inhibition of GSK3β activity, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines, Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019. 109: p. 281-292., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396086/

634. Camarda, Lorenzo, Dayton, Talya, Di Stefano, Vita, Pitonzo, Rosa, Schillaci, Domenico, 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(9): p. 837-844., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17970299/

635. 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®) controls symptoms of mild irritable bowel syndrome, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. 21(9): p. 2249-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537656/

636. Franceschi, F, Togni, S, Belcaro, G, Dugall, M, Luzzi, R, Ledda, A, et.al. A novel lecithin based delivery form of Boswellic acids (Casperome®) for the management of osteo-muscular pain: a registry study in young rugby players, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. 20(19): p. 4156-4161., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775780/

637. 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(11): p. 511-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9810030

638. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Singh, G. B., Ludtke, R., Safayhi, H., et.al. Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with ulcerative colitis, Eur J Med Res, 1997. 2(1): p. 37-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049593

639. Sengupta, Krishanu, Alluri, Krishnaraju V, Satish, Andey Rama, Mishra, Simanchala, Golakoti, Trimurtulu, Sarma, Kadainti VS, et.al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin® for treatment of osteoarthritis of the knee, Arthritis research & therapy, 2008. 10(4): p. R85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667054/

Konsultationsfassung

640. Di, F Pierro, Simonetti, Giorgia, Petruzzi, Alessandra, Bertuccioli, Alexander, Botta, Laura, Bruzzone, Maria G, 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(3): p. 286-291., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096725/

641. Pasta, V, Gullo, G, Giuliani, A, Harrath, AH, Alwasel, SH, 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(22): p. 4419-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26636532/

642. Siemoneit, Ulf, Hofmann, Bettina, Kather, Nicole, Lamkemeyer, Tobias, Madlung, Johannes, Franke, Lutz, et.al. Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids, Biochemical pharmacology, 2008. 75(2): p. 503-513., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17945191/

643. Wang, Honglin, Syrovets, Tatiana, Kess, Daniel, Büchele, Berthold, Hainzl, Heidi, Lunov, Oleg, et.al. Targeting NF-κB with a natural triterpenoid alleviates skin inflammation in a mouse model of psoriasis, The Journal of Immunology, 2009. 183(7): p. 4755-4763., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752240/

644. Singh, G. B., Atal, C. K., Pharmacology of an extract of salai guggal ex-Boswellia serrata, a new non-steroidal anti-inflammatory agent, Agents Actions, 1986. 18(3-4): p. 407-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3751752

645. Kim, Hyung-Ryong, Kim, Myung-Sunny, Kwon, Dae-Young, Chae, Soo-Wan, Chae, Han-Jung, Bosellia serrata-induced apoptosis is related with ER stress and calcium release, Genes & nutrition, 2008. 2(4): p. 371-374., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18850233/

646. Bhushan, S., Malik, F., Kumar, A., Isher, H. K., Kaur, I. P., Taneja, S. C., 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(12): p. 1093-108., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19544329

647. 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: p. 1-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549801

648. Qurishi, Yasrib, Hamid, Abid, Sharma, Parduman R, Wani, Zahoor A, Mondhe, Dilip M, Singh, Shashank K, 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(5): p. 777-790., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23157593/

649. Syrovets, Tatiana, Büchele, Berthold, Gedig, Erk, Slupsky, Joseph R, Simmet, Thomas, Acetyl-boswellic acids are novel catalytic inhibitors of human topoisomerases I and IIα, Molecular pharmacology, 2000. 58(1): p. 71-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10860928/

650. Pang, Xiufeng, Yi, Zhengfang, Zhang, Xiaoli, Sung, Bokyung, Qu, Weijing, Lian, Xiaoyuan, 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(14): p. 5893-5900., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567671/

651. Kokkiripati, P. K., Bhakshu, L. M., Marri, S., Padmasree, K., Row, A. T., Raghavendra, A. S., et.al. Gum resin of Boswellia serrata inhibited human monocytic (THP-1) cell activation and platelet aggregation, J Ethnopharmacol, 2011. 137(1): p. 893-901., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771654

Konsultationsfassung

652. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Stoffliste des Bundes und der Bundesländer, Kategorie "Pflanzen und Pflanzenteile", BVL Report, 2014., https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/07_Stofflisten/veroeffentlichungen/veroeffentlichungen_basepage.html

653. Krüger, Phillip, Kanzer, Johanna, Hummel, Jessica, Fricker, Gert, Schubert-Zsilavecz, Manfred, Abdel-Tawab, Mona, 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(2-3): p. 275-284., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010411/

654. Weber, C. C., Reising, K., Muller, W. E., Schubert-Zsilavecz, M., Abdel-Tawab, M., Modulation of Pgp function by boswellic acids, Planta Med, 2006. 72(6): p. 507-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773534

655. Barton, D. L., Burger, K., Novotny, P. J., Fitch, T. R., 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(4): p. 1185-92., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150188

656. medizinprodukte, Bundesinstitut für Arzneimittel und, BULLETIN ZURARZNEIMITTELSICHERHEIT, BULLETIN ZURARZNEIMITTELSICHERHEIT, 2016., https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/4-2016.pdf?__blob=publicationFile&v=5

657. Boelsma, E, Lamers, RJ, Hendriks, HF, van Nesselrooij, JH, 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)(11): p. 1052-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15549661/

658. Lang, Friedrich, Hoerr, Robert, Noeldner, Michael, Koch, Egon, Ginkgo biloba Extract EGb 761®: From an Ancient Asian Plant to a Modern European Herbal Medicinal Product2013, Springer Vienna: Vienna. p. 431 - 470., https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0442-2_11

659. 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: p. 946-953.

660. Erdinyler, D.S., Karakoy, Y., Toplan, S., Onen, S., Sukyasyan, A., Beger, T., et.al. The effect of Ginkgo Biloba glycoside on the blood viscosity and erythrocyte deformabilityIOS Press, Clinical Hemorheology and Microcirculation, 1996. 16: p. 271 - 276., https://doi.org/10.3233/ch-1996-16306

661. Koltringer, P., Eber, O., Lind, P., Langsteger, W., Wakonig, P., Mikrozirkulation und Viskoelastizitat des Vollblutes unter Ginkgo-biloba-extrakt. Eine plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studie., Perfusion, 1989. 1: p. 28-30.

662. Deng, Y, Bi, HC, Zhao, LZ, He, F, Liu, YQ, Yu, JJ, et.al. Induction of cytochrome P450s by terpene trilactones and flavonoids of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in rats., Xenobiotica, 2008. 38 (5)(5): p. 465-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421621/

663. Lau, A. J., Chang, T. K., Inhibition of human CYP2B6-catalyzed bupropion hydroxylation by Ginkgo biloba extract: effect of terpene trilactones and flavonols, Drug Metab Dispos, 2009. 37(9): p. 1931-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487249

664. Unger, M, Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba., Drug Metab Rev, 2013. 45 (3)(3): p. 353-85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23865865/

665. Chen, J. S., Chen, Y. H., Huang, P. H., Tsai, H. Y., Chen, Y. L., Lin, S. J., et.al. Ginkgo biloba extract reduces high-glucose-induced endothelial adhesion by inhibiting the redox-dependent

Konsultationsfassung

interleukin-6 pathways, Cardiovasc Diabetol, 2012. 11(1): p. 49., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553973

666. Yoo, D. Y., Nam, Y., Kim, W., Yoo, K. Y., Park, J., Lee, C. H., 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(1): p. 71-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814173

667. Park, Y. J., Choo, W. H., Kim, H. R., Chung, K. H., Oh, S. M., Inhibitory Aromatase Effects of Flavonoids from Ginkgo Biloba Extracts on Estrogen Biosynthesis, Asian Pac J Cancer Prev, 2015. 16(15): p. 6317-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26434836

668. Park, Y. J., Ahn, H. Y., Kim, H. R., Chung, K. H., Oh, S. M., Ginkgo biloba extract EGb 761-mediated inhibition of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer, Food Chem Toxicol, 2016. 87: p. 157-65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706698/

669. Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Sasaki, K., Yoshimura, T., Wada, K., et.al. Preventive effects of extract of leaves of ginkgo (Ginkgo biloba) and its component bilobalide on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats, Cancer Lett, 2004. 210(2): p. 159-69., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183531

670. Xu, A. H., Chen, H. S., Sun, B. C., Xiang, X. R., Chu, Y. F., Zhai, F., et.al. Therapeutic mechanism of ginkgo biloba exocarp polysaccharides on gastric cancer, World J Gastroenterol, 2003. 9(11): p. 2424-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606069

671. Ihl, R., Frolich, L., Winblad, B., Schneider, L., Burns, A., Moller, H. J., et.al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias, World J Biol Psychiatry, 2011. 12(1): p. 2-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288069

672. NeuroPsy das Medium für Psychiatrie und Neurologie, Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen, 2014., https://oegpb.at/wp-content/uploads/2014/11/Psychopharmakotherapie.pdf

673. Savaskan, Egemen, Bopp-Kistler, Irene, Buerge, Markus, Fischlin, Regina, Georgescu, Dan, Giardini, Umberto, et.al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD), Praxis (16618157), 2014. 103(3):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24468453/

674. DeKosky, S. T., Williamson, J. D., Fitzpatrick, A. L., Kronmal, R. A., Ives, D. G., Saxton, J. A., et.al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial, JAMA, 2008. 300(19): p. 2253-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19017911

675. Dodge, H. H., Zitzelberger, T., Oken, B. S., Howieson, D., Kaye, J., A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline, Neurology, 2008. 70(19 Pt 2): p. 1809-17., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305231

676. Snitz, B. E., O'Meara, E. S., Carlson, M. C., Arnold, A. M., Ives, D. G., Rapp, S. R., et.al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial, JAMA, 2009. 302(24): p. 2663-70., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040554

677. Solomon, P. R., Adams, F., Silver, A., Zimmer, J., DeVeaux, R., Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial, JAMA, 2002. 288(7): p. 835-40., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186600

678. Vellas, Bruno, Coley, Nicola, Ousset, Pierre-Jean, Berrut, Gilles, Dartigues, Jean-François, Dubois, Bruno, et.al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial, The Lancet Neurology, 2012. 11(10): p. 851-859., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959217/

Konsultationsfassung

679. Scherrer, B, Andrieu, S, Ousset, PJ, Berrut, G, Dartigues, JF, 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)(10): p. 1009-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624212/

680. 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: p. 2065-77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506211/

681. Gavrilova, S. I., Preuss, U. W., Wong, J. W., 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(10): p. 1087-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633934/

682. Grass-Kapanke, Brigitte, Busmane, Arija, Lasmanis, Andris, Hoerr, Robert, Kaschel, Reiner, Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI), Neuroscience and Medicine, 2011. Vol.02No.01: p. 4., https://doi.org/10.4236/nm.2011.21007

683. Kaschel, R, Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers., Phytomedicine, 2011. 18 (14)(14): p. 1202-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802920/

684. 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)(6): p. 716-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459264/

685. Ihl, R., Bachinskaya, N., Korczyn, A. D., 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(11): p. 1186-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21140383/

686. 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(2): p. 183-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19347685/

687. Kaschel, R., Horr, R., Kresimon, J., Rychlik, R., Einfluss von Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® auf die Leistungsfahigkeit bei gesunden Probanden am Bildschirmarbeitsplatz. Offene klinische Studie im Pra-Post-Design mit Kontrollgruppe., JOURNAL FUR PHARMAKOLOGIE UND THERAPIE, 2007. 16(1): p. 3., https://www.researchgate.net/publication/288581886_Effect_of_the_Ginkgo_special_extract_EGb_761R_on_the_cognitive_performance_in_healthy_volunteers_doing_computer_work_-_An_open_clinical_trial_in_pre-post-design_with_the_control_group

688. Birks, J., Grimley Evans, J., Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia, Cochrane Database Syst Rev, 2009. p. CD003120., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160216

689. Butler, M., Nelson, V. A., Davila, H., Ratner, E., Fink, H. A., Hemmy, L. S., 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(1): p. 52-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255909

690. 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(4): p. 189-197., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507779

691. Oskouei, D. S., 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

Konsultationsfassung

ischemic stroke: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial, J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. 22(8): p. e557-63., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871729

692. Kuller, Lewis H, Ives, Diane G, Fitzpatrick, Annette L, Carlson, Michelle C, Mercado, Carla, Lopez, Oscar L, et.al. Does Ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events?, Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2010. 3(1): p. 41-47., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20123670/

693. Han, S. S., Nam, E. C., Won, J. Y., Lee, K. U., Chun, W., Choi, H. K., et.al. Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. 83(8): p. 821-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626945

694. 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(3): p. 226-231., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142066/

695. Ye, B., Aponte, M., Dai, Y., Li, L., Ho, M. C., Vitonis, A., et.al. Ginkgo biloba and ovarian cancer prevention: epidemiological and biological evidence, Cancer Lett, 2007. 251(1): p. 43-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194528

696. 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(1): p. 34-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180520

697. Biggs, M. L., Sorkin, B. C., Nahin, R. L., Kuller, L. H., Fitzpatrick, A. L., Ginkgo biloba and risk of cancer: secondary analysis of the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010. 19(7): p. 694-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582906

698. Hoenerhoff, M. J., Pandiri, A. R., Snyder, S. A., Hong, H. H., Ton, T. V., 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(6): p. 826-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262642

699. 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): p. 1-28., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055331

700. 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(9): p. 807-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058961

701. Europen Medicines Agency, European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., 2015., http://www.e-lactancia.org/media/papers/Ginkgo-DS-EMA2015.pdf

702. Jiang, X, Williams, KM, Liauw, WS, Ammit, AJ, Roufogalis, BD, Duke, CC, et.al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects., Br J Clin Pharmacol, 2005. 59 (4)(4): p. 425-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15801937/

703. Wolf, HR, 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)(3): p. 163-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16752942/

704. Dardano, A., Ballardin, 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(3): p. 318-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22181338

Konsultationsfassung

705. Dias, M. A., Sampaio, A. L. L., Venosa, A. R., Alencar Meneses, E., Oliveira, Cacp, The chemopreventive effect of Ginkgo biloba extract 761 against cisplatin ototoxicity: a pilot study, International tinnitus journal, 2015. 19(2): p. 12-19., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186927/

706. 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)(5): p. 553-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189672/

707. Wiegman, DJ, Brinkman, K, Franssen, EJ, Interaction of Ginkgo biloba with efavirenz., AIDS, 2009. 23 (9)(9): p. 1184-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451798/

708. 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(2): p. 98-100., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323244/

709. 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)(2): p. 292-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492725/

710. Kudolo, GB, 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)(6): p. 647-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10868316/

711. Kim, H. S., Kim, M. K., Lee, M., Kwon, B. S., Suh, D. H., Song, Y. S., 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(7): p. 772., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753932

712. Suh, S. O., Kroh, M., Kim, N. R., Joh, Y. G., Cho, M. Y., Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer, Am J Chin Med, 2002. 30(4): p. 483-94., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12568276

713. Chung, Young Shin, Lee, In Ok, Lee, Jung-Yun, Nam, Eun Ji, Kim, Sang Wun, Kim, Young Tae, et.al. Effects of Korean Red Ginseng (Panax ginseng C.A. Meyer) on Menopausal Symptoms in Premenopausal Women After Gynecologic Cancer Surgery: A Double-Blind, Randomized Controlled TrialMary Ann Liebert, Inc., publishers, The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2020. 27(1): p. 66 - 72., https://doi.org/10.1089/acm.2019.0429

714. Yennurajalingam, S., Tannir, N. M., Williams, J. L., Lu, Z., Hess, K. R., 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(9): p. 1111-1120., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874596

715. Luo, Wun-Ting, Huang, Tsai-Wei, Effects of Ginseng on Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, 2023. 46(2):, https://journals.lww.com/cancernursingonline/fulltext/2023/03000/effects_of_ginseng_on_cancer_related_fatigue__a.5.aspx

716. Li, Huijing, Che, Kaimeng, Zhi, Zheng, Xu, Wenzhong, Huang, Jing, Wang, Xueqi, et.al. Efficacy and safety of methylphenidate and ginseng in cancer-related fatigue: a network meta-analysis of randomized controlled trials, 2023. 12(4): p. 732., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10174756/

717. Kim, J. H., Park, C. Y., Lee, S. J., 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(4): p. 331-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882101

Konsultationsfassung

718. Kim, Jin Won, Han, Sae Won, Cho, Jae Yong, Chung, Ik-Joo, Kim, Jong Gwang, Lee, Kyung Hee, et.al. Korean red ginseng for cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with chemotherapy: A randomised phase III trial, 2020. 130: p. 51 - 62., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920300721

719. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, Assessment report on Panax ginseng C.A. Meyer, radix, 2014., https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/superseded-final-assessment-report-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf

720. Yennurajalingam, Sriram, Lu, Zhanni, Rozman De Moraes, Aline, Tull, Nhu N., Kubiak, Michal J., Geng, Yimin, et.al. Meta-Analysis of Pharmacological, Nutraceutical and Phytopharmaceutical Interventions for the Treatment of Cancer Related Fatigue, Cancers, 2023. 15(1):, https://www.mdpi.com/2072-6694/15/1/91

721. Barton, D. L., Soori, G. S., Bauer, B. A., Sloan, J. A., Johnson, P. A., 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(2): p. 179-87., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415341

722. Barton, D. L., Liu, H., Dakhil, S. R., Linquist, B., Sloan, J. A., Nichols, C. R., et.al. Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2, J Natl Cancer Inst, 2013. 105(16): p. 1230-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23853057

723. Guglielmo, Mauro, Di Pede, Patricia, Alfieri, Salvatore, Bergamini, Cristiana, Platini, Francesca, Ripamonti, Carla Ida, et.al. A randomized, double-blind, placebo controlled, phase II study to evaluate the efficacy of ginseng in reducing fatigue in patients treated for head and neck cancer, 2020. 146(10): p. 2479 - 2487., https://doi.org/10.1007/s00432-020-03300-z

724. Pourmohamadi, K, Ahmadzadeh, A, Latifi, M, Investigating the Effects of Oral Ginseng on the Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Patients with Non-Metastatic Cancer., Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2018. 12 (4)(4): p. 313-317., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774832/

725. Jiang, S. L., Liu, H. J., Liu, Z. C., Liu, N., Liu, R., Kang, Y. R., 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(5): p. 331-337., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142337

726. Duda, R. B., Kang, S. S., Archer, S. Y., Meng, S., Hodin, R. A., American ginseng transcriptionally activates p21 mRNA in breast cancer cell lines, J Korean Med Sci, 2001. 16 Suppl: p. S54-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11748377

727. Duda, R. B., Taback, B., Kessel, B., Dooley, D. D., Yang, H., Marchiori, J., et.al. pS2 expression induced by American ginseng in MCF-7 breast cancer cells, Ann Surg Oncol, 1996. 3(6): p. 515-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8915481

728. Duda, R. B., Zhong, Y., Navas, V., Li, M. Z., Toy, B. R., Alavarez, J. G., American ginseng and breast cancer therapeutic agents synergistically inhibit MCF-7 breast cancer cell growth, J Surg Oncol, 1999. 72(4): p. 230-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589039

729. King, M. L., Adler, S. R., Murphy, L. L., Extraction-dependent effects of American ginseng (Panax quinquefolium) on human breast cancer cell proliferation and estrogen receptor activation, Integr Cancer Ther, 2006. 5(3): p. 236-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880429

730. King, M. L., Murphy, L. L., 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(2): p. 147-55., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407973

Konsultationsfassung

731. Goey, A. K., Mooiman, K. D., Beijnen, J. H., Schellens, J. H., Meijerman, I., Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients, Cancer Treat Rev, 2013. 39(7): p. 773-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394826

732. 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(2): p. 443-58., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548131

733. He, Y. S., Sun, W., Wang, C. Z., Qi, L. W., Yang, J., Li, P., et.al. Effects of American ginseng on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats, Biomed Chromatogr, 2015. 29(5): p. 762-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339249

734. Choi, KT, Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer., Acta Pharmacol Sin, 2008. 29 (9)(9): p. 1109-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718180/

735. He, M, Huang, X, Liu, S, Guo, C, Xie, Y, Meijer, AH, et.al. The Difference between White and Red Ginseng: Variations in Ginsenosides and Immunomodulation., Planta Med, 2018. 84 (12-13)(12-13): p. 845-854., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925101/

736. Liu, L., Xu, F. R., Wang, Y. Z., Traditional uses, chemical diversity and biological activities of Panax L. (Araliaceae): A review, J Ethnopharmacol, 2020. 263: p. 112792., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311488/

737. Ratan, ZA, Haidere, MF, Hong, YH, Park, SH, Lee, JO, Lee, J, et.al. Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides., J Ginseng Res, 2021. 45 (2)(2): p. 199-210., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841000/

738. Chen, S., Wang, Z., Huang, Y., O'Barr, S. A., Wong, R. A., Yeung, S., et.al. Ginseng and anticancer drug combination to improve cancer chemotherapy: a critical review, Evid Based Complement Alternat Med, 2014. 2014: p. 168940., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876866/

739. Paller, C. J., Ye, X., Wozniak, P. J., Gillespie, B. K., Sieber, P. R., Greengold, R. H., 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(1): p. 50-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689129/

740. Roloff, Andreas, Bärtels, Andreas, Schulz, Bernd, Flora der Gehölze: Bestimmung, Eigenschaften und VerwendungUlmer Stuttgart, Germany, 2008., https://library.wur.nl/WebQuery/titel/2052088

741. Moneam, N. M., el Sharaky, A. S., Badreldin, M. M., Oestrogen content of pomegranate seeds, J Chromatogr, 1988. 438(2): p. 438-42., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3384891

742. Lansky, E. P., Newman, R. A., Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer, J Ethnopharmacol, 2007. 109(2): p. 177-206., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157465

743. Schubert, S. Y., Lansky, E. P., Neeman, I., Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids, J Ethnopharmacol, 1999. 66(1): p. 11-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10432202

744. Wang, Ru-Feng, Xie, Wei-Dong, Zhang, Zhang, Xing, Dong-Ming, Ding, Yi, Wang, Wei, et.al. Bioactive Compounds from the Seeds of Punica g ranatum (Pomegranate), Journal of Natural Products, 2004. 67(12): p. 2096-2098., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15620261/

745. Zarfeshany, A., Asgary, S., Javanmard, S. H., Potent health effects of pomegranate, Adv Biomed Res, 2014. 3: p. 100., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800189

Konsultationsfassung

746. Therapeutic Research Faculty, Pomegranat monograph, 2012., https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/

747. Adams, L. S., Seeram, N. P., Aggarwal, B. B., 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(3): p. 980-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448212

748. Pantuck, A. J., Leppert, J. T., Zomorodian, N., Aronson, W., Hong, J., Barnard, R. J., 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(13): p. 4018-26., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818701

749. Elfalleh, Walid, Hannachi, Hédia, Tlili, Nizar, Yahia, Yassine, Nasri, Nizar, Ferchichi, Ali, Total phenolic contents and antioxidant activities of pomegranate peel, seed, leaf and flower, Journal of Medicinal Plants Research, 2012. 6(32): p. 4724-4730., https://doi.org/10.5897/jmpr11.995

750. Sharma, P., McClees, S. F., Afaq, F., Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer: An Update, Molecules, 2017. 22(1): p. 177., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125044

751. Fischer-Zorn, M., Ara, V., Granatapfelsaft – Chemische Zusammensetzung und mögliche Verfälschungen, Flüssiges Obst, 2007. 08: p. 386–393., https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20073299708

752. Liu, H., Zeng, Z., Wang, S., Li, T., Mastriani, E., Li, Q. H., 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(12): p. 990-999., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29173024

753. 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: p. 976-984., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28724216

754. Mandal, Animesh, Bhatia, Deepak, Bishayee, Anupam, Anti-inflammatory mechanism involved in pomegranate-mediated prevention of breast cancer: the role of NF-κB and Nrf2 signaling pathways, Nutrients, 2017. 9(5): p. 436., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452959/

755. Nallanthighal, S., Elmaliki, K. M., Reliene, R., Pomegranate Extract Alters Breast Cancer Stem Cell Properties in Association with Inhibition of Epithelial-to-Mesenchymal Transition, Nutr Cancer, 2017. 69(7): p. 1088-1098., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976208

756. Kim, N. D., 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(3): p. 203-17., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002340

757. Lansky, E. P., 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(1): p. 11-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15528976

758. Malik, A., Afaq, F., Sarfaraz, S., Adhami, V. M., Syed, D. N., Mukhtar, H., Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer, Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. 102(41): p. 14813-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192356

759. Sturgeon, S. R., Ronnenberg, A. G., Pomegranate and breast cancer: possible mechanisms of prevention, Nutr Rev, 2010. 68(2): p. 122-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20137057

Konsultationsfassung

760. Banerjee, S., Kambhampati, S., Haque, I., Banerjee, S. K., Pomegranate sensitizes Tamoxifen action in ER-alpha positive breast cancer cells, J Cell Commun Signal, 2011. 5(4): p. 317-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21706446

761. 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(4): p. 426-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240636

762. Sorokin, A. V., Duncan, B., Panetta, R., Thompson, P. D., Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption, Am J Cardiol, 2006. 98(5): p. 705-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923466

763. 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(3): p. 423-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158307

764. Aviram, M., Dornfeld, L., Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure, Atherosclerosis, 2001. 158(1): p. 195-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500191

765. Mirmiran, P., Fazeli, M. R., 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(3): p. 402-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334708

766. Forest, C. P., Padma-Nathan, H., Liker, H. R., 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(6): p. 564-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568759

767. Sumner, M. D., Elliott-Eller, M., Weidner, G., Daubenmier, J. J., Chew, M. H., Marlin, R., et.al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease, Am J Cardiol, 2005. 96(6): p. 810-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169367

768. Cerdá, Begoña, Soto, C, Albaladejo, MD, Martinez, P, Sanchez-Gascon, F, Tomás-Barberán, Francisco, 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(2): p. 245-253., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278692/

769. Gbinigie, Oghenekome A, Onakpoya, Igho J, Spencer, Elizabeth A, Evidence for the effectiveness of pomegranate supplementation for blood pressure management is weak: A systematic review of randomized clinical trials, Nutrition Research, 2017. 46: p. 38-48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173650/

770. Freedland, Stephen J, Carducci, Michael, Kroeger, Nils, Partin, Alan, Rao, Jian-yu, Jin, Yusheng, 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(10): p. 1120-1127., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985577/

771. Pantuck, A. J., Pettaway, C. A., 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(3): p. 242-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169045

772. 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

Konsultationsfassung

PSA progression in men with prostate cancer--the U.K. NCRN Pomi-T study, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17(2): p. 180-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614693

773. Stenner-Liewen, Frank, Liewen, Heike, Cathomas, Richard, Renner, Christoph, Petrausch, Ulf, Sulser, Tullio, 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(7): p. 597., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069070/

774. Lin, Y., Kazlova, V., Ramakrishnan, S., Murray, M. A., Fast, D., Chandra, A., et.al. Bone health nutraceuticals alter microarray mRNA gene expression: A randomized, parallel, open-label clinical study, Phytomedicine, 2016. 23(1): p. 18-26., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902403

775. Kapoor, R., Ronnenberg, A., Puleo, E., Chatterton, R. T., Jr., Dorgan, J. F., Seeram, N. P., et.al. Effects of Pomegranate Juice on Hormonal Biomarkers of Breast Cancer Risk, Nutr Cancer, 2015. 67(7): p. 1113-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327495

776. Nuñez-Sánchez, María A, González-Sarrías, Antonio, García-Villalba, Rocío, Monedero-Saiz, Tamara, García-Talavera, Noelia V, Gómez-Sánchez, María B, 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: p. 126-133., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183047/

777. González-Sarrías, A, Núñez-Sánchez, MA, Ávila-Gálvez, MA, Monedero-Saiz, T, Rodríguez-Gil, FJ, Martínez-Díaz, Francisco, 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(5): p. 2617-2622., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770393/

778. Gil, M. I., Tomas-Barberan, F. A., Hess-Pierce, B., Holcroft, D. M., Kader, A. A., Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing, J Agric Food Chem, 2000. 48(10): p. 4581-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052704

779. Cerdá, Begoña, Espín, Juan Carlos, Parra, Soledad, Martínez, Pedro, Tomás-Barberán, Francisco A, 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(4): p. 205-220., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309440/

780. Yildirim, N. C., Kandemir, F. M., Ceribasi, 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(Suppl): p. OL1842-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374454

781. 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(5): p. 644-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673597

782. 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(2): p. 302-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17132763

783. Summers, Kelly M, Potential Drug-Food Interactions with Pomegranate Juice, Annals of Pharmacotherapy, 2006. 40(7-8): p. 1472-1473., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804094/

784. Farkas, Dora, Oleson, Lauren E, Zhao, Yanli, Harmatz, Jerold S, Zinny, Miguel A, Court, Michael H, et.al. Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe

Konsultationsfassung

for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice, The Journal of Clinical Pharmacology, 2007. 47(3): p. 286-294., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322140/

785. Hanley, Michael J, Masse, Gina, Harmatz, Jerold S, Court, Michael H, Greenblatt, David J, 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(5): p. 651-657., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23047652/

786. 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(2): p. 246-52., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497708

787. Park, Soo-Jin, Yeo, Chang-Woo, Shim, Eon-Jeong, Kim, Hyunmi, Liu, Kwang-Hyeon, Shin, Jae-Gook, et.al. Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects, European journal of drug metabolism and pharmacokinetics, 2016. 41(4): p. 339-344., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720525/

788. van Die, M. D., Bone, K. M., Emery, J., Williams, S. G., Pirotta, M. V., Paller, C. J., Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials, BJU Int, 2016. 117 Suppl 4: p. 17-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898239

789. Paller, C. J., Pantuck, A., Carducci, M. A., A review of pomegranate in prostate cancer, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017. 20(3): p. 265-270., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28440320

790. Komperda, Kathy E, Potential interaction between pomegranate juice and warfarin, Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2009. 29(8): p. 1002-1006., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19637955/

791. Awad, R., Mallah, E., Khawaja, B. A., Dayyih, W. A., El-Hajji, F., Matalka, K. Z., et.al. Pomegranate and licorice juices modulate metformin pharmacokinetics in rats, Neuro Endocrinol Lett, 2016. 37(3): p. 202-206., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618606

792. da Costa Miranda, V., Trufelli, D. C., Santos, J., Campos, M. P., 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(4): p. 431-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19388866

793. de Oliveira Campos, M. P., Riechelmann, R., Martins, L. C., Hassan, B. J., Casa, F. B., Del Giglio, A., Guarana (Paullinia cupana) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy, J Altern Complement Med, 2011. 17(6): p. 505-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612429

794. del Giglio, A. B., Cubero Dde, I., Lerner, T. G., Guariento, R. T., de Azevedo, R. G., 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(4): p. 325-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237188

795. Martins, Spds, Ferreira, C. L., 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(1): p. 32-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322597

796. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, Community herbal monograph on Paullinia cupana Kunth ex H.B.K. var. sorbilis (Mart.) Ducke, semen., 2013.,

Konsultationsfassung

https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-paullinia-cupana-kunth-ex-hbk-var-sorbilis-mart-ducke-semen-first-version_en.pdf

797. Haensel, R., Sticher, O., Pharmakognosie-PhytopharmazieSpringer Medizin Verlag, 2007., https://www.springer.com/de/book/9783642009631

798. Van Wyk, Ben-Erik, Wink, Michael, Medicinal plants of the worldCABI, 2018., https://www.cabi-digitallibrary.org/doi/book/10.1079/9781786393258.0000

799. Bundesinstitut für Risikobewertung, Gesundheitliche Risiken durch den übermäßigen Verzehr von Energy ShotsStellungnahme, 2009., https://www.bfr.bund.de/stellungnahme/gesundheitliche-risiken-durch-den-uebermaessigen-verzehr-von-energy-shots/

800. Oliveira Campos, M. P., Riechelmann, R., Martins, L. C., Hassan, B. J., Casa, F. B., 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(6): p. 505-512., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612429/

801. Tsai, M. Y., Hung, Y. C., Chen, Y. H., Chen, Y. H., Huang, Y. C., Kao, C. W., et.al. A preliminary randomised controlled study of short-term Antrodia cinnamomea treatment combined with chemotherapy for patients with advanced cancer, BMC Complement Altern Med, 2016. 16(1): p. 322., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27565426

802. Tangen, J. M., Tierens, A., Caers, J., Binsfeld, M., Olstad, O. K., Troseid, A. M., 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: p. 718539., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664323

803. Ahn, W. S., Kim, D. J., Chae, G. T., Lee, J. M., Bae, S. M., Sin, J. I., et.al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, Agaricus blazei Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy, Int J Gynecol Cancer, 2004. 14(4): p. 589-94., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304151

804. 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(2): p. 66-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476741

805. Chaiyasut, C., Sivamaruthi, B.S., Anti-hyperglycemic property of Hericium erinaceus – A mini review, Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2017. 7(11): p. 1036-1040., https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.09.024

806. Zeng, X., Ling, H., Yang, J., Chen, J., Guo, S., Proteome analysis provides insight into the regulation of bioactive metabolites in Hericium erinaceus, Gene, 2018. 666: p. 108-115., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29738838

807. Saitsu, Y., Nishide, A., Kikushima, K., Shimizu, K., Ohnuki, K., Improvement of cognitive functions by oral intake of Hericium erinaceus, Biomed Res, 2019. 40(4): p. 125-131., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31413233

808. Nagano, M., Shimizu, K., Kondo, R., Hayashi, C., Sato, D., Kitagawa, K., et.al. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks Hericium erinaceus intake, Biomed Res, 2010. 31(4): p. 231-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20834180

809. Mori, K., Inatomi, S., Ouchi, K., Azumi, Y., Tuchida, T., Improving effects of the mushroom Yamabushitake (Hericium erinaceus) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial, Phytother Res, 2009. 23(3): p. 367-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844328

Konsultationsfassung

810. Lee, I. H., Huang, R. L., Chen, C. T., Chen, H. C., Hsu, W. C., Lu, M. K., Antrodia camphorata polysaccharides exhibit anti-hepatitis B virus effects, FEMS Microbiol Lett, 2002. 209(1): p. 63-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12007655

811. Geethangili, M., Tzeng, Y. M., Review of Pharmacological Effects of Antrodia camphorata and Its Bioactive Compounds, Evid Based Complement Alternat Med, 2011. 2011: p. 212641., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687189

812. Engdal, S., Nilsen, O. G., In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients, Phytother Res, 2009. 23(7): p. 906-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170155

813. Ulbricht, C., Abrams, T. R., 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(4): p. 148-159., https://www.researchgate.net/publication/286036392_Reishi_mushroom_Ganoderma_lucidum_Systematic_review_by_the_natural_standard_research_collaboration

814. Shokri, Farnaz, Mostafa Gharebaghi, Parvin, Esfahani, Ali, Sayyah-Melli, Manizheh, Jafari Shobeiri, Mehri, Ouladsahebmadarek, Elaheh, 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(4): p. 324-331., https://doi.org/10.15296/ijwhr.2017.55

815. 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(2): p. 163-70., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448741

816. Marx, W. M., Teleni, L., McCarthy, A. L., 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(4): p. 245-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550785

817. 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(8): p. 3877-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644633

818. 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(8): p. 4125-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644672

819. 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(5): p. E92-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414587

820. 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(10): p. 2547-2551., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666335

821. 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(4): p. 69., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349496/

822. Marx, W., McCarthy, A. L., 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

Konsultationsfassung

Undergoing Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial, Nutrients, 2017. 9(8): p. 867., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28805667

823. Montazeri, A. S., Raei, M., Ghanbari, A., Dadgari, A., Montazeri, A. S., Hamidzadeh, A., Effect of herbal therapy to intensity chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients, Iran Red Crescent Med J, 2013. 15(2): p. 101-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693415

824. 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(2): p. 459-464., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27714530

825. Kadhim, R. A., Ali, B. M., Kadhim, M. A., Mohammed, S. J., 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(3): p. 1463-1470., https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i3.15511

826. Uthaipaisanwong, Apiradee, Oranratanaphan, Shina, Musigavong, Natdanai, Effects of ginger adjunct to the standard prophylaxis on reducing carboplatin and paclitaxel-induced nausea vomiting: a randomized controlled study, 2020. 28(8): p. 3831 - 3838., https://doi.org/10.1007/s00520-019-05201-5

827. Li, Xiangfeng, Qin, Ying, Liu, Wei, Zhou, Xiao-yu, Li, Ya-nan, Wang, Li-ying, 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 TrialSAGE Publications Inc STM, Integrative Cancer Therapies, 2018. 17(3): p. 747 - 754., https://doi.org/10.1177/1534735417753541

828. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, Community herbal monograph on Zingiber officinaleEuropean Medicines Agency, 2012., https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/zingiberis-rhizoma

829. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma, 2012., https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf

830. Gesundheit, Bundesministerium für, Arzneimittel-Informationssystem, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html

831. Zick, Suzanna M, Ruffin, Mack T, Lee, Julia, Normolle, Daniel P, Siden, Rivka, Alrawi, Sara, et.al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomitingSpringer, 2009. 17: p. 563 - 572., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005687/

832. Lua, P. L., 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(3): p. 396-404., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051575

833. Salihah, Noor, Mazlan, Nik, Lua, Pei Lin, 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(1): p. 8-16., https://doi.org/10.1111/fct.12236

834. Shooriabi, M., Ardakani, D. S., Mansoori, B., Satvati, S. A. R., 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(15): p. 37-45., https://www.researchgate.net/profile/Mohammad-Shooriabi/publication/309204156_The_effect_of_ginger_extract_on_radiotherapy-

Konsultationsfassung

oriented_salivation_in_patients_with_xerostomia_A_double-blind_controlled_study/links/5805266408aee314f68e2109/The-effect-of-ginger-extract-on-radiotherapy-oriented-salivation-in-patients-with-xerostomia-A-double-blind-controlled-study.pdf?origin=journalDetail&_tp=eyJwYWdlIjoiam91cm5hbERldGFpbCJ9

835. Marx, W., McKavanagh, D., McCarthy, A. L., 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(10): p. e0141119., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488162

836. Yu, Yanke, Zick, Suzanna, Li, Xiaoqin, Zou, Peng, Wright, Benjamin, Sun, Duxin, Examination of the pharmacokinetics of active ingredients of ginger in humansSpringer, 2011. 13: p. 417 - 426., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21638149/

837. Ali, Badreldin H, Blunden, Gerald, Tanira, Musbah O, Nemmar, Abderrahim, Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): a review of recent researchElsevier, 2008. 46(2): p. 409 - 420., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691507004243

838. Ostermann, T., Raak, C., Bussing, A., Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review, BMC Cancer, 2009. 9: p. 451., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20021637

839. 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(4): p. 260-271., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31927541

840. Horneber, M. A., Bueschel, G., Huber, R., Linde, K., Rostock, M., Mistletoe therapy in oncology, Cochrane Database Syst Rev, 2008. p. CD003297., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425885

841. Freuding, 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(4): p. 927-939., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673872

842. Kienle, G. S., 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(2): p. 142-57., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483874

843. 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: p. 219402., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747894

844. Lenartz, D., Dott, U., Menzel, J., Schierholz, J. M., Beuth, J., Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe, Anticancer Res, 2000. 20(3B): p. 2073-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928154

845. 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(1): p. 27-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667306

846. Douwes, F. R., Wolfrum, D. I., Migeod, F., Results of a prospective randomized study on chemotherapy vs. chemotherapy plus biological response modifier in metastasizing colorectal carcinoma, Krebsgeschehen, 1986. 18(6): p. 155-164., http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed3&NEWS=N&AN=17234713

847. Heiny, B. M, Albrecht, V., Complementary modes of therapy with mistletoe lectin-1. [German]. [Komplementare therapie mit misteilektin-1-normiertem extrakt: Lebensqualitatstabilisierung

Konsultationsfassung

beim fortgeschrittenen kolorektalen karzinom - Fakt oder fiktion?.], Medizinische Welt, 1997. 48(9): p. 419-423.

848. 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(5): p. 1058-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218588

849. Dold, Edler, Mäurer, Müller-Wening, Sakellariou, Trendelenburg, Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen BronchialkarzinomThieme, 1991., https://www.aerzteblatt.de/archiv/u-dold-et-al-hrsg-krebszusatztherapie-beim-fortgeschrittenen-nicht-kleinzelligen-bronchialkarzinom-ff67e9f1-7e4d-4632-badc-14e42921b132

850. Salzer, G., Danmayr, E., Wutzlhofer, F., Frey, S., Adjuvant iscador-therapy of operated non-parvicellular bronchogenic carcinoma, Deutsche Zeitschrift fur Onkologie, 1991. 23(4): p. 93-98.

851. Grossarth-Maticek, R., Kiene, H., Baumgartner, S. M., 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(3): p. 57-66, 68-72, 74-6 passim., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11347286

852. 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(5): p. 285-92., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17057389

853. 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(11): p. 485-95., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182361

854. Grossarth-Maticek, R., Ziegler, R., Efficacy and safety of the long-term treatment of melanoma with a mistletoe preparation (Iscador). [German], Schweizerische Zeitschrift fur GanzheitsMedizin, 2007. 19(6): p. 325-332., https://www.researchgate.net/publication/286316935_Efficacy_and_safety_of_the_long-term_treatment_of_melanoma_with_a_mistletoe_preparation_Iscador

855. Kleeberg, U. R., Suciu, S., Brocker, E. B., Ruiter, D. J., 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(3): p. 390-402., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746858

856. Lümmen, G., Brinkmann, O.A., Luboldt, H. J., Hertle, L., Rübben, H., Interferon a, Interleukin 2 and 5-Fluorouracil versus Mistletoe Lectin in metastatic renal cell carcinoma -long term results., European Urology, 2001. 39(Suppl 5): p. 475.

857. 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(18): p. 3788-97., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890767

858. Grossarth-Maticek, R., Ziegler, R., Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovairian cancer patients with mistletoe (Viscum album L.) extracts iscador, Arzneimittelforschung, 2007. 57(10): p. 665-78., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074761

859. 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

Konsultationsfassung

with a mistletoe preparation (Iscador), Eur J Med Res, 2008. 13(3): p. 107-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499556

860. 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(3): p. 140-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596694

861. 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(4): p. 106-110.

862. 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(3): p. 695-707., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673873

863. 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: p. 210198., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803944

864. Goebell, P. J., 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(1): p. 72-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050495

865. Troger, W., Zdrale, 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(3): p. 105-110., https://www.researchgate.net/publication/309427315_Funf-Jahres-Nachbeobachtung_von_Patientinnen_mit_Brustkrebs_nach_einer_randomisierten_Studie_mit_Viscum_album_L_Extrakt

866. Troger, W., Zdrale, 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: p. 173-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150723

867. Steuer-Vogt, M. K., 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(1): p. 23-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11165126

868. Steuer-Vogt, M. K., 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(4): p. 277-86., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132877

869. Borrelli, E., Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy, Minerva medica, 2001. 92(Suppl 1 Nr 3): p. 105-107., https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01446330/full

870. Lange, Scholz, Gutsch, Modulation of the subjective and objective toxicity of an aggressive chemoradiotherapy with Helixor, (unpublished), 1993.

871. Piao, B. K., Wang, Y. X., Xie, G. R., 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(1): p. 303-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15015612

872. El-Kolaly, R. M., 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(2): p. 435-440., https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.12.017

Konsultationsfassung

873. Gaafar, R., Abdel Rahman, A. R., Aboulkasem, F., El Bastawisy, A., Mistletoe preparation (Viscum Fraxini-2) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin, Ecancermedicalscience, 2014. 8: p. 424., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834119

874. Borrelli, Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lectin standardized mistletoe therapy, Minerva Medica, 2001. 92(Suppl 1 Nr 3): p. 105-107., https://www.researchgate.net/publication/267831831_Evaluation_of_the_quality_of_life_in_breast_cancer_patients_undergoing_lectin_standardized_mistletoe_therapy

875. Heiny, B. M., Additive Therapie mit standardisiertem Mistelextrakt reduziert die Leukopenie und verbessert die Lebensqualität von Patientinnen mit forgeschrittenem Mammakarzinom unter palliativer Chemotherapie (VEC-Schema), Krebsmedizin, 1991. 12: p. 1-14.

876. 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(6B): p. 3799-802., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042260

877. 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: p. 430518., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701238

878. Troger, W., Jezdic, S., Zdrale, Z., Tisma, N., Hamre, H. J., 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: p. 35-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21556248

879. 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.KVC Verlag, 2005. 567-578:, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955332/

880. Heiny, B. M., 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(1B): p. 583-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568181

881. Eisenbraun, J., Verbesserung der Lebensqualität durch eine Misteltherapie (abnobaVISCUM©) bei Patienten mit Magenkarzinom: Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie, Zeitschrift für Phytotherapie, 2009. 30(S 01): p. V07., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1239850

882. Enesel, M. B., 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(6C): p. 4583-90., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16334146

883. Longhi, A., Mariani, E., Kuehn, J. J., 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(1): p. 31-39., https://doi.org/10.1016/j.eujim.2009.02.005

884. Kim, K. C., Yook, J. H., Eisenbraun, J., Kim, B. S., 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: p. 172., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033982

Konsultationsfassung

885. 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(29-30): p. 493-502, 33 p following 502., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25142075

886. 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, in Fortschritte in der Misteltherapie - Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung, 2005, KVC Verlag: Essen. p. 1-11., https://www.scienceopen.com/document?vid=afe5bb4e-3e2e-440d-9c8d-58314bf9e39c

887. Semiglasov, V. F., Stepula, V. V., 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(2C): p. 1293-302., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15154663

888. Semiglazov, V. F., Stepula, V. V., 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(2B): p. 1519-29., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16619567

889. Kienle, G. S., 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(1): p. 79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19519890/

890. Heiny, B. M., Albrecht, V., Beuth, J., Lebensqualitätsstabilisierung durch Mistellektin-1 normierten Extrakt beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom, Der Onkologe, 1998. 4(1): p. S35-S39., https://doi.org/10.1007/PL00014427

891. Lange, O., Scholz, G., Gutsch, J., Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemotherapie mit Helixor. Unpublished Report, 1985.

892. 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: p. 2-3., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382008000851

893. 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.

894. Grossarth-Maticek, R., Kiene, H., Baumgartner, S., Ziegler, R., Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten unter Misteltherapie (Iscador)., Schweizer Zeitschrift für Ganzheitsmedizin, 2001. 13: p. 217-225., https://www.vfk.ch/assets/uploads/files/wissenschaft/mistilteinn/MT2003_Ziegler_300dpi.pdf

895. Thronicke, A., Steele, M. L., 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(1): p. 534., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29237435

896. 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(5): p. 201-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720654

Konsultationsfassung

897. Shaw, H. S., Hobbs, K. B., Kroll, D. J., Seewaldt, V. L., Delayed-type hypersensitivity reaction with iscador M given in combination with cytotoxic chemotherapy, J Clin Oncol, 2004. 22(21): p. 4432-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514390

898. 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(34-35): p. 1001-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739765

899. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression., S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5., [cited: 2020-02-03]. DOI: 10.6101/AZQ/000364., 2017., https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-005l_S3_Unipolare-Depression_2023-07.pdf

900. European Medicines Agency, Hyperici herba, 2009., https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hyperici-herba

901. Linde, K., Berner, M. M., Kriston, L., St John's wort for major depression, Cochrane Database Syst Rev, 2008. p. CD000448., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843608

902. Stosiek, Nikolaus, Johanniskraut in der Onkologie–Perspektiven auf eines der bekanntesten Phytotherapeutika, Zeitschrift für Phytotherapie, 2013. 34(03): p. 116-120., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1331497

903. Borrelli, F., Izzo, A. A., Herb-drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum): an update on clinical observations, AAPS J, 2009. 11(4): p. 710-27., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19859815

904. Chrubasik-Hausmann, S, Vlachojannis, J, McLachlan, AJ, Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content., J Pharm Pharmacol, 2019. 71 (1)(1): p. 129-138., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411879/

905. Di, Y. M., Li, C. G., Xue, C. C., Zhou, S. F., Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development, Curr Pharm Des, 2008. 14(17): p. 1723-42., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673195

906. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, About herbs, botanicals, and other products, 2009., https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/about-herbs

907. Piscitelli, S. C., Burstein, A. H., Chaitt, D., Alfaro, R. M., Falloon, J., Indinavir concentrations and St John's wort, Lancet, 2000. 355(9203): p. 547-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683007

908. Mathijssen, RH, Verweij, J, de Bruijn, P, Loos, WJ, Sparreboom, A, Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism., J Natl Cancer Inst, 2002. 94 (16)(16): p. 1247-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12189228/

909. Frye, RF, Fitzgerald, SM, Lagattuta, TF, Hruska, MW, Egorin, MJ, Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics., Clin Pharmacol Ther, 2004. 76 (4)(4): p. 323-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470331/

910. 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)(4-5): p. 433-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073252/

911. Mai, I, Bauer, S, Perloff, ES, 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)(4): p. 330-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470332/

Konsultationsfassung

912. 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(2): p. 133-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19724995

913. Garcia Prado, E., Garcia Gimenez, M. D., De la Puerta Vazquez, R., Espartero Sanchez, J. L., Saenz Rodriguez, M. T., Antiproliferative effects of mitraphylline, a pentacyclic oxindole alkaloid of Uncaria tomentosa on human glioma and neuroblastoma cell lines, Phytomedicine, 2007. 14(4): p. 280-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296291

914. 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(5): p. 565-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048957

915. Rinner, B., Li, Z. X., 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(11): p. 4519-28., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032400

916. Dreifuss, A. A., Bastos-Pereira, A. L., Fabossi, I. A., Livero, F. A., Stolf, A. M., Alves de Souza, C. E., 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(2): p. e54618., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408945

917. Farias, I., do Carmo Araujo, M., Zimmermann, E. S., Dalmora, S. L., Benedetti, A. L., Alvarez-Silva, M., et.al. Uncaria tomentosa stimulates the proliferation of myeloid progenitor cells, J Ethnopharmacol, 2011. 137(1): p. 856-63., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771655

918. Farias, I. L., Araujo, M. C., Farias, J. G., Rossato, L. V., Elsenbach, L. I., Dalmora, S. L., et.al. Uncaria tomentosa for Reducing Side Effects Caused by Chemotherapy in CRC Patients: Clinical Trial, Evid Based Complement Alternat Med, 2012. 2012: p. 892182., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21869902

919. Santos Araujo Mdo, C., Farias, I. L., Gutierres, J., Dalmora, S. L., Flores, N., Farias, J., et.al. Uncaria tomentosa-Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Clinical Trial, Evid Based Complement Alternat Med, 2012. 2012: p. 676984., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811748

920. de Paula, L. C., Fonseca, F., Perazzo, F., Cruz, F. M., Cubero, D., Trufelli, D. C., et.al. Uncaria tomentosa (cat's claw) improves quality of life in patients with advanced solid tumors, J Altern Complement Med, 2015. 21(1): p. 22-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495394

921. Styczynski, J., Wysocki, M., Alternative medicine remedies might stimulate viability of leukemic cells, Pediatr Blood Cancer, 2006. 46(1): p. 94-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047362

922. Erowele, G. I., Kalejaiye, A. O., Pharmacology and therapeutic uses of cat's claw, Am J Health Syst Pharm, 2009. 66(11): p. 992-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451609

923. Scott, G. N., Elmer, G. W., Update on natural product--drug interactions, Am J Health Syst Pharm, 2002. 59(4): p. 339-47., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11885397

924. Lopez Galera, R. M., Ribera Pascuet, E., Esteban Mur, J. I., Montoro Ronsano, J. B., Juarez Gimenez, J. C., Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir, Eur J Clin Pharmacol, 2008. 64(12): p. 1235-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712519

925. Dalais, F. S., Meliala, A., Wattanapenpaiboon, N., Frydenberg, M., Suter, D. A., Thomson, W. K., 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(3): p. 510-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351581

Konsultationsfassung

926. Demark-Wahnefried, W., Polascik, T. J., George, S. L., Switzer, B. R., Madden, J. F., Ruffin, M. T. th, et.al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. 17(12): p. 3577-87., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064574

927. 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(9): p. 1633-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190822

928. Zittermann, A., [Phytoestrogens], Zentralbl Gynakol, 2003. 125(6): p. 195-201., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556117

929. European Medicines Agency - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Union herbal monograph on Linum usitatissimum L., semen, 2015., https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-linum-usitatissimum-l-semen_en.pdf

930. Melzer, M., Heilpflanzen-Lexikon: Leinsamen, 2017., https://www.apotheken-umschau.de/heilpflanzen/leinsamen

931. Andersson, G., Johansson, G., Attstrom, R., Edwardsson, S., Glantz, P. O., 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(1): p. 12-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626174

932. 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(3): p. 92-105., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761128

933. 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: p. 10-18., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266534

934. Nordstrom, D. C., Honkanen, V. E., Nasu, Y., Antila, E., Friman, C., Konttinen, Y. T., 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(6): p. 231-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7597378

935. Kelley, D. S., Nelson, G. J., Love, J. E., Branch, L. B., Taylor, P. C., Schmidt, P. C., et.al. Dietary alpha-linolenic acid alters tissue fatty acid composition, but not blood lipids, lipoproteins or coagulation status in humans, Lipids, 1993. 28(6): p. 533-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102770

936. Marinetti, Guido V, Disorders of lipid metabolismSpringer Science & Business Media, 2012., https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9564-9

937. Giovannucci, E., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Chute, C. G., et.al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer, J Natl Cancer Inst, 1993. 85(19): p. 1571-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8105097

938. Harvei, S., Bjerve, K. S., Tretli, S., Jellum, E., Robsahm, T. E., 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(4): p. 545-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178806

939. Wu, J., Wilson, K. M., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Giovannucci, E. L., A 24-year prospective study of dietary alpha-linolenic acid and lethal prostate cancer, Int J Cancer, 2018. 142(11): p. 2207-2214., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315549

Konsultationsfassung

940. Yu, H. M., Liu, Y. F., Cheng, Y. F., Hu, L. K., 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(2): p. 219-26., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17870203

941. European Medicines Agency, Assessment report for Rhubarb (Rhei radix), 2008., www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-rhubarb-rhei-radix_en.pdf

942. Fintelmann, V., Weiss, R. F., Lehrbuch PhytotherapieHippokrates Verlag, 2009. 12. Auflage:

943. Cui, X. R., 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(6): p. 1206-15., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949858

944. Jelassi, B., Anchelin, M., Chamouton, J., Cayuela, M. L., Clarysse, L., Li, J., et.al. Anthraquinone emodin inhibits human cancer cell invasiveness by antagonizing P2X7 receptors, Carcinogenesis, 2013. 34(7): p. 1487-96., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524196

945. European Medicines Agency - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Community herbal monograph on rheum palmatum L. and rheum officinale baillon, radix, 2007., https://www.natural1.it/wp-content/uploads/2021/10/rhei_radix.pdf

946. Chang, T. K., Yin, T. C., Su, W. C., Tsai, H. L., Huang, C. W., Chen, Y. C., ... & Wang, J. Y., A pilot study of silymarin as supplementation to reduce toxicities in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus bevacizumabOncology Research, 2021. 28(7-8): p. 801., https://www.techscience.com/or/v28n7-8/48469

947. Elyasi, S., Hosseini, S., Niazi Moghadam, M. R., Aledavood, S. A., 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(11): p. 1879-1885., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555604

948. 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(4): p. OC11-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046020

949. 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(7): p. 1046-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857366

950. Elyasi, S., Shojaee, F. S. R., 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(9): p. 1323-1329., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635153

951. 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(8): p. 485-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786113

952. Erfanian, Safoora Sadat, Ansari, Hourieh, Javanmard, Shaghayegh Haghjooy, Amini, Zahra, Hajigholami, Ali, The hepatorenal protective effects of silymarin in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled trial, 2024. 24(1): p. 329., https://doi.org/10.1186/s12906-024-04627-7

953. Fatemi Shandiz, A., Karimi, G., Dayyani, M., Hosseini, S., & Elyasi, S., Evaluation of oral silymarin formulation efficacy in prevention of doxorubicin induced hepatotoxicity in patients with non-

Konsultationsfassung

metastatic breast cancerJournal of Oncology Pharmacy Practice, 2025. 31(6): p. 965-976., https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10781552241268778

954. Ghazizadeh, Farid, Noroozi, Mehran, Shadara, Parvaneh, Rasouli, Javad, Hejazi, Sasan, New therapy for chemotherapy-induced hepatic failure in leukemia; a randomized double-blind clinical trial study, 2020. 7(2): p. e16 - e16., https://immunopathol.com/Article/ipp-15219

955. Hagag, A. A., Elgamsy, M. A., El-Asy, H. M., Mabrouk, M. M., 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(1) (no pagination):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27648206/

956. Ladas, Elena J., Kroll, David J., Oberlies, Nicholas H., Cheng, Bin, Ndao, Deborah H., Rheingold, Susan R., et.al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)John Wiley & Sons, Ltd, Cancer, 2010. 116(2): p. 506 - 513., https://doi.org/10.1002/cncr.24723

957. Ettehadi, Fariba, Zekavat, Omid Reza, Tavakkoli, Ali, Namjoyan, Foroogh, Sayadi, Mehrab, Vazani, Yasaman, Efficacy of a traditional persian fruit infusion (Naqu Fawakeh) versus silymarin in reducing chemotherapy-induced hepatotoxicity in pediatric ALL: A triple-blind randomized clinical trial, 2025. 21(6): p. 103265., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550830725001569

958. Mohaghegh, Fathollah, Solhi, Hassan, Kazemifar, Amir Mohammad, Silymarin (Milk Thistle) can revoke liver enzyme changes during chemotherapy of breast cancer with Taxanes, 2015. 7(6): p. 650 - 652., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382015300548

959. Mshemish, B. A. R., Al-Khazragy, K. A., AL-Nakaash, M. A. I., & Fatah, W. A., Effect of Silymarin against CAF protocol Hepatotoxicity, 2011/06/01. 9(1): p. 52-62., https://doi.org/10.32947/ajps.v9i1.271

960. (HMPC), Committe on Herbal Medicinal Products, European Union herbal monograph on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructusEuropean Medicines Agency, 2018., https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/milkthistle-fruit-summary-public_en.pdf

961. Gholami, Ali Haji, Ansari, Hourieh, Dadkhah, Adeleh, Effect of Silybum Marianum on Reduction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity with Cisplatin, 2024. 13(1): p. 21., https://journals.lww.com/adbm/fulltext/2024/03280/effect_of_silybum_marianum_on_reduction_of.21.aspx

962. Kawaguchi-Suzuki, M., Frye, R. F., Zhu, H. J., Brinda, B. J., Chavin, K. D., Bernstein, H. J., et.al. The effects of milk thistle (Silybum marianum) on human cytochrome P450 activity, Drug Metab Dispos, 2014. 42(10): p. 1611-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028567

963. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, Assessment report on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructus, 2018., https://www.fitoterapia.net/archivos/201809/wc500255606.pdf?1

964. Jatoi, Aminah, Windschitl, Harold E., Loprinzi, Charles L., Sloan, Jeff A., Dakhil, Shaker R., Mailliard, James A., 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(2): p. 567-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786587/

965. Strasser, Florian, Luftner, Diana, Possinger, Kurt, Ernst, Gernot, Ruhstaller, Thomas, Meissner, Winfried, 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-

Konsultationsfassung

Study-Group, Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(21): p. 3394-3400., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849753/

966. Johnson, Jeremy R., Burnell-Nugent, Mary, Lossignol, Dominique, Ganae-Motan, Elena Doina, Potts, Richard, Fallon, Marie T., 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(2): p. 167-79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19896326/

967. Fallon, Marie T., Albert Lux, Eberhard, McQuade, Robert, Rossetti, Sandro, Sanchez, Raymond, Sun, Wei, 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(3): p. 119-133., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785408/

968. Lichtman, Aron H., Lux, Eberhard Albert, McQuade, Robert, Rossetti, Sandro, Sanchez, Raymond, Sun, Wei, 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(2): p. 179-188.e1., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923526/

969. Portenoy, Russell K., Ganae-Motan, Elena Doina, Allende, Silvia, Yanagihara, Ronald, Shaiova, Lauren, Weinstein, Sharon, 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(5): p. 438-49., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483680/

970. Cote, Mathieu, Trudel, Mathieu, Wang, Changshu, Fortin, Andre, 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(4): p. 317-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26503964/

971. 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(11): p. 1553-1560., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801017/

972. Chow, Ronald, Valdez, Crystal, Chow, Natalie, Zhang, Daniel, Im, James, Sodhi, Emily, 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(5): p. 2095-2103., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916006/

973. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, 2020., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/

974. Duran, Marta, Pérez, Eulàlia, Abanades, Sergio, Vidal, Xavier, Saura, Cristina, Majem, Margarita, 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(5): p. 656-663., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21039759/

975. Tramèr, Martin R, Carroll, Dawn, Campbell, Fiona A, Reynolds, D John M, Moore, R Andrew, McQuay, Henry J, Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review, Bmj, 2001. 323(7303): p. 16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11440936/

976. Meiri, Eyal, Jhangiani, Haresh, Vredenburgh, James J., Barbato, Luigi M., Carter, Frederick J., Yang, Hwa-Ming, et.al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus

Konsultationsfassung

ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting, Current medical research and opinion, 2007. 23(3): p. 533-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355735/

977. Machado Rocha, Francisco C, Stefano, SC, De Cassia Haiek, R, Rosa Oliveira, LMQ, Da Silveira, DX, 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(5): p. 431-443., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625004/

978. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln, 2022., https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/_node.html

979. Bar-Sela, Gil, Cohen, Idan, Campisi-Pinto, Salvatore, Lewitus, Gil M, Oz-Ari, Lanuel, Jehassi, Ayellet, et.al. Cannabis consumption used by cancer patients during immunotherapy correlates with poor clinical outcome, Cancers, 2020. 12(9): p. 2447., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872248/

980. Patel, Rikinkumar S, Gonzalez, Mario D, Ajibawo, Temitope, Baweja, Raman, Cannabis use disorder and increased risk of arrhythmia-related hospitalization in young adults, The American Journal on Addictions, 2021. 30(6): p. 578-584., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432919/

981. Efferth, Thomas, From ancient herb to modern drug: Artemisia annua and artemisinin for cancer therapy, Seminars in cancer biology, 2017. 46: p. 65-83., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254675/

982. Krishna, S., Ganapathi, S., Ster, I. C., Saeed, M. E., Cowan, M., Finlayson, C., et.al. A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer, Ebiomedicine, 2014. 2(1): p. 82-90., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137537/

983. Hejazi, J., Rastmanesh, R., Taleban, F. A., Molana, S. H., 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(1): p. 77-85., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771294

984. Forough-Azam Taleban, Reza Rastmanesh, A Pilot Clinical Trial of Radioprotective Effects of Curcumin Supplementation in Patients with Prostate Cancer, Journal of Cancer Science & Therapy, 2013. 05(10): p. 320-324., https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000222

985. Ryan, J. L., Heckler, C. E., Ling, M., Katz, A., Williams, J. P., Pentland, A. P., et.al. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients, Radiat Res, 2013. 180(1): p. 34-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745991

986. Mansourian, A., Amanlou, M., Shirazian, Sh, 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(3): p. 269-274., https://ijrr.com/browse.php?a_id=1523&sid=1&slc_lang=en

987. Rao, S., Dinkar, C., Vaishnav, L. K., Rao, P., Rai, M. P., 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(3): p. 201-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165896

988. Chaudhari, S. P., Tam, A. Y., Barr, J. A., Curcumin: A Contact Allergen, J Clin Aesthet Dermatol, 2015. 8(11): p. 43-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705440

Konsultationsfassung

989. Parsons, H. A., Baracos, V. E., Hong, D. S., Abbruzzese, J., Bruera, E., Kurzrock, R., The effects of curcumin (diferuloylmethane) on body composition of patients with advanced pancreatic cancer, Oncotarget, 2016. 7(15): p. 20293-304., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934122

990. Dance-Barnes, S. T., Kock, N. D., Moore, J. E., Lin, E. Y., Mosley, L. J., D'Agostino, R. B., Jr., et.al. Lung tumor promotion by curcumin, Carcinogenesis, 2009. 30(6): p. 1016-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359593

991. Afsharmoghadam, N., Haghighatian, Z., Mazdak, H., Mirkheshti, N., Mehrabi Koushki, R., Alavi, S. A., Concentration- Dependent Effects of Curcumin on 5-Fluorouracil Efficacy in Bladder Cancer Cells, Asian Pac J Cancer Prev, 2017. 18(12): p. 3225-3230., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29281876

992. Asai, A., Miyazawa, T., Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma, Life sciences, 2000. 67(23): p. 2785-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11105995/

993. Blumenthal, Goldberg, Brinckmann, Herbal Medicine: Expanded Commission E MonographsThieme Medical Publishers, 2000. p. 534., https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20003018530

994. Brinker, Francis, Herbal Contraindications and Drug Interactions : Plus Herbal Adjuncts With MedicinesEclectic Medical Publications, 1998. p. 604., https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=944789

995. Ferguson, J. E., Orlando, R. A., Curcumin reduces cytotoxicity of 5-Fluorouracil treatment in human breast cancer cells, J Med Food, 2015. 18(4): p. 497-502., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476216

996. Jain, A., Rani, V., Mode of treatment governs curcumin response on doxorubicin-induced toxicity in cardiomyoblasts, Mol Cell Biochem, 2018. 442(1-2): p. 81-96., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929270

997. Jung, K. H., Lee, J. H., Park, J. W., Moon, S. H., Cho, Y. S., Choe, Y. S., et.al. Effects of curcumin on cancer cell mitochondrial function and potential monitoring with (1)(8)F-FDG uptake, Oncol Rep, 2016. 35(2): p. 861-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718769

998. Moiseeva, E. P., Almeida, G. M., Jones, G. D., Manson, M. M., 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(11): p. 3071-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025290

999. Ravindranath, V., Chandrasekhara, N., Absorption and tissue distribution of curcumin in rats, Toxicology, 1980. 16(3): p. 259-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7423534

1000. 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(2): p. 195-200., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482305

1001. Somasundaram, S., Edmund, N. A., Moore, D. T., Small, G. W., Shi, Y. Y., Orlowski, R. Z., Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer, Cancer Res, 2002. 62(13): p. 3868-75., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097302

1002. Yan, Y. D., Kim, D. H., Sung, J. H., Yong, C. S., Choi, H. G., Enhanced oral bioavailability of docetaxel in rats by four consecutive days of pre-treatment with curcumin, Int J Pharm, 2010. 399(1-2): p. 116-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727390

Konsultationsfassung

1003. Zhao, J. Y., 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(5): p. 335-48., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496190

1004. van Die, M. D., Bone, K. M., Williams, S. G., Pirotta, M. V., Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, BJU Int, 2014. 113(5b): p. E119-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053483

1005. Ahmad, I. U., Forman, J. D., Sarkar, F. H., Hillman, G. G., Heath, E., Vaishampayan, U., et.al. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer, Nutr Cancer, 2010. 62(7): p. 996-1000., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924975

1006. Napora, J. K., Short, R. G., Muller, D. C., Carlson, O. D., Odetunde, J. O., 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(1): p. 40-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798386

1007. 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(5): p. 2265-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758646

1008. Vitolins, M. Z., Griffin, L., Tomlinson, W. V., Vuky, J., Adams, P. T., 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(32): p. 4092-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081940

1009. 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(3): p. 373-91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811312

1010. Setchell, K. D., Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones, Am J Clin Nutr, 1998. 68(6 Suppl): p. 1333S-1346S., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848496

1011. Yuan, J. P., Wang, J. H., Liu, X., Metabolism of dietary soy isoflavones to equol by human intestinal microflora--implications for health, Mol Nutr Food Res, 2007. 51(7): p. 765-81., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579894

1012. Atkinson, C., Berman, S., Humbert, O., Lampe, J. W., In vitro incubation of human feces with daidzein and antibiotics suggests interindividual differences in the bacteria responsible for equol production, J Nutr, 2004. 134(3): p. 596-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988453

1013. Hong, K. W., Ko, K. P., Ahn, Y., Kim, C. S., Park, S. J., Park, J. K., et.al. Epidemiological profiles between equol producers and nonproducers: a genomewide association study of the equol-producing phenotype, Genes Nutr, 2012. 7(4): p. 567-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22477055

1014. Kumar, Nagi B., Kang, Loveleen, Pow-Sang, Julio, Xu, Ping, Allen, Kathy, Riccardi, Diane, 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(1): p. 3-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205984/

1015. Lazarevic, B., Boezelijn, G., Diep, L. M., 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(6): p. 889-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714686

Konsultationsfassung

1016. Kumar, N. B., Krischer, J. P., 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(2): p. 163-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001210

1017. Kumar, N. B., Krischer, J. P., 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(2): p. 169-75., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001211

1018. Kumar, N. B., 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(2): p. 141-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042614

1019. deVere White, R. W., Tsodikov, A., Stapp, E. C., Soares, S. E., Fujii, H., Hackman, R. M., 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(8): p. 1036-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21058191

1020. Bosland, M. C., 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(2): p. 170-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839751

1021. Hamilton-Reeves, J. M., Banerjee, S., Banerjee, S. K., Holzbeierlein, J. M., Thrasher, J. B., 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(7): p. e68331., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874588

1022. MacGregor, C. A., Canney, P. A., 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(5): p. 708-14., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763646

1023. 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(6): p. 1213-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798527

1024. Quella, S. K., Loprinzi, C. L., Barton, D. L., Knost, J. A., Sloan, J. A., LaVasseur, B. I., 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(5): p. 1068-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694559

1025. Van Patten, C. L., Olivotto, I. A., Chambers, G. K., Gelmon, K. A., Hislop, T. G., 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(6): p. 1449-55., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896091

1026. Nguyen, M. M., Ahmann, F. R., Nagle, R. B., Hsu, C. H., Tangrea, J. A., Parnes, H. L., 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(2): p. 290-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044694

1027. Henning, S. M., Wang, P., Said, J. W., 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(5): p. 550-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545744

Konsultationsfassung

1028. Kessels, J., Voeten, L., Nelemans, P., Cleutjens, J., Hillen, L. M., Mosterd, K., et.al. Topical Sinecatechins, 10%, Ointment for Superficial Basal Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial, JAMA Dermatol, 2017. 153(10): p. 1061-1063., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28793140

1029. Stendell-Hollis, N. R., Thomson, C. A., Thompson, P. A., Bea, J. W., Cussler, E. C., Hakim, I. A., Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: a pilot study in overweight breast cancer survivors, J Hum Nutr Diet, 2010. 23(6): p. 590-600., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807303

1030. Lian, Sb, Xu, Y, Goh, Sl, Aw, Fc, 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(1): p. 3-12., https://doi.org/10.1177/201010581402300102

1031. Emami, Hamid, Nikoobin, Farzaneh, Roayaei, Mahnaz, Ziya, Hamid Reza, 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(5): p. 445-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097628/

1032. Crew, K. D., Brown, P., Greenlee, H., Bevers, T. B., 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(9): p. 1144-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22827973

1033. Bedrood, Z., Rameshrad, M., Hosseinzadeh, H., Toxicological effects of Camellia sinensis (green tea): A review, Phytother Res, 2018. 32(7): p. 1163-1180., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29575316

1034. Sarma, D. N., Barrett, M. L., Chavez, M. L., Gardiner, P., Ko, R., Mahady, G. B., et.al. Safety of green tea extracts : a systematic review by the US Pharmacopeia, Drug Saf, 2008. 31(6): p. 469-84., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484782

1035. Fritz, H., Seely, D., Kennedy, D. A., Fernandes, R., Cooley, K., Fergusson, D., Green tea and lung cancer: a systematic review, Integr Cancer Ther, 2013. 12(1): p. 7-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532034

1036. Ansari, M. S., Gupta, N. P., A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer, BJU Int, 2003. 92(4): p. 375-8; discussion 378., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930422

1037. Chan, J. M., Weinberg, V., Magbanua, M. J., 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(1): p. 141-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103921

1038. Kucuk, O., Sarkar, F. H., Sakr, W., Djuric, Z., Pollak, M. N., 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(8): p. 861-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489752/

1039. Kumar, N. B., 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: p. 1-14., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354574

Konsultationsfassung

1040. Mahmoodnia, L., Mohammadi, K., Masumi, R., Ameliorative effect of lycopene effect on cisplatin-induced nephropathy in patient, J Nephropathol, 2017. 6(3): p. 144-149., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975094

1041. Paur, I., Lilleby, W., Bohn, S. K., Hulander, E., Klein, W., Vlatkovic, L., et.al. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA, Clin Nutr, 2017. 36(3): p. 672-679., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27406859

1042. Puri, T., Goyal, S., Julka, P. K., Nair, O., Sharma, D. N., Rath, G. K., Lycopene in treatment of high-grade gliomas: a pilot study, Neurol India, 2010. 58(1): p. 20-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228458

1043. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. Langversion 5.0: p. AWMF Register-nummer: 043/022OL., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom

1044. Datta, M., Taylor, M. L., Frizzell, B., Dietary and serum lycopene levels in prostate cancer patients undergoing intensity-modulated radiation therapy, J Med Food, 2013. 16(12): p. 1131-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180552

1045. Grainger, E. M., Schwartz, S. J., Wang, S., Unlu, N. Z., Boileau, T. W., Ferketich, A. K., et.al. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen, Nutr Cancer, 2008. 60(2): p. 145-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444145

1046. Van Breemen, R. B., Sharifi, R., Viana, M., Bowen, P. E., Stacewicz-Sapuntzakis, M., Antioxidant effects of lycopene in men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trialPharmaceutical Biology Oral Session Abstracts, 2012. 50(5): p. 611-673., https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/13880209.2012.658722

1047. Jatoi, A., Burch, P., Hillman, D., Vanyo, J. M., 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(2): p. 289-94., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320666

1048. 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(12): p. 2091-2096., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28069089

1049. Borel, P., Desmarchelier, C., Nowicki, M., Bott, R., Lycopene bioavailability is associated with a combination of genetic variants, Free Radic Biol Med, 2015. 83: p. 238-44., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772008

1050. van Gils, Carla H., Bostick, Roberd M., Stern, Mariana C., Taylor, Jack A., 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(11): p. 1279-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433703/

1051. Howells, L. M., Berry, D. P., Elliott, P. J., Jacobson, E. W., 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(9): p. 1419-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680702

Konsultationsfassung

1052. Capodice, Jillian L., Katz, Aaron E., Anticancer Supplements and Botanicals to Prevent and Treat Cancer: Does Any Clinical Evidence Exist?, Seminars in Preventive and Alternative Medicine, 2006. 2(1): p. 22-35., https://doi.org/10.1016/j.spre.2005.12.001

1053. Chirtes, F., Albu, S., Prevention and restoration of hearing loss associated with the use of cisplatin, Biomed Res Int, 2014. 2014: p. 925485., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140325

1054. Farzaei, Mohammad Hosein, Bahramsoltani, Roodabeh, Rahimi, Roja, Phytochemicals as Adjunctive with Conventional Anticancer Therapies, Current pharmaceutical design, 2016. 22(27): p. 4201-18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27262332/

1055. Garg, T., Yadav, V. K., Effects of resveratrol as an anticancer agent - A systematic review, International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2014. 5(4): p. P534-P542., https://ijpbs.net/index.php/journal/article/view/3690

1056. Pericleous, M., Mandair, D., Caplin, M. E., Diet and supplements and their impact on colorectal cancer, J Gastrointest Oncol, 2013. 4(4): p. 409-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294513

1057. Vang, O., Ahmad, N., Baile, C. A., Baur, J. A., 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(6): p. e19881., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21698226

1058. 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(7): p. 449-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528005

1059. Almeida, L., Vaz-da-Silva, M., Falcao, A., Soares, E., Costa, R., Loureiro, A. I., 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(S1): p. S7-15., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194969

1060. Wong, R. H., Howe, P. R., Buckley, J. D., Coates, A. M., Kunz, I., Berry, N. M., Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure, Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011. 21(11): p. 851-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674311

1061. Elliott, PJ, Walpole, S, Morelli, L, Lambert, PD, Lunsmann, W, Westphal, CH, et.al. Resveratrol/SRT-501, Drugs Fut, 2009. 34(4): p. 291., https://doi.org/10.1358/dof.2009.034.04.1360696

1062. Patel, K. R., Brown, V. A., Jones, D. J., Britton, R. G., Hemingway, D., Miller, A. S., et.al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients, Cancer Res, 2010. 70(19): p. 7392-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841478

1063. Pawar, K., Pawar, S. P., Patel, V. A., Patel, H. V., Promotion of global health through oral immunotherapy using edible vaccines, Pharmaceutical Reviews, 2010. 8(1):

1064. Borrelli, E., Valutazione della qualita` di vita in pazienti affette da adenocarcinoma mammario sottoposte a terapia con Viscum album, La medicina biologica, 1999. 17: p. 27-30., https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01446325/full

1065. Gutsch, J. B. H., Scholz, G., Denck, H., Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelter Kontrolle., Dtsch Zschr Onkol, 1988. 20: p. 94-100.

1066. Lange, O. S. G., Gutsch, J., Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemo/Radiotherapie mit Helixor., 1988.

Konsultationsfassung

1067. M., Schwiersch, R., Schröck, Der Einfluß einer Misteltherapie auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen., 1999.

Konsultationsfassung