publiziert bei: AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Leitlinienprogramm Onkologie

Konsultationsfassung Evidenztabellen S3-Leitlinie

Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen

Version 1.0 – Juli 2021
AWMF-Registernummer: 032/055OL

Evidenztabellen

DKG KREBSGESELLSCHAFT
Deutsche Krebshilfe HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.
AWMF

Inhaltsverzeichnis

1.Informationen zu den Evidenztabellen 4

1.1. Autoren 4

1.2. Herausgeber 4

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie 4

1.4. Finanzierung der Leitlinie 4

1.5. Kontakt 5

1.6. Zitierweise 5

1.7. Hinweise zur Sprache und Bezeichnung 5

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie 5

1.9. Schema der Evidenzklassifikation 6

2.Evidenztabellen 8

2.1. Medizinische Systeme 8

2.1.1.Akupressur 8

1.Mundtrockenheit 8

2.1.2.Akupunktur 35

2.Mundtrockenheit 35

2.1.3.Anthroposophische Medizin 118

2.1.4.Homöopathie 160

2.1.5.Klassiche Naturheilverfahren 181

Abkürzungsverzeichnis: Medizinische Systeme 190

2.2. Mind-Body-Verfahren 192

2.2.1.Meditation 192

2.2.2.Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR) 204

2.2.3.Multimodale Verfahren 236

2.2.4.Tai Chi und Chiqong 247

2.2.5.Yoga 254

Abkürzungsverzeichnis: Mind-Body-Verfahren 290

2.3. Manipulative Körpertherapien 291

2.3.1.Bioenergiefeldtherapien 291
2.3.2.Chiro-/Osteopathie/Cranio-Sacral 361
2.3.3.Hyperthermie 363
2.3.4.Reflextherapie 379
2.3.5.Schwedische Massage 417
2.3.6.Shiatsu und Tuina 500
2.3.7.Sport/Bewegung 514
Abkürzungsverzeichnis: Medizinische Systeme 528

2.4. Biologische Therapien I 530
2.4.1.Carnitin 530
2.4.2.Folsäure 568
2.4.3.Ketogene Diäten 578
2.4.4.Selen 587
2.4.5.Vitamin A 621
2.4.6.Vitamin B1 642
2.4.7.Vitamin B6 643
2.4.8.Vitamin B12 659
2.4.9.Vitamin B17 665
2.4.10. Vitamin C 665
2.4.11. Vitamin D 672
2.4.12. Vitamin E 711
2.4.13. Vitaminkombinationen 757
2.4.14. Zink 771
Abkürzungsverzeichnis: Biologische Therapien I 820

2.5. Biologische Therapien II 821
2.5.1.Enzyme 821
2.5.2.Phytotherapeutika 872
Abkürzungsverzeichnis: Biologische Therapien II 1036

2.6. Sekundäre Pflanzenstoffe 1038
2.6.1.Curcumin 1038
2.6.2.Epigallocatechingallat (EGCG) 1049
2.6.3.Isoflavone 1071
2.6.4.Lycopin 1096
2.6.5.Resveratol 1111
Abkürzungsverzeichnis: Sekundäre Pflanzenstoffe 1114

1. Informationen zu den Evidenztabellen

1.1. Autoren

Prof. Dr. med. Jutta Hübner; Maren Freuding, M.Sc.; Dipl. psych. Sabine Kutschan; Jennifer Dörfler, M.Sc.

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

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

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO

1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

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

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

1.6. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Evidenztabellen 1.0, 2021, AWMF Registernummer: 032/055OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/

1.7. Hinweise zur Sprache und Bezeichnung

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

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

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

- AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)
- Leitlinienprogramm Onkologie https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.9. Schema der Evidenzklassifikation

Zur ersten Klassifikation des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien wurde in dieser Leitlinie das in der **Tabelle 1** aufgeführte Instrument des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet.

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

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

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

2. Evidenztabellen

2.1. Medizinische Systeme

2.1.1. Akupressur

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Duong (2017): 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. [1] Ref ID: 897 Eingeschlossene Primärstudien:	MA Suchzeitraum: bis Mai 2017 Datenbanken: MEDLINE, MEDLINE in process, EMBASE, Central, CINAHL, PsychINFO Einschluss-kriterien: RCTs zu Mind-Body-	RCTs Mamma-Karzinom, Lungen-Karzinom und eine Stichprobe mit verschiedenen Karzinoms (Stadium I bis IV) während und nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet)	Manuelle Körper-akupressur + UC Länge der Interventionen: 2-22 Wochen Median: 6 Kontrollgruppen: Sham-Akupressur (an Sham-Aku-punkturpunkten), UC	Primärer Endpunkt: 1. Fatigue	Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie: 1. Fatigue → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=158; SMD=-0.82 [-1.1, -0.50] (p<0.05) → Akupressur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=65; I^2=65%; SMD=-0.96 [-1.88, -0.03] (p<0.05)*	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Primär-studien: nicht berichtet Review: Pediatric Oncology Group of Ontario (Kanada) Laut Angabe	Primär-studien: detailliertes RoB nicht berichtet Review: AMSTAR: 6 *Gekennzeich-neter Effekt-schätzer wurde mittels Random Effects Model neu kalkuliert, da Original-	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Molassiotis (2007a), Tang (2014), Zick (2016)	Therapien, Erwachsene mit Krebsdiagnose nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation Anzahl RCTs: 55 Subsample Akupressur: 3 Patienten: N=4975 Subsample Akupressur: N=223	Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: nicht berichtet					n kein COI	analyse Akupunktur und Akupressur-studien mischte 1 RCT wurde ausgeschlossen: Gründe: – Bastani (2015) untersucht keine erwachsenen Krebspatienten	

Duong (2017): Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob nicht-körperliche Aktivitäten durch Geist und Körper die Schwere der Müdigkeit bei Patienten mit Krebs oder Empfängern von Stammzelltransplantationen (HSCT) im Vergleich zu Kontrollinterventionen verringern. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden 55 Studien eingeschlossen, in denen nicht-körperliche Aktivitäten von Geist und Körper mit Kontrollinterventionen zur Behandlung von Müdigkeit bei Krebs- und HSCT-Patienten verglichen wurden. 3 Studien untersuchten Akupressur über einen Zeitraum von 2-22 Wochen, im Vergleich zu Scheinakupressur. Es wurden bedeutsame Gruppenunterschiede zugunsten der Akupressur-Gruppe im Hinblick auf Müdigkeit gefunden. Akupressur kann möglicherweise den Schweregrad der Müdigkeit bei Patienten mit Krebs und HSCT-Empfängern verringern. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
He (2019): Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain. A Systematic Review and Meta-Analysis. Jama Oncol. [2] Ref-ID: 889 Eingeschlossene Primärstudien: Alimi (2003), Chen (2013), Crew (2010), Hershman (2018), Kim (2018), Ruela (2018), Mao (2014), Pfister (2010)	MA Suchzeitraum: bis März 2018 Datenbanken: PubMed, Embase, CINAHL, Chinese Biomedical Literature Database, VIP Database for Chinese Technical Periodicals, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Einschlusskriterien: RCTs, Erwachsene mit Patienten mit Krebsdiagnose Anzahl RCTs: 8 Patienten: N=456	RCTs Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen post Operation sowie nach Chemo-/ Radiotherapie und in palliativer Situation zumeist mit erhöhten Baseline-Schmerzen Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: USA, Korea, Brasilien, Frankreich, China	Manuelle Körperakupunktur, Elektroakupunktur und Ohrakupunktur + UC Länge der Interventionen: Nicht berichtet Kontrollgruppen: UC/Warteliste, Sham-Akupunktur (nicht näher berichtet)	**Primärer Endpunkt:** 1. Schmerz **Sekundäre Endpunkte:** 2. Analgetikaverbrauch (Opioide) 3. Sicherheit	**Post Operation/nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie/in palliativer Situation:** <u>1. Schmerz:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=255, I^2=nicht berichtet, MD=-1.63 [-2.14/-1.13] (p<0.051) → Akupunktur versus Sham: Post Intervention: 7 RCTs, N=398, I^2=81%, MD=-1.38 [-2.13/-0.64] (p<0.05) Subgruppenanalysen: → Manuelle Akupunktur versus Sham: Post Intervention: 3 RCTs, N=220, I^2= nicht berichtet, MD=-0.88 [-1.75/-0.01] (p<0.05) → Elektroakupunktur versus Sham: Post Intervention: 2 RCTs, N=104, I^2= nicht berichtet, MD=-0.84	Lediglich UEs, die keine medizinischen Intervention benötigten	**Primärstudien:** Funding berichtet im supplementary Material **Review:** Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine + Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province + Guangdong Provincial Academy of Chinese Medical Sciences + RMIT University through	**Primärstudien:** Beide Metaanalysen wiesen moderate Qualität der Evidenz (nach GRADE) auf, detailliertes Risk of Bias Assessment in den supplementary Material **Review:** AMSTAR: 9 Zu Endpunkt 1 und 2: 9 RCTs ausgeschlossen: Gründe: – Bao (2013), Crew (2007) und Oh (2013) berichteten keine ausreichenden Daten für die Metaanalyse	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					[-2.43/0.75] (p≥0.05) → Ohrakupunktur versus Sham: Post Intervention: 2 RCTs, N=74, I^2= nicht berichtet, MD=-2.98 [-5.37/-0.59] (p<0.05)		the China-Australia International Research Centre for Chinese Medicine (China) + National Cancer Institute (USA) COI mit oben genannten Organisationen, darüber hinaus kein COI	– Jiang (2011), Guo (2015), Shen (2016), Wang (2015), Wang (2017) und Zhu (2013) sind auf Chinesisch publiziert Weitere Subgruppenanalysen zu unterschiedlichen Schmerzarten werden nicht aufgenommen, da nicht nachvollziehbar, welche der RCTs (engl./chin.) in die jeweiligen Analyse eingeschlossen wurden	

He (2019): Die Forschung zu Akupunktur und Akupressur und deren Anwendung bei Krebsschmerzen hat zugenommen, aber die Ergebnisse sind inkonsistent. Ziel dieser Studie war die Bewertung der bestehenden randomisierten klinischen Studien (RCTs) im Hinblick auf den Zusammenhang von Akupunktur und Akupressur mit der Verringerung von Krebsschmerzen. Drei englischsprachige Datenbanken und vier biomedizinische Datenbanken in chinesischer Sprache wurden systematisch nach RCTs durchsucht.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Randomisierte klinische Studien, in denen Akupunktur und Akupressur mit einer Scheinkontrolle, einer analgetischen Therapie oder der üblichen Behandlung von Krebsschmerzen verglichen wurden, wurden eingeschlossen. Das primäre Ergebnis war die Schmerzintensität, gemessen anhand von Selbstbewertungsfragebögen. Insgesamt 17 RCTs (mit 1111 Patienten) wurden in die systematische Überprüfung einbezogen, und Daten von 14 RCTs (mit 920 Patienten) wurden in die Metaanalyse einbezogen. Sieben scheinkontrollierte RCTs (35%) zeichneten sich durch ihre hohe Qualität aus, bei der ein geringes Verzerrungspotenzial für alle Kriterien festgestellt wurde, und zeigten, dass echte (im Vergleich zu Schein) Akupunktur mit einer verringerten Schmerzintensität (mittlerer Unterschied) verbunden war. Eine günstige Assoziation wurde auch beobachtet, wenn Akupunktur und Akupressur mit einer analgetischen Therapie in 6 RCTs zur Verringerung der Schmerzintensität und in 2 RCTs zur Verringerung der Opioiddosis kombiniert wurden. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des implementierten Studiendesigns, der zugrundeliegenden Patientenstichproben oder auch der Studiendurchführung erheblich, sodass die Qualität der Studie als moderat einzustufen ist. Diese systematische Überprüfung und Metaanalyse ergab, dass Akupunktur bedeutsam mit reduzierten Krebsschmerzen und vermindertem Einsatz von Analgetika assoziiert war, obwohl das Evidenzniveau moderat war. Dieser Befund legt nahe, dass strengere Studien erforderlich sind, um den Zusammenhang von Akupunktur und Akupressur mit bestimmten Arten von Krebsschmerzen zu identifizieren und solche Beweise in die klinische Versorgung zu integrieren, um den Opioidkonsum zu reduzieren.									
Liu (2017): Effectiveness of Acupuncture for Early Recovery of Bowel Function in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. [3] Ref-ID: 892 Eingeschlossene Primärstudien: Chao (2013) Hsiung (2015)	MA Suchzeitraum: bis Januar 2017 PubMed, EMBASE, Central, VIP database for Chinese Technical Periodicals, China National Knowledge Infrastructure database, Wanfang database Einschlusskriterien:	RCTs Kolorektal-Karzinom und Magen-Karzinom post Operation Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: Taiwan	Manuelle Körperakupressur + UC Länge der Interventionen: 3-5 Tage Kontrollgruppen: Sham-Akupressur (an Sham-Akupunkturpunkten), UC	**Endpunkte:** 1. Zeit erster Flatus 2. Zeit erster Stuhlgang	**Post Operation:** <u>1. Zeit erster Flatus</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=54, SMD=-0.79 [-1.31/-0.26] (p<0.05) → Akupressur versus SHAM: Post Intervention: 1 RCT, N=60, SMD=-0.58 [-1.12/-0.03] (p<0.05) <u>2. Zeit erster Stuhlgang</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=54, SMD=-0.26 [-1.80/0.28] (p≥0.05)	RCTs berichten UEs nicht systematisch Keine SUEs in RCT berichtet	**Primärstudien:** nicht berichtet **Review:** State Administration of Traditional Chinese Medicine + International S&T Cooperation Program	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 0 PB: 0 DB: 2 AB: 2 RB: 2 OB: 0 **Review:** AMSTAR: 8	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
	RCTs zu Akupunktur, Erwachsene mit Krebsdiagnose post Operation Anzahl RCTs: 10 Subsample Akupressur: 2 Patienten: N=776 Subsample Akupressur: N=114				→ Akupressur versus SHAM: Post Intervention: 1 RCT, N=60, SMD=-0.31 [-1.81/0.20] (p≥0.05)		Office of China Laut Angaben kein COI		

Liu (2017): Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von Akupunktur-Therapie zu untersuchen, um die Dauer des postoperativen Ileus (Darmverschluss nach Operation) zu verkürzen und die Darmfunktion bei Krebspatienten zu verbessern. Es wurde eine systematische Suche in elektronischen Datenbanken nach Studien durchgeführt, die Akupunktur und Akupressur hinsichtlich postoperativem Darmverschluss und der Darmfunktion bei Krebspatienten untersuchten. 10 Studien mit 776 Krebspatienten wurden eingeschlossen, wovon 2 Akupressur untersuchten. Im Vergleich zu Kontrollgruppen (keine Akupunktur oder Scheinakupunktur) war Akupressur mit einer kürzeren Zeit bis zum ersten Flatus verbunden. Es bestand jedoch eine geringe Evidenzqualität. Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Weitere fundierte Beweise sind erforderlich.

Miao (2017): Effects of acupressure on chemotherapy-induced nausea and vomiting – a systematic review with	MA Suchzeitraum: bis Februar 2016 Datenbanken: PubMed,	RCTs Mamma-Karzinom, Ovarial-Karzinom, Lungen-Karzinom, Hämatologisches Karzinom, Kolorektal-Karzinom	Manuelle Körperakupressur und Akupressur via Sea-Band + UC (Antiemetika)	**Endpunkte:** 1. Akute Übelkeit (Intensität)	**Während Chemotherapie:** <u>1. Akute Übelkeit (Intensität)</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention:	Keine SUEs berichtet, milde UEs berichtet, die sich gegenüber Sham-Akupressur/	**Primärstudien:** nicht berichtet **Review:**	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 7 PB: 6 DB: 7 AB: 9 RB: 10	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
meta-analyses and trial sequential **analysis of randomized controlled trials. Int J Nurs Stud. [4]** Ref-ID: 899 Eingeschlossene Primärstudien: Dibble (2007), Kaur (2005), Molassiotis (2007b), Molassiotis (2013/ 2014), Noga (2002), Rescoe (2002), Rescoe (2003), Rescoe (2005), Suh (2012), Treish (2003)	CENTRAL, Web of Science, EMBASE, Science Direct, CINAHL, CBM, CNKI, Wan Fang, Database for Chinese Technical Periodicals (VIP) Einschlusskriterien: RCTs zu Akupressur, Erwachsene mit Krebsdiagnose nach Chemotherapie Anzahl RCTs: 10 Patienten: N=1449	und Stichproben mit gemischten Karzinoms während Chemotherapie Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: USA, Großbritannien, Korea, Indien	Länge der Interventionen: vor und während Chemotherapie und 1-7 Tage bzw. solange wie Symptome bestehen Kontrollgruppen: Sham-Akupressur (nicht näher berichtet), UC (Antiemetika)	2. Akute Übelkeit (Inzidenz) 3. Akutes Erbrechen (Häufigkeit) 4. Verzögerte Übelkeit (Intensität) 5. Verzögerte Übelkeit (Inzidenz) 6. Verzögertes Erbrechen (Häufigkeit)	4 RCTs, N=770; I^2=0%; SMD=-0.15 [-0.30, 0.00] (p=0.05)* → Akupressur versus SHAM: Post Intervention: 3 RCTs, N=171; I^2=0%; SMD=-0.32 [-0.64, -0.01] (p<0.05)* <u>2. Akute Übelkeit (Inzidenz)</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=697; RR=0.95 [0.71, 1.26] (p≥0.05) → Akupressur versus SHAM: Post Intervention: 4 RCTs, N=53; I^2=0%; RR=1.02 [0.66, 1.56] (p≥0.05) * <u>3. Akutes Erbrechen (Häufigkeit)</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N=76; I^2=0%; SMD=-0.20 [-0.65, 0.25] (p≥0.05)*	einem Sham-Band nicht unterscheiden	Practice Innovative Project of Universities in Jiangsu Province, (China) Laut Angaben kein COI	OB: 9 **Review:** AMSTAR: 6 *Gekennzeichnete Effektschätzer wurden mittels Random Effects Models neu kalkuliert, wenn die Heterogenität höher als 50% lag, ansonsten wurden Fixed-Effects-Models genutzt, da Originalanalyse nicht getrennt für Kontrollgruppen UC und SHAM gerechnet hat 2 RCTs wurden ausgeschlossen: Gründe:	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					4. Verzögerte Übelkeit (Intensität) → Akupressur + UC versus UC: 1ff Tages-Follow-up: 4 RCTs, N=791; I^2=76%; SMD=-0.48 [-1.06, 0.10] (p≥0.05)* → Akupressur versus SHAM: 1ff Tages-Follow-up: 3 RCTs, N=171; I^2=11%; SMD=-0.20 [-0.51, 0.12] (p≥0.05)* 5. Verzögerte Übelkeit (Inzidenz) → Akupressur versus SHAM: 1ff Tages-Follow-up: 1 RCT, N=328; RR=0.85 [0.42, 1.74] (p≥0.05) 6. Verzögertes Erbrechen (Häufigkeit) → Akupressur + UC versus UC: 1ff Tages-Follow-up: 3 RCTs, N=765; I^2=29;			– Min (2015) und Wu (2012) sind auf Chinesisch publiziert	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					SMD=-0.07 [-0.21, 0.08] (p≥0.05)* → Akupressur versus SHAM: 1ff Tages-Follow-up: 1 RCT, N=37; SMD=-0.51 [-1.16, 0.15] (p≥0.05)*				

Miao (2017): Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Akupressur bei durch Chemotherapie verursachter Übelkeit und Erbrechen zu untersuchen. Verschiedene Datenbanken wurden systematisch nach bestehender Literatur durchsucht. Zwölf Studien mit 1419 Patienten wurden eingeschlossen. Nur drei Studien wurden als qualitativ hochwertig bewertet, eine Studie als mäßig und acht Studien als schlecht. Zwei waren auf Chinesisch publiziert, weshalb sie an dieser Stelle ausgeschlossen wurden. Es wurde Manuelle Körperakupressur und Akupressur via Sea-Band vor und während der Chemotherapie und 1-7 Tage bzw. solange wie Symptome bestanden mit Schein-Akupressur oder Standardversorgung verglichen. Die Metaanalyse zeigte, dass Akupressur die Schwere der akuten Übelkeit im Vergleich zur Scheingruppe verringerte, nicht jedoch im Vergleich zur Standardversorgung. Es gab jedoch keinen positiven Effekt auf die Häufigkeit und Schwere des Erbrechens. Besser konzipierte klinische Studien mit größeren Stichproben sind erforderlich, um die Wirkung von Akupressur auf Übelkeit und Erbrechen durch Chemotherapie weiter zu untersuchen.

Einzelstudien

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Beikmoradi (2015): Acupressure and anxiety in cancer patients. Iran Red Crescent Med J. [5] Ref-ID: 931	RCT prospektiv,	Hospitalisierte Stichprobe mit verschiedenen Krebsdiagnosen (Stadium II – IV:	Arm A: N=27	**Primäre Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (STAI-S)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** 1. Ängstlichkeit	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Hamadan University of Medical Sciences (Iran)	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: low AB: low RB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	mono-zentrisch, Patienten verblindet, 3 Arme Eingeschlossen: N=90 Ausgewertet: N=85 Land: Iran 2013-2013	50.5% Fernmetas-tasen) nach Abschluss der Chemo-/Radio-therapie Geschlecht: 45.9% weiblich Alter: Mittelwert: 49	Manuelle Körper und Ohraku-pressur 10 Tage, 1x täglich + UC Arm B: N=28 Sham-Akupres-sur an Sham-Akupunktur-punkten + UC Arm C: N=30 UC	2. Fatigue (BFI)	→ Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur ($p<0.05$) → Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$)		COI nicht berichtet	OB: high Endpunkt 2 registriert, aber nicht in der Publikation berichtet	

Beikmoradi (2015): Angst hat negative Auswirkungen auf die geistige und körperliche Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und sogar auf die Behandlung von Krebspatienten. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen von Akupressur auf die Angst bei Krebspatienten zu untersuchen. Eine Studie wurde an 85 Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen durchgeführt, die nach dem Zufallsprinzip einer von 3 Gruppen zugeordnet wurden: einer Akupressurgruppe (n = 27), Schein-Akupressurgruppe (n = 28) oder einer Kontrollgruppe (n = 30). Die Angst der Patienten in den Versuchs-, Schein- und Kontrollgruppen wurde mit Selbstbewertungsfragebögen gemessen. Dann wurde in der Versuchsgruppe eine echte Akupressur und in der Scheingruppe eine Schein Akupressur an nicht-Akupunkturpunkten durchgeführt, und die Kontrollgruppe wurde nur routinemäßig versorgt. Die Angst der Patienten wurde ebenfalls 5 und 10 Tage nach der Intervention beurteilt. Akupressur hatte einen bedeutsamen Einfluss auf die Angst in der Versuchsgruppe 5 und 10 Tage nach der Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe, nicht jedoch im Vergleich zur Scheingruppe. Die methodische Qualität, sowie die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Genc (2013): The efficiency of the acupressure in prevention of the chemotherapy-induced nausea and vomiting. Support Care Cancer. [6] Ref-ID: 932	RCT prospektiv, mono-zentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=120 Ausgewertet: N=120 Land: Türkei 2010-2011	Stichprobe mit verschiedenen Krebsdiagnosen während Chemotherapie Geschlecht: 49.2% weiblich Alter: Mittelwert: 54.1	Arm A: N=69 Körperakupres-sur via Sea-Band während Chemo-therapie, 5 Tage + UC (Antiemetika) Arm B: N=53 Sham-Akupres-sur via Sham-Band (nicht näher berichtet) 5 Tage + UC (Antiemetika)	**Endpunkte:** 1. Übelkeit und Erbrechen (INVR) 2. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G)	**Während Chemo-therapie (Prävention):** <u>1. Übelkeit und Erbrechen</u> → Akupressur versus Sham: 1-5 Tages Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>2. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u> → Akupressur versus Sham: Post Intervention keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Istanbul Universit y, Research Fund (Türkei) Laut Angaben kein COI.	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: unclear RB: unclear OB: low Kein primärer Zielparameter definiert.	2b

Genc (2013): Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von Akupressur bei der Prävention der durch Chemotherapie verursachten Übelkeit und des Erbrechen (CINV). 120 Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen wurden nach dem Zufallsprinzip einer Körperakupressur via Sea-Beand oder einer Schein-Akupressurgruppe zugeteilt. Übelkeit, Erbrechen und Lebensqualität wurden bei der Datenerfassung erhoben. Hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen waren die Erfahrungen der Patienten in den Gruppen identisch, und 5 Tage nach der Behandlung wurden ähnliche Veränderungen beobachtet. Es wurde festgestellt, dass statistisch kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Es wurde festgestellt, dass das Akupressur-Armband kein wirksamer Ansatz zur Vorbeugung von CINV war. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hsiung (2015): Acupressure improves the postoperative comfort of gastric cancer patients: A randomised controlled trial. Complement Ther Med. [7] Ref-ID: 933	RCT prospektiv, mono-zentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=60 Ausgewertet: N=54 Land: Taiwan Zeitraum nicht berichtet	Magen-Karzinom post Gastrektomie Geschlecht: 25.9% weiblich Alter: Mittelwert: 62.4	Arm A: N=26 Manuelle Kör-perakupressur nach Operation, 3 Tage + UC Arm B: N=28 UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Postoperativer Schmerz (NRS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Zeit erster Flatus 3. Zeit erster Stuhlgang 4. Übelkeit und Erbrechen (INVR)	**Post Operation:** <u>1. Postoperativer Schmerz</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur (p=0.03) <u>4. Übelkeit und Erbrechen</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Keine Angaben zur Finan-zierung. Laut Angaben kein COI.	Risk of Bias SB: low PB: high DB: unclear AB: low RB: low OB: low Endpunkte 2 und 3 bereits in Liu (2017) [3] eingeschlossen	1b

Hsiung (2015): In dieser Pilotstudie wurde untersucht, ob Akupressur den postoperativen Schmerz von Magenkrebspatienten nach einer subtotalen Gastrektomie beeinflusst. 60 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer Kontrollgruppe zugeordnet, die postoperativ Standardversorgung erhielt, oder der Versuchsgruppe, die an drei aufeinander folgenden Tagen nach der Operation zusätzlich Akupressur erhielt. Nach der Intervention wurden bedeutsame Unterschiede bei den postoperativen Schmerzen und der Zeit des ersten Flatus zugunsten der Akupressur festgestellt. Hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Akupressur kann den postoperativen Schmerz möglicherweise verbessern, indem es Schmerzen lindert und die Darmaktivität verbessert. Es sind jedoch zusätzliche Untersuchungen erforderlich, um herauszufinden, wie Akupressur die postoperativen Ergebnisse verbessern kann.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Khanghah (2019): Effects of Acupressure on Fatigue in Patients with Cancer Who Underwent Chemotherapy. J Acupunct Meridian Stud. [8] Ref-ID: 934	RCT prospektiv, mono-zentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=90 Ausgewertet: N=90 Land: Iran 2015-2016	Hospitalisierte Stichprobe mit verschiedenen Krebsdiagnosen (Stadium II oder höher) während der Chemo-/Radiotherapie Geschlecht: 41.1% weiblich Alter: Mittelwert: 52.1	Arm A: N=30 Manuelle Kör-perakupressur zu Beginn und Ende der Chemo-therapie-Session + UC Arm B: N=30 Manuelle Sham-akupressur an Sham-Akupunk-turpunkten (1.5 cm neben den verum-Punkten) + UC Arm C: N=30 UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (VAS)	**Während Chemo-therapie:** <u>1. Fatigue</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur (p=0.028) → Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Keine Angaben zur Finan-zierung. Laut Angaben kein COI.	Risk of Bias SB: high PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: low	2b

Khanghah (2019): Müdigkeit ist das häufigste Symptom bei Krebspatienten. Trotz hoher klinisch bedeutsamer und anhaltender krebsbedingter Müdigkeit stehen derzeit nur wenige Behandlungen zur Verfügung. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der Akupressur bei Müdigkeit bei Krebspatienten zu untersuchen, die sich einer Chemotherapie unterzogen hatten. Neunzig Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen wurden ausgewählt, und nach dem Zufallsprinzip einer Akupressur-Gruppe, einer Scheinakupressur-Gruppe und einer Standardversorgung zugeteilt. Der Ermüdungsgrad der Teilnehmer in den drei Gruppen wurde zu drei Zeitpunkten vor, während und nach der Chemotherapie erfasst. Die Ergebnisse zeigten, dass die Müdigkeit nach der Chemotherapie in der Akupressurgruppe bedeutsam niedriger war als in der Kontrollgruppe, nicht jedoch im Vergleich zur Scheinakupressur. Die Studienberichterstattung ist jedoch teilweise nicht detailliert genug, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kong (2018): Auricular point acupressure improved nausea, vomiting, diarrhea and nutritional status in gastric cancer patients receiving oral s-1 therapy. Int J Clin Exp Med. [9] Ref-ID: 935	RCT prospektiv, mono-zentrisch, Patienten verblindet, 2 Arme Eingeschlossen: N=110 Ausgewertet: N=95 Land: China Zeitraum nicht berichtet	Magen-Karzinom (Stadium I bis III) während oraler Chemo-therapie Geschlecht: 35.8% weiblich Alter: Mittelwert: 61.44	Arm A: N=49 Ohrakupressur (Dauerkügel-chen) während oraler Chemo-therapie, 21 Tage + UC Arm B: N=46 Sham-Akupres-sur an Akupunk-turpunkten nicht mit interessierten Symptomen assoziiert 21 Tage + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Übelkeit (Inzidenz) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Übelkeit (CTKarzinomE-Schweregrad nach) 3. Erbrechen (Inzidenz) 4. Erbrechen (CTKarzinomE-Schweregrad) 5. Diarrhoe (Inzidenz) 6. Diarrhoe (CTKarzinomE-Schweregrad)	**Während Chemo-therapie:** <u>1./2. Übelkeit</u> → Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Inzidenz (p≥0.05), aber signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur bezüglich Schweregrad (p<0.05) <u>3./4. Erbrechen</u> → Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Inzidenz (p≥0.05), aber signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur bezüglich Schweregrad (p<0.05) 5./6. Diarrhoe → Akupressur versus Sham: Post Intervention:	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Keine Angaben zur Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: high RB: low OB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Inzidenz (p≥0.05), aber signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur bezüglich Schweregrad (p<0.05)				
Kong (2018): Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit der Ohrpunktakupressur (APA) bei der Kontrolle der gastrointestinalen Dysfunktion und der Verbesserung des Ernährungszustands bei Magenkrebspatienten, die orale Chemotherapie erhalten. 110 Magenkrebspatienten, die eine orale Chemotherapie erhielten, wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der Ohrakupressur (Dauerkügelchen) oder Schein-Akupressur an Akupunkturpunkten, die nicht mit den interessierten Symptomen assoziiert waren, zugeordnet. Bei der Ohrakupressur wurden spezifische Ohrpunkte über 21 Tage stimuliert, um Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zu kontrollieren. Die Werte wurden zu Beginn und am Ende der Intervention bei den Patienten gemessen. Die Akupressur-Gruppe zeigte im Vergleich zur Scheinakupressur geringere Schweregrade und eine kürzere Dauer von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Darüber hinaus zeigten Patienten in der experimentellen Unterkohorte weniger dramatische Reduzierungen in Ernährungsindikatoren, einschließlich Körpergewicht, Body-Mass-Index, Gesamtblutprotein- und Albuminspiegel. Die APA-Behandlung kann die Schwere und Dauer von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bei Magenkrebspatienten, die eine orale Chemotherapie erhalten möglicherweise verringern. Die Inzidenzraten von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen wurden jedoch durch APA nicht verändert. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Molassiotis (2014): The effectiveness of acupressure for the control and management of chemotherapy-related acute and delayed nausea: a randomized controlled trial. J	RCT prospektiv, multi-zentrisch, Patienten verblindet, 3 Arme	Stichprobe mit verschiedenen Krebsdiagnosen während Chemotherapie Geschlecht: 77.2% weiblich Alter:	Arm A: N=168 Körperakupres-sur via Wrist-band während Chemotherapie und 6 Tage danach. + UC (Antiemetika)	**Primärer Endpunkt:** 1. Übelkeit und Erbrechen (INVR) **Sekundäre Endpunkte:**	**Während Chemo-therapie:** <u>2. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u> Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu SUEs/UEs	National Institute for Health Research (NIHR) Health Technolo gy Assessm	Risk of Bias SB: low PB: low DB: unclear AB: low RB: low OB: low Endpunkte 1 bereits in Miao	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Pain Symptom Manage. [10] Ref-ID: 936	Eingeschlossen: N=500 Ausgewertet: N=361 Land: Vereinigtes Königreich (UK) Zeitraum nicht berichtet	Mittelwert: keine Angaben	Arm B: N=166 Sham-Körper-akupressur via Wristband während Chemotherapie und 6 Tage danach + UC (Antiemetika) Arm C: N=166 UC (Antiemetika)	2. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G) 3. Ängstlichkeit (HADS) 4. Depressivität (HADS)	→ Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>3./4. Ängstlichkeit/ Depressivität</u> Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)		ent (HTA) program (UK) Laut Angaben kein COI.	(2017) [4] eingeschlossen	

Molassiotis (2014): Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Akupressur bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Chemotherapie wirksam ist. Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen, die eine Chemotherapie erhielten, erhielten während der Chemotherapie und 6 Tage danach nach dem Zufallsprinzip entweder standardisierte Akupressur-Armbänder in Kombination mit Antiemetika, Scheinakupressur-Armbänder und Antiemetika oder Antiemetika allein. Die primäre Ergebnisbewertung (Übelkeit) wurde täglich für sieben Tage pro Chemotherapiezyklus über vier Zyklen durchgeführt. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Erbrechen, psychische Belastung und Lebensqualität.

500 Patienten wurden eingeschlossen. Die primäre Ergebnisanalyse (Übelkeit in Zyklus 1) ergab keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den drei Gruppen, obwohl die Übelkeit bei Patienten, die Armbänder (sowohl echte als auch Scheinbänder) verwendeten, etwas niedriger war als bei Patienten, die nur Antiemetika erhielten. In Bezug auf Erbrechen, Angstzustände und Verbesserung der Lebensqualität wurden keine bedeutsamen Unterschiede festgestellt. Es können keine klaren Empfehlungen zur Verwendung von Akupressur-Armbändern bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Chemotherapie abgegeben werden, da die Ergebnisse keine statistische Bedeutsamkeit erreichten. Die Studie lieferte jedoch Hinweise auf eine verbesserte Übelkeitserfahrung und Notwendigkeit weiterer Studien.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Roscoe (2003): The efficacy of acupressure and acustimulation wrist bands for the relief of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Pain Symptom Manage. [11] Ref-ID: 939	RCT prospektiv, multi-zentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=739 Ausgewertet: N=700 Land: USA Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom und hämatologische Karzinoms während Chemotherapie Geschlecht: 92% weiblich Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet	Arm A und B: N=451 Körperakupressur via Relief-Band und Sea-Band, 5 Tage + UC (Antiemetika) Arm C: N=249 UC (Antiemetika)	**Primärer Endpunkt:** 1. Übelkeit (Tagebuch) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Erbrechen (Tagebuch) 3. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G)	**Während Chemo-therapie:** <u>3. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	3 UEs berichtet, keine SUEs	National Cancer Institute (USA) COI nicht berichtet	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: unclear Endpunkte 1 und 2 bereits in Miao (2017) [4] eingeschlossen	2b

Roscoe (2003): Als Ergänzung zu Standardantiemetika zur Linderung von durch Chemotherapie verursachter Übelkeit und Erbrechen wurden 739 Krebspatienten nach dem Zufallsprinzip entweder: 1) Akupressurbändern, 2) Akustimulationsbändern oder 3) einer Kontrollbedingung ohne Bänder zugeordnet. Über Tagebücher wurden Übelkeit und Erbrechen während der Behandlung erfasst. Ergänzend wurde mithilfe eines Selbstbewertungsfragebogens die Lebensqualität erfasst. Patienten in der Akupressurgruppe hatten am Tag der Behandlung im Vergleich zu Kontrollen weniger Übelkeit. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede bei verzögerter Übelkeit oder Erbrechen zwischen den drei Behandlungsbedingungen. Zusätzliche Analysen ergaben ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede. Männer in der Akustimulationsgruppe, jedoch nicht in der Akupressurgruppe, hatten im Vergleich zu Kontrollen weniger Übelkeit und Erbrechen. Bei Frauen wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den drei Behandlungsbedingungen beobachtet, obwohl die Verringerung der Übelkeit am Tag der Behandlung in der Akupressur im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Bänder der statistischen Signifikanz nahe kam. Die Studienberichterstattung ist jedoch größtenteils als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Roscoe (2005): Acustimulation wrist bands are not effective for the control of chemotherapy-induced nausea in women with breast cancer. J Pain Symptom Manage. [12] Ref-ID: 938	RCT prospektiv, mono-zentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=107 Ausgewertet: N=96 Land: USA Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom während Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 28-72 Jahre	Arm A: N=32 Körperakupres-sur via Relief-Band, 5 Tage + UC (Antiemetika) Arm B: N=31 Sham-Akupres-sur via Relief-Band an Sham-Akupunk-turpunkten, 5 Tage + UC (Antiemetika) Arm C: N=33 UC (Antiemetika)	**Primärer Endpunkt:** 1. Übelkeit (Tagebuch) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Erbrechen (Tagebuch) 3. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G) 4. Antiemetika-verbrauch	**Während Chemo-therapie** <u>3. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p \geq 0.05$) → Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p \geq 0.05$) <u>4. Antiemetika-verbrauch</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p \geq 0.05$) → Akupressur versus Sham: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede	Keine Angaben zu SUEs/UEs	U.S. Army Medical Research Materiel Command under + Wood-side Bio-medical, Carlsbad, Karzinom (USA) COI nicht berichtet	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low Endpunkte 1 und 2 bereits in Miao (2017) [4] eingeschlossen	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(p≥0.05)				
Roscoe (2005): Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit eines Akustimulationsarmbandes zur Linderung von durch Chemotherapie verursachter Übelkeit. 96 Frauen mit Brustkrebs bei denen bei ihrer ersten Chemotherapie Übelkeit auftrat wurden nach dem Zufallsprinzip entweder: 1) Akustimulation, 2) Scheinakustimulation oder 3) einer Kontrollbedingung ohne Akustimulation zugeordnet. Fünf Ergebnisse im Zusammenhang mit der Wirksamkeit des Armbandes (akute Übelkeit, verzögerte Übelkeit, Erbrechen, Lebensqualität und Gesamtmenge der verwendeten Antiemetika) wurden untersucht. Bei keiner dieser Messungen gab es bedeutsame Unterschiede zwischen den drei Behandlungsbedingungen. Die Studienergebnisse stützen nicht die Hypothese, dass Akustimulationsbänder als Ergänzung zu pharmakologischen Antiemetika zur Kontrolle chemotherapiebedingter Übelkeit bei Brustkrebspatientinnen wirksam sind. Die Studienberichterstattung ist jedoch größtenteils als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Roscoe (2009): Acupressure bands are effective in reducing radiation therapy-related nausea. J Pain Symptom Manage. [13] Ref-ID: 937	RCT prospektiv, mono-zentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=99 Ausgewertet: N=88 Land: USA Zeitraum nicht berichtet	Stichprobe mit verschiedenen Krebsdiagnosen, während Strahlentherapie Geschlecht: 52.27% weiblich Alter: Mittelwert: 52.9 Jahre	Arm A: N = 30 Körperakupres-sur via Wrist-band + Infor-mationsblatt zur Erhöhung der Wirksam-keitserwar-tungen, 5 Tage + UC Arm C: N = 29	**Primärer Endpunkt:** 1. Übelkeit (NRS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Erbrechen (Inzidenz) 3. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G) 4. Antiemetika-verbrauch	**<u>Während Radio-therapie:</u>** <u>1. Übelkeit</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur für Arm A und Arm B kombiniert ($p<0.05$), keine signifikanten Gruppen-unterschiede ($p\geq0.05$) zwischen Arm A und B <u>2./3./4. Erbrechen/ Lebensqualität (tumor-spezifisch)/Antiemeti-kaverbrauch</u>	Keine Angaben zu SUEs/UEs	American Cancer Society + National Cancer Institute (USA) COI nicht berichtet	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: unclear AB: high RB: low OB: high Primäranalyse der 3 Arme einzeln: keine signifikante Gruppen-unterschiede für keinem Endpunkt	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Körperakupres-sur via Wrist-band + Infor-mationsblatt nicht zur Erhöhung der Wirksam-keitserwar-tungen, 5 Tage + UC Arm A: N = 29 UC		→ Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05)				

Roscoe (2009): Frühere Studien haben gezeigt, dass Akupressurbänder möglicherweise die Übelkeit im Zusammenhang mit Chemotherapie reduzieren können. Die Wirksamkeitserwartungen der Patienten machen einen Teil dieses Ergebnisses aus. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von Akupressurbändern bei der Kontrolle von durch Strahlentherapie induzierter Übelkeit und untersuchte, ob eine Informationsmanipulation zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartung die Wirksamkeit der Akupressurbänder verbessern würde. Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen, bei denen bei früheren Behandlungen Übelkeit auftrat, wurden nach dem Zufallsprinzip entweder in die Standardversorgung oder in die Standardversorgung plus Akupressurbänder mit neutralen (Informationsblatt nicht zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartungen) oder positiven (Informationsblatt

zur Erhöhung der Wirksamkeitserwartungen) Informationen bezüglich der Wirksamkeit der Bänder zugeordnet. Die Patienten gaben zwei Tage vor der Einteilung in die Gruppen und fünf Tage nach der Anwendung auf einer Bewertungsskala ihre Übelkeit an. Patienten in den Gruppen mit Akupressurbändern zusammengenommen berichteten über eine stärkere Verringerung der durchschnittlichen Übelkeit als Patienten ohne Bänder. Die Informationsmanipulation veränderte die Wirksamkeitserwartungen nicht und es gab keinen statistisch bedeutsamen Unterschied der Übelkeit zwischen Patienten in den beiden Akupressurgruppen. Akupressurbänder sind eine wirksame, kostengünstige, nicht aufdringliche, gut akzeptierte und sichere Ergänzung zu Standard-Antiemetika. Ein Versuch, die Wirksamkeit der Akupressurbänder durch Bereitstellung positiver Informationen zu steigern, war nicht erfolgreich. Die methodische Qualität und die Studienberichterstattung sind jedoch größtenteils als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Sharif Nia (2017): Effect of acupressure on pain in Iranian leukemia patients: A randomized controlled trial study. Int J Nurs Pract. [14] Ref-ID: 940	RCT prospektiv, mono-zentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=100 Ausgewertet: N=100 Land: Iran 20215-2015	Hospitalisierte Patienten mit Leukämie (Stadium I bis IIIC) unter Opioidtherapie Geschlecht: 52% weiblich Alter: Mittelwert: 44.9	Arm A: N=50 Manuelle Kör-perakupressur 4 Wochen, 3x wöchentlich + UC (Opioide) Arm B: N=50 UC (Opioide)	**Primärer Endpunkt:** 1. Schmerz (VAS)	**Während des statio-nären Aufenthaltes:** <u>1. Schmerz</u> → Akupressur + UC versus UC: Peri-Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur ($p<0.05$) Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$)	Arm: Aku-pressur UEs: 0/50 SUEs: 0/50 Arm: UC UEs: 0/50 SUEs: 0/50	Health research center, Mazan-daran University of Medical Sciences, Sari (Iran) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: high AB: high RB: high OB: high	2b
Sharif Nia (2017): Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von Akupressur auf das Ausmaß der Schmerzen bei Leukämie-Patienten unter Opioidtherapie. 100 hospitalisierte Patienten mit Leukämie erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder zusätzlich zur Standardbehandlung 12 Akupressursitzungen (über 4 Wochen, dreimal wöchentlich) oder ausschließlich Standardbehandlung ohne Intervention. Das Ausmaß der erlebten Schmerzen wurde gemessen. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nach der Intervention festgestellt. Es wurden jedoch bedeutsame Unterschiede des Schmerzniveaus während der Behandlung nach den einzelnen Sitzungen festgestellt. Die Akupressurmethode kann Schmerzen möglicherweise kurzfristig lindern. Die methodische Qualität und die Studienberichterstattung sind jedoch größtenteils als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Sharifi Rizi (2017): The effect of acupressure on pain, anxiety, and the physiological indexes of patients with cancer	RCT prospektiv, multi-zentrisch, Patienten verblindet,	Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen vor Knochen-marksbiopsie Geschlecht:	Arm A: N=30 Manuelle Kör-perakupressur jeweils zu Beginn und Ende der Biopsie	**Primäre Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (STAI)	**Post Operation:** <u>1. Ängstlichkeit</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention:	Arm: Aku-pressur UEs: 0/30 SUEs: 0/30 Arm: Sham UEs: 0/30	Keine Finan-zierung	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: low AB: low RB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
undergoing bone marrow biopsy. Complement Ther Clin Pract. [15] Ref-ID: 941	3 Arme Eingeschlossen: N=90 Ausgewertet: N=90 Land: Iran Zeitraum nicht berichtet	weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Mittelwert: 56.7 Jahre	+ UC Arm B: N=30 Sham-Akupressur an Sham-Akupunk-turpunkten + UC Arm C: N=30 UC	2. Postoperativer Schmerz (VAS)	signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur (p=0.008) → Akupressur versus Sham: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur (p=0.02) <u>2. Postoperativer Schmerz</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: Shin (p=0.008) → Akupressur versus Sham: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur (p=0.02)	SUEs: 0/30 Arm: UC UEs: 0/30 SUEs: 0/30	Laut Angaben kein COI	OB: low	

Sharifi Rizi (2017): Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von Akupressur auf Schmerzintensität, Angstzustände und physiologische Indikatoren bei Krebspatienten zu bestimmen, die sich einer Knochenmarksbiopsie unterziehen. 90 Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen vor Knochenmarksbiopsie wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer Akupressur-Gruppe zugeteilt, welche jeweils zu Beginn und zum Ende der Biopsie manuelle Körperakupressur erhielt, einer Schein-Akupressurgruppe oder einer Kontrollgruppe, welche Standardversorgung erhielt. Gemessen wurde Ängstlichkeit und postoperativer Schmerz. Nach der Intervention berichteten Patienten in der Akupressurgruppe über bedeutsam weniger Ängstlichkeit und Schmerz im Vergleich zur Scheinakupressur-und Kontrollgruppe. Die methodische Qualität der Studie ist als gut zu bewerten.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Shin (2018): Effects of Auricular Acupressure on Constipation in Patients With Breast Cancer Receiving Chemotherapy: A Randomized Control Trial. West J Nurs Res. [16] Ref-ID: 942	RCT prospektiv, mono-zentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=56 Ausgewertet: N=52 Land: Korea 2015-2015	Mamma-Karzinom (Stadium 1 bis 3), während Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet	Arm A: N=26 Ohrakupressur während Chemo-therapie, 6 Wochen, 1x wöchentlich + UC Arm B: N=26 UC	**Endpunkte:** 1. Konstipation (KarzinomS, BSF) 2. Lebensqualität (tumorspezifisch) (PAC-QOL)	**Während Chemo-therapie:** <u>1. Konstipation</u> → Akupressur + UC versus UC: Peri-Post Intervention: signifikante Gruppen-Zeit-Interaktion ($p<0.05$) und signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupressur ($p<0.05$) <u>2. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u> → Akupressur + UC versus UC: zick ($p<0.05$)	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Seoul Nurses Association (Korea) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: high PB: high DB: high AB: high RB: low OB: unclear	2b

Shin (2018): Ziel der Studie war es, die Auswirkungen der Ohrakupressur auf die Linderung von Verstopfung bei Brustkrebspatientinnen zu untersuchen, die sich einer Chemotherapie unterzogen. Die Teilnehmer waren 52 Patientinnen mit Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten. Die Teilnehmerinnen wurden nach dem Zufallsprinzip einer 6-wöchigen Ohrakupressur während der Chemotherapie oder einer Kontrollgruppe, die Standardversorgung erhielt, zugeordnet. Die Werte der Verstopfungsbewertung der Akupressur-Gruppe waren während und nach der Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe bedeutsam niedriger. Die Stuhlformwerte der Versuchsgruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe bedeutsam höher. Die Bewertung der Lebensqualität war in der Akupressur-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bedeutsam besser. Ohrakupressur war möglicherweise wirksam bei der Linderung von Verstopfung bei Patienten mit Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten. Die methodische Qualität ist jedoch größtenteils als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Zick (2016): Investigation of 2 Types of Self-administered Acupressure for Persistent Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. [17] Ref-ID: 944 + **Zick (2018): Impact of Self-Acupressure on Co-Occurring Symptoms in Cancer Survivors. JNCI Cancer Spectr. [18]** Ref-ID: 943	RCT prospektiv, multi-zentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=288 Ausgewertet: N=270 Land: USA 2011-2014	Mamma-Karzinom (Stadium 0 bis III) nach Abschluss der Chemo-/Radio-therapie (zum Teil unter endokriner Therapie) mit Fatigue Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 60	Arm A: N=94 Manuelle Kör-perakupressur zur Entspan-nung 6 Wochen, 1x täglich + UC Arm B: N=90 Manuelle Kör-perakupressur zur Stimulation 6 Wochen, 1x täglich + UC Arm C: N=86 UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (BFI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Schlafqualität (PSQI) 3. Lebensqualität (LTQL) 4. Ängstlichkeit (HADS) 5. Depressivität (HADS) 6. Schmerz (VAS, BPI)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>2. Schlafqualität</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten entspannender Akupressur ($p<0.05$) keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten stimulie-render Akupressur ($p\geq0.05$) 10 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$) <u>3. Lebensqualität</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention und 10 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten entspannender Akupressur ($p<0.05$)	Arm A und B: Akupressur UEs: 6/184 SUEs: 0/184	National Institutes of Health (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: high OB: low Endpunkt 1 bereits in Duong (2017) [1] eingeschlossen	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten stimulierender Akupressur (p≥0.05) <u>4. Ängstlichkeit</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten entspannender und stimulierender Akupressur (p<0.05) 10 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten stimulierender Akupressur (p<0.05), keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten entspannender Akupressur (p≥0.05) <u>5. Depressivität</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention:				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten entspannender Akupressur ($p<0.05$) keine signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten stimulie-render Akupressur ($p\geq0.05$) 10 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$) <u>6. Schmerz</u> → Akupressur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten entspannender Akupressur für Schmerzintensität ($p<0.05$) und zugunsten stimulierender Aku-pressur für Schmerz-beeinträchtigung ($p<0.05$), sonst keine signifikanten Gruppen-unterschiede ($p\geq0.05$)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					10 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Zick (2016): Müdigkeit ist eine häufige und beeinträchtigende Spätfolge von Brustkrebs, welche mit schlechtem Schlaf und verminderter Lebensqualität verbunden ist. Außerdem leiden sie häufig an depressiven Symptomen, Angstzuständen und Schmerzen. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob 2 Arten von selbst durchgeführter Akupressur Müdigkeit, Schlaf und Lebensqualität, sowie depressiven Symptome, Angstzustände und Schmerzen im Vergleich zur üblichen Behandlung bei Brustkrebsüberlebenden verbessert, und ob Verbesserungen auch nach 4 Wochen weiterhin bestehen bleiben. 270 Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie (zum Teil unter endokriner Therapie) mit Fatigue wurden nach dem Zufallsprinzip einer manuellen Körperakupressur zur Entspannung, einer manuellen Körperakupressur zur Stimulation oder einer Kontrollgruppe (Standardversorgung) zugeteilt. Die Akupressur wurde durch die Teilnehmer selbst über 6 Wochen einmal täglich durchgeführt. Gemessen wurde Müdigkeit, Schlaf-und Lebensqualität, Ängstlichkeit, Depressivität und Schmerz. In Woche 6 betrug der Prozentsatz der Teilnehmer, die ein normales Ermüdungsniveau erreichten 66.2% (49 von 74) bei entspannender Akupressur, 60.9% (42 von 70) bei stimulierender Akupressur und 31.3% (26 von 26) 84) in üblicher Pflege. In Woche 10 hatten insgesamt 56.3% (40 von 71) bei entspannender Akupressur, 60.9% (42 von 69) bei stimulierender Akupressur und 30.1% (25 von 83) bei normaler Pflege weiterhin normale Müdigkeit. Zu keinem Zeitpunkt waren die beiden Akupressurgruppen bedeutsam unterschiedlich hinsichtlich der Müdigkeit. Entspannende Akupressur, aber keine stimulierende Akupressur, zeigte bedeutsame Verbesserungen der Schlafqualität im Vergleich zur üblichen Pflege in Woche 6, jedoch nicht in Woche 10. Nur entspannende Akupressur verbesserte die Lebensqualität im Vergleich zur üblichen Pflege in Woche 6 und 10 bedeutsam. Beide Akupressuren verbesserten die Ängstlichkeit der Patienten in Woche 6 im Vergleich zur Kontrollgruppe, nach Woche 10 wurden diese Verbesserungen nur für die stimulierende Akupressur beibehalten. Entspannende Akupressur verbesserte die Depressivität im Vergleich zur Kontrollgruppe, dieser Effekt wurde jedoch nur in Woche 6 gefunden. Außerdem wurden in Woche 6 bedeutsame Gruppenunterschiede zugunsten entspannender Akupressur für Schmerzintensität und zugunsten stimulierender Akupressur für Schmerzbeeinträchtigung gefunden, nach 10 Wochen wurden keine Unterschiede mehr gefunden. Beide Akupressurformen reduzierten die anhaltende Müdigkeit im Vergleich zur Standardversorgung bedeutsam, aber nur die entspannende Akupressur hatte bedeutsame Auswirkungen auf die Schlafqualität und die Lebensqualität. Für die anderen Maße waren die Ergebnisse teilweise inkonsistent. Akupressur bietet möglicherweise eine mögliche Option zur Behandlung von Symptomen, die mit einer Brustkrebsbehandlung in Verbindung stehen.

2.1.2. Akupunktur

Systematische Reviews/Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Assy (2018): A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. BMC Complement Altern Med. [1] Ref-ID: 881 Eingeschlossene Primärstudien: Alimi (2012), Meng (2012a), Pfister (2010), Simcock (2013)	SR Suchzeitraum: bis Juli 2015 Datenbanken: PubMed, Web of Science Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene mit Xerostomie Anzahl RCTs: Subsample Krebs: 4 Patienten: Subsample Krebs: N=361	RCTs Kopf- und Hals-Karzinom, vor während und nach Radiotherapie mit und ohne (zur Prävention von) Xerostomie Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: USA, Frankreich, Schweden, Südkorea, China, Großbritannien	Manuelle Körper- und Ohrakupunk-tur + UC Länge der Interventionen: 4-12 Wochen Median: 7 Kontrollgruppen: Sham-Akupunktur (oberflächlich invasiv, 2cm von Akupunktur-punkten ent-fernt), UC (Orale Hygiene)	Endpunkte: 1. Xerostomie Symptome (Prävention und Therapie) 2. Speichelfluss	Während Radiotherapie (Prävention): <u>1. Xerostomie Symptome</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=86, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>2. Speichelfluss</u> <u>2.1. nicht-stimuliert</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=86, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) 26 Wochen-Follow-up:	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Primär-studien: Finanzierung durch öffentliche Einrich-tungen + nicht berichtet Review: Academic Centre for Dentistry Amsterdam (Nieder-lande)	Primärstudien: RCTs mit low Risk of Bias SB: 6 PB: 0 DB: 2 AB: 3 RB: 6 OB: 4 Review: AMSTAR: 6 Keine Berechnung der Hetero-genität, keine Sensitivitäts analysen, keine Aussagen über Publikations bias	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 2.2. stimuliert → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=86, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) Nach Radiotherapie (Therapie): 1. Xerostomie Symptome → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 1 RCT, N=60, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N=215,		Laut Angabe n kein COI	6 RCTs wurden ausgeschlos sen: Gründe: – Blom (1992) und List (1998) untersuchte n kein Krebs-sample – Blom (1996), Braga (2011), Cho (2008), Meng (2012b) sind Studien mit unter N=25 pro Gruppe.	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) 2. Speichelfluss 2.1. nicht-stimuliert → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 52 Wochen-Follow-up: siehe Furness (2013) [2] → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=145, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 2.2. stimuliert → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 52 Wochen-Follow-up: siehe Furness (2013) [2] → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=145,				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Assy (2018): Speichel ist von grundlegender Bedeutung für unsere Mundgesundheit und unser Wohlbefinden. Viele Faktoren können die Speichelsekretion beeinträchtigen, z. B. Nebenwirkungen verschriebener Medikamente, Autoimmunerkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom) und Strahlentherapie bei Kopf- und Halskrebs. Mehrere Studien haben auf einen positiven Effekt der Akupunktur auf die Mundtrockenheit hingedeutet.

Assy (2018): Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden zehn randomisierte kontrollierte Studien zur Untersuchung der Wirkung von Akupunktur bei Erwachsenen mit abnormer Trockenheit der Mundhöhle eingeschlossen, wovon fünf Studien im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung standen. Bei diesen Studien wurde Akupunktur (Manuelle Körper- und Ohrakupunktur) mit Schein- / Placebo-Akupunktur verglichen (oberflächlich invasiv, 2cm von Akupunkturpunkten entfernt). Gemessen wurde die Mundtrockenheit, sowie der Speichelfluss während und nach Applikation der Radiotherapie. Für alle eingeschlossenen Studien wurde die Qualität für alle Hauptergebnisse als gering bewertet. Obwohl einige Veröffentlichungen einen positiven Effekt der Akupunktur auf die Speichelflussrate oder das subjektive Gefühl von Mundtrockenheit berichteten, sind die Studien nicht konsistent bezüglich der möglichen Wirkung von Akupunktur. Es liegen nicht genügend Beweise vor, um eine Aussage darüber zu treffen, ob Akupunktur eine evidenzbasierte Behandlungsoption für Xerostomie / Hyposalivation ist. Weitere gut konzipierte, größere, doppelblinde Studien sind erforderlich, um den potenziellen Nutzen der Akupunktur zu bestimmen.

Ben-Aharon (2008): Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. J Clin Oncol. [3] Ref-ID: 882 Eingeschlossene Primärstudie: Vickers (2005)	SR Suchzeitraum: bis November 2007 Datenbanken: CENTRAL, PubMed und ASCO-Konferenz-abstracts Einschluss-kriterien:	RCT Fortgeschrittenes Mamma-Karzinom und Lungen-Karzinom mit Dyspnoe Geschlecht: 59.6% weiblich Alter: Median 65	Manuelle Körper-akupunktur + UC Länge der Intervention: 1 Woche Kontrollgruppe: Sham-Akupunktur (nicht näher berichtet) + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Dyspnoe **Sekundäre Endpunkte:** 2. Sicherheit	**Palliative Situation:** <u>1. Dyspnoe:</u> → Akupunktur SHAM: Post Intervention: 1 RCT, N=47, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	RCT berichtet keine SUEs/ UEs durch Akupunktur	**Primär-studie:** nicht berichtet **Review:** nicht berichtet Laut Angaben kein COI	**Primärstudie:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 1 PB: 0 DB: 1 AB: 1 RB: 1 OB: 1 **Review:**	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	RCTs, Erwachsene mit Krebsdiagnose und Dyspnoe Anzahl RCTs: Subsample Akupunktur: 1 Patienten: Subsample Akupunktur: N=47	Länder: USA						AMSTAR: 7	

Ben-Aharon (2008): Dyspnoe (Atemnot) tritt häufig bei vielen Krebspatienten im Endstadium ihrer Krankheit auf und beeinträchtigt ihre Lebensqualität erheblich. Ziel der Studie war es, die Rolle von Interventionen zur Linderung von Atemnot bei Krebspatienten zu bewerten. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit Erwachsenen mit allen Interventionen zur Linderung der Atemnot bei Krebspatienten untersucht. Eine Studie untersuchte dabei die Wirkung von Akupunktur zur Linderung von krebsbedingter Dyspnoe. Verglichen wurde eine manuelle Körperakupunktur über eine Woche mit einer Schein-/Placebo-Akupunktur bei Patienten mit fortgeschrittenem Mamma-Karzinom und Lungen-Karzinom mit Dyspnoe in palliativer Situation. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Akupunktur und Schein-Akupunktur nach der Intervention gefunden. Es wurden keine (schweren) unerwünschten Ereignisse durch Akupunktur berichtet.

Chen (2017): Effect of acupuncture on aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer: A meta-analysis of randomized	MA Suchzeitraum: bis Februar 2017 Datenbanken: MEDLINE, PubMed,	RCTs Mamma-Karzinom (Stadium I-III) mit Aromatase-inhibitor assoziiertem Gelenkschmerz	Manuelle Körper-, Ohr- und Elektro-akupunktur + UC Länge der Intervention: 6-8 Wochen Kontrollgruppe:	**Primäre** **Endpunkte:** 1. Antihormon-therapie induzierter Schmerz (Arthralgie)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Antihormontherapie induzierter Schmerz (Arthralgie):</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up:	RCTs berichteten keine SUEs/ durch Akupunktur 1 RCT berichtet transient	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** National Cancer Institute (NCI)	**Primärstudie:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 3 PB: 0 DB: 3 AB: 4 RB: 3 OB: 2	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
controlled trials. Breast. [4] Ref-ID: 883 Eingeschlossene Primärstudien: Bao (2013), Crew (2010), Mao (2014), Oh (2013)	EMBASE, CENTRAL, SCOPUS Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene mit Brustkrebs und Aromatase-inhibitor assoziiertem Gelenkschmerz Anzahl RCTs: 4 Patienten: N=181	Geschlecht: 100% weiblich Alter: Erwachsene, Range mittleres Alter: 57-61 Jahre Länder: USA, Australien	Sham-Akupunktur (Streitberger-nadeln, nicht-penetrierend an Sham-Akupunktur-punkten), UC/Warteliste	2. Steifigkeit 3. Funktion/Be-einträchtigung **Sekundäre Endpunkte:** 5. Sicherheit	1 RCT, N=45, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.01)[#] → Akupunktur versus SHAM: siehe Chiu (2017) [5] <u>2. Steifigkeit:</u> → Akupunktur + UC versus UC: siehe Pan (2018) [6] → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=82; I^2=85%; SMD=-0.75 (-1.94, 0.44) (p≥0.05)* <u>3. Funktion/Beeinträch-tigung:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=45, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.01 für beide Zeitpunkte)[#]	UEs durch Akupunktur	+ Lance Armstrong Young Investiga-tor Award + Women at Risk and the Avon Founda-tion (USA) COI nicht berichtet	**Review:** AMSTAR: 7 [#]Ergebnisse aus Original-Publikation von Mao (2014) extrahiert, da im Review Vergleich zu UC nicht besprochen *Gekennzeich-nete Effekt-schätzer mittels Random Effects Models in SMDs umgerechnet, da Chen (2017) MDs berichtete Ergebnisse aus Bao (2013) und Oh (2013) konnten nicht mit in die Metaanalysen einfließen, da	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=82; I^2=77%; SMD=-0.47 (-1.40, 0.45) (p≥0.05)*			Ergebnisse unvollständig/ nur in Abbil-dungen berich-tet, Ergebnisse der Einzel-studien schwer interpretierbar, da Bao (2013) Mediane und keine Mittel-werte berichtet hat und Oh (2013) eine Pilotstudie mit unter N=25 pro Gruppe. Review hat vergessen Crew (2007) einzu-schließen, jedoch ist sie ein Pilot-RCT mit unter N=25 pro Gruppe, weshalb sie nicht einzeln besprochen wird.	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Chen (2017): Aromatasehemmer (AI) -induzierte Arthralgie (AIA) (Gelenkschmerzen, die durch eine antihormonelle Therapie hervorgerufen werden) ist eine häufige Nebenwirkung, die bei Patientinnen mit Brustkrebs zum vorzeitigen Absetzen einer wirksamen Hormontherapie führen kann. Akupunktur kann Gelenkschmerzen bei Patienten mit AIA möglicherweise lindern. Es wurde eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) durchgeführt, um die Wirksamkeit der Akupunktur bei der Schmerzlinderung bei AIA zu bewerten. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden Studien zu Akupunktur bei Erwachsenen mit Brustkrebs und Aromatase-inhibitor assoziiertem Gelenkschmerz eingeschlossen. Die Schmerzen wurden nach 3-4, 6-8 und 12 Wochen anhand von Selbstbewertungsfragebögen gemessen. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten das Beeinträchtigungsniveau, die Funktion der oberen Extremitäten, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität. Fünf Studien mit 181 Patienten wurden überprüft. Eine 6-8 Wochen manuelle Körper-, Ohr- und Elektroakupunkturbehandlung wurde mit einer Schein-Akupunktur (Streitberger-nadeln, nichtpenetrierend an Sham-Akupunkturpunkten) verglichen. Im Anschluss an die Intervention, sowie 12 Wochen danach konnte eine statistisch bedeutsame Schmerzreduktion beobachtet werden. Patienten, die Akupunktur erhielten, zeigten eine bedeutsame Abnahme der Schmerzen nach 6-8 Wochen Behandlung. Akupunktur ist möglicherweise eine sichere und praktikable nichtpharmakologische Behandlung, die Gelenkschmerzen bei Patienten mit AIA lindern kann. Aufgrund der überwiegend geringen methodischen Qualität der Studien sollten die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.									
Chien (2019): The effect of acu-puncture in breast cancer-related lymphoedema (BCRL): A systematic review and meta-analysis. Integr Cancer Ther. [7] Ref-ID: 8845 Eingeschlossene Primärstudien: Bao (2018), Yao (2016),	SR Suchzeitraum: bis September 2018 Datenbanken: Embase, Ovid Medline, Cochrane CENTRAL, Scopus, WHO Interna-tional Clinical	RCTs Mamma-Ca mit Lymphödem Geschlecht: 100% weiblich Alter: 41-79 Mittelwert: 58.3 Länder: China, USA, Australien	Manuelle Körper-akupunktur + UC Länge der Intervention: 4-8 Wochen Kontrollgruppen: UC/Warteliste, Medikation mit Diosmin	**Primärer Endpunkt:** 1. Armumfang Lymphödem / extrazelluläre Flüssigkeits-volumen	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Armumfang Lymph-ödem:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Inter-vention: 2 RCT, N=93, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Akupunktur versus Diosmin: Post Inter-vention: 1 RCT, N=30,	RCTs berichten keine SUEs	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** Ministry of Science and Tech-nology (Taiwan) Laut Angaben kein COI	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 2 PB: 0 DB: 3 AB: 3 RB: 3 OB: nicht berichtet **Review:** AMSTAR: 7	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Smith (2014)	Trials Registry Platform Einschluss-kriterien: RCTs und non-RCTs zu Akupunktur, Erwachsene Frauen mit Brustkrebs und Lymphödem Anzahl Studien: 6 Anzahl RCTs: 3 Patienten in RCTs: N=123				signifikanten Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.01)				

Chien (2019): Brustkrebsbedingte Lymphödeme (BCRL) sind Schwellungen im Körper durch Flüssigkeitsansammlungen und nur schwer zu kontrollieren. Das Management kann Lymphdrainage, Hautpflege, Bandagen oder sogar Operationen umfassen. Da nachgewiesen wurde, dass Akupunktur die Neurophysiologie und das neuroendokrine System beeinflusst, kann sie BCRL möglicherweise kontrollieren. Das Ziel der Studie war die Wirkung der Akupunktur bei BCRL in randomisierten kontrollierten Studien zu untersuchen. Eine systematische Literaturrecherche wurde in verschiedenen Datenbanken durchgeführt. Untersucht wurden 178 Brustkrebspatientinnen aus 6 Studien. Alle drei eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien hatten eine mittlere bis hohe Qualität. Eine manuelle Körperakupunktur über 4-8 Wochen wurde mit einer Kontrollgruppe, welche eine Medikation mit Diosmin erhielt, sowie einer Warteliste-Gruppe verglichen. Gemessen wurde der Armumfang Lymphödem/extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen. Die Metaanalyse zeigte, dass die Akupunktur keine bedeutsame Verbesserung des Ausmaßes des Lymphödems im Vergleich zur Kontrollintervention ergab. Keine der Studien berichtete über

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Zukünftige Studien sollten sowohl subjektive als auch objektive Messungen umfassen, und groß angelegte Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen.									
Chiu (2017): Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. Eur J Cancer Care. [5] Ref-ID: 885 Eingeschlossene Primärstudien: Alimi (2003), Bao (2013), Crew (2010), Deng (2008), Enblom (2012), Mao (2014), Lu (2012), Pfister (2010), Wong (2006), Zeng (2014)	MA Suchzeitraum: bis Juni 2014 Datenbanken: EMBASE, PubMed, PsycINFO, Central Trials, CINAHL, Airiti library, Taiwan Electronic Periodical Service, Wanfang Data, China Knowledge Resource Integrated Database Einschluss-kriterien: RCTs mit N ≥ 20 zu Aku-punktur,	RCTs Kopf-/Hals-Karzinom, Magen-Karzinom, Ovarial-Karzinom, Lungen-Karzinom, Melanome, Thyroid-Karzinom, Mamma-Karzinom, Samples mit gemischten Krebsdiagnosen Geschlecht: mehr weiblich als männlich (einige RCTs berichtet % nicht) Alter: Erwachsene, mittleres Alter schwankt zwischen 50.4 und 64.6	Manuelle Körper-, Ohr- und Elektro-akupunktur + UC Länge der Intervention: nicht berichtet Kontrollgruppen: Sham-Akupunktur (stumpfe Nadeln, nicht penedrie-rend, einziehbare Nadeln, pene-trierende Nadeln an Nichtakupunk-turpunkten), UC/Warteliste/ Analgetika nach WHO-Schema, Morphin	**Primäre Endpunkte:** 1. Tumorbe-dingter Schmerz 2. Chemo-/ Radiotherapie induzierter Schmerz 3. Postopera-tiver Schmerz 4. Antihormon-therapie indu-zierter Schmerz (Arthralgie)	**Währen/nach Abschluss von Chemo-/Radio-therapie:** <u>1. Tumorbedingter Schmerz</u> → siehe Paley (2015) [8] <u>2. Chemo-/Radiotherapie induzierter Schmerz (neuropathisch und nozizeptiv)</u> → Akupunktur versus Analgetika (Morphin): Post Intervention: 1 RCTs, N=60; SMD=-0,60 (-1.23, 0.31) (p≥0.05) aber: Original-RCT (Zeng, 2014) berichtet signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur zum 6 Stunden-Follow-up (p<0.05)	RCTs berichten UEs durch Akupunktur Keine SUEs in RCT berichtet	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** Ministry of Science and Technology (Taiwan) Laut Angaben kein COI	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias nicht im Detail berichtet. RCTs in Analysen zu Chemo-/Radio- und Antihor-montherapie induziertem Schmerz sind mit überwie-gend low RoB bewertet worden, RCTs in der Analyse Postoperativer Schmerz wur-den zu einem kleineren Teil mit low RoB bewertet. **Review:** AMSTAR: 5	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Erwachsene mit Krebsdiagnose Anzahl RCTs: 10 Patienten: N=675	Länder: Frankreich, China, USA, Schweden			→ Akupunktur versus invasive SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=78; I^2=0%; SMD=-0.39 (-0.93, 0.14) (p≥0.05)* → Akupunktur versus nicht-invasive SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=274; I^2=79%; SMD=-0.18 (-0.95, 0.58) (p≥0.05)* <u>3. Postoperativer Schmerz</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCTs, N=58; SMD=-0.86 (-1.39, 0.33) (p<0.01) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=131; I^2=0%; SMD=-0.16 (-0.50, 0.17) (p≥0.05)* <u>4. Antihormontherapie induzierter Schmerz (Arthralgie)</u>			*Gekennzeichnete Effektschätzer wurden mittels Random Effects Models neu kalkuliert, wenn die Heterogenität höher als 50% lag, ansonsten wurden Fixed-Effects-Models genutzt, da die Autoren des Reviews die Analysen nach Akupunkturart und nicht nach Kontrollgruppe aufgeteilt haben, RCTs auf Chinesisch wurden ausgeschlossen zu Endpunkt 1: alle relevanten RCTs bei Paley (2015) [8] besprochen,	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 3 RCTs, N=129; I^2=84%; SMD=-0.64 (-1.55, 0.27) (p≥0.05)			12 RCTs wurden ausgeschlossen: Gründe: – Bian (1999), Dan (1998), Hsiao (2002), Hu (2004 & 2005), Mi (2010), Sun (2000), Tsuei (2013), Wang (2010), Yang (2011), Zhang (2000) auf Chinesisch publiziert – Zhou (2007) verwendet keine standardisierten Instrumente zu Endpunkt 2: 3 RCTs wurden ausgeschlossen: Gründe: – Chen (2008) und Liu (2001) auf Chinesisch publiziert	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								– Dang (1995 bzw. 1998) untersucht tumorbedingten Schmerz und ist bei Paley (2015) [8] besprochen zu Endpunkt 3: 2 RCTs wurden ausgeschlossen: Gründe: – He (2007) und Yu (2010) auf Chinesisch publiziert	

Chiu (2017): Es wurde eine systematische Überprüfung und Metaanalyse durchgeführt, um die Auswirkungen der Akupunktur auf durch tumorbedingten Schmerz, sowie durch Chemotherapie (CT) oder Strahlentherapie (RT) induzierte, chirurgisch induzierte und Hormontherapie (HT) induzierte Schmerzen zu bewerten. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), in denen die Auswirkungen der Akupunktur auf krebsbedingte Schmerzen untersucht wurden, wurden nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken eingeschlossen. Insgesamt wurden 29 RCTs eingeschlossen. Davon wurden 10 für die Leitlinien in die Bewertung eingeschlossen. Auf Chinesisch publizierte Studien, Studien mit nicht-standardisierten Instrumenten, sowie Studien die bereits an anderer Stelle bewertet wurden, wurden ausgeschlossen. Dabei erhielt die Interventionsgruppe manuelle Körper-, Ohr- und Elektroakupunktur, wohingegen die Kontrollgruppe entweder eine nicht-invasive Schein-Akupunktur (stumpfe Nadeln, nicht penetrierend), eine invasive Schein-Akupunktur (penetrierende Nadeln an Nichtakupunkturpunkten) oder Analgetika erhielt oder aus einer Warteliste bestand. Die Analyse ergab, dass Akupunktur maligne und chirurgisch bedingte Schmerzen linderte, jedoch nicht CT- oder RT-induzierten und HT-induzierten Schmerz. Akupunktur lindert möglicherweise krebsbedingte Schmerzen, insbesondere bösartige und chirurgisch bedingte Schmerzen. Aufgrund mangelnder oder nicht berichteter methodischer Qualität der Studien sollten die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Choi (2017): Acupuncture for managing cancer-Related Insomnia: A systematic review of randomized clinical trials. Integr Cancer Ther. [9] Ref-ID: 886 Eingeschlossene Primärstudien: Bokmand (2013), Feng (2011), Frisk (2012), Mao (2014)	SR Suchzeitraum: bis Januar 2016 Datenbanken: PubMed, EMBASE, AMED, the Cochrane Library, 7 koreanische und 1 chinesische medizinische Datenbank Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene mit Krebsdiagnose und Insomnie-diagnose Anzahl RCTs: 4 Patienten: N=300	RCTs Mamma-Karzinom und 1 Sample mit gemischten Krebsdiagnosen Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: China, Schweden Dänemark, USA	Manuelle Körper- (2 RCTs) und Elektroakupunk-tur (2 RCTs) + UC Länge der Intervention: 4-10 Wochen Kontrollgruppen: Sham-Akupunktur (oberflächlich penetrierend und Streitbergernadeln an Nichtakupunk-turpunkten), Medikation mit Fluoxetin oder Östrogen/Proges-teron, UC/Warteliste	**Primäre Endpunkte:** 1. Schlafqualität **Sekundäre Endpunkte:** 2. Sicherheit	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Schlafqualität:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCT, N=110, sowohl signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.005) als auch nicht-signifikante Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCT, N=104, sowohl signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.01) als auch nicht-signifikante Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Akupunktur versus Fluoxetin: Post Inter-vention: 1 RCT, N=80,	RCTs berichten UEs nicht systematisch Keine SUEs in RCT berichtet	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** Korea Institute of Oriental Medicine Laut Angaben kein COI	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 0 PB: 0 DB: 0 AB: 4 RB: 1 OB: 4 **Review:** AMSTAR: 8 2 RCTs wurden ausgeschlossen: Gründe: – Song (2015) und Dan (2013) auf Chinesisch publiziert	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.01) → Akupunktur versus Östrogen/Progesteron: Post Intervention: 1 RCT, N=44, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
Choi (2017): Schlaflosigkeit ist eine häufige Beschwerde von Krebspatienten, die ihre Lebensqualität und die mit der Schlafqualität verbundenen Symptome erheblich beeinträchtigen können. Herkömmliche Arzneimittelansätze haben eine geringe Erfolgsquote bei der Linderung von Schlaflosigkeit. Ziel dieser systematischen Überprüfung war es, die Wirksamkeit der Akupunktur bei der Behandlung von krebsbedingter Schlaflosigkeit zu untersuchen. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden Studien eingeschlossen, wenn Akupunktur als alleinige Intervention oder als Ergänzung zu einer anderen Standardbehandlung für krebsbedingte Schlaflosigkeit verwendet wurde. Von den 90 untersuchten Studien wurden 6 Studien eingeschlossen. Davon wurden zwei für die Leitlinienarbeit ausgeschlossen, da diese auf Chinesisch publiziert wurden. Das Risiko einer Verzerrung war überwiegend unklar oder gering. Verglichen wurde Manuelle Körper- (2 RCTs) und Elektroakupunktur (2 RCTs) über eine Dauer von 4-10 Wochen mit Schein-Akupunktur (oberflächlich penetrierend und Streitbergernadeln an Nichtakupunkturpunkten), Medikation mit Fluoxetin oder Östrogen/Progesteron und einer Warteliste. Drei RCTs zeigten äquivalente Effekte auf die Schlafqualität und zwei RCTs zeigten ähnliche Effekte auf die Ansprechrate wie herkömmliche Medikamente am Ende der Behandlung. Die 3-wöchige Nachuntersuchung in 2 RCTs zeigte im Vergleich zu herkömmlichen Medikamenten überlegene Wirkungen der Akupunktur. Zwei RCTs testeten die Auswirkungen der Akupunktur auf krebsbedingte Schlaflosigkeit im Vergleich zur Scheinakupunktur. Ein RCT zeigte günstige Effekte, während die andere Studie dies nicht tat. Die Ergebnisse sind inkonsistent und es gibt insgesamt nur wenige Hinweise darauf, dass Akupunktur Scheinakupunktur, Medikamenten- oder Hormontherapie überlegen sein kann. Die Anzahl der Studien und die Effektgröße sind jedoch für die klinische Bedeutung gering. Weitere klinische Studien sind erforderlich.									
Furness (2013): Interventions for the management of dry mouth: Non-pharmacological interventions.	Cochrane MA Suchzeitraum: bis April 2013 Datenbanken: Cochrane Oral Health Group's Trials Register,	RCTs Kopf- und Hals-Karzinom nach Radio-therapie mit Xerostomie	Manuelle Körper-akupunktur + UC Länge der Interventionen: 4-12 Wochen Median: 6	**Primärer Endpunkt:** 1. Xerostomie Symptome **Sekundäre Endpunkte:** 2. Speichelfluss	**Nach Abschluss der Radiotherapie:** 1. Xerostomie Symptome → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 1 RCT, N=12, SMD=-1.09 [-2.34/0.16]	Keine SUEs berichtet RCTs berichten UEs nicht systematisch	**Primär-studien:** Swedish Research Funds (Schweden)	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 1 PB: 2 DB: 1 AB: 2	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cochrane Database Syst Rev. [2] Ref-ID: 887 Eingeschlossene Primärstudien: Blom (1996), Cho (2008), Pfister (2010)	CENTRAL MEDLINE via OVID, EMBASE via OVID, AMED via OVID, CINAHL via EBSCO, CANCERLIT via PubMed, controlled-trials.com, ClinicalTrials.gov Einschluss-kriterien: RCTs, Erwachsene mit Xerostomie Anzahl RCTs: Subsample Akupunktur und Krebs: 3 Patienten: Subsample Akupunktur und Krebs: N=111	Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: Schweden, Südkorea, USA	Kontrollgruppen: Sham-Akupunktur (oberflächlich invasiv, 2cm von Akupunktur-punkten entfernt), UC (Orale Hygiene)	3. Sicherheit	(p≥0.05) → Akupunktur + UC versus UC: Post Inter-vention: 1 RCT, N=58; SMD=-0.21 (-0.72, 0.31), aber: Original-RCT berichtet signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>2. Speichelfluss</u> <u>2.1. nicht-stimuliert</u> → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=46; I^2=0%; SMD=0.76 (0.18, 1.35) (p=0.01) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=33; SMD=0.36 (-0.34, 1.05) (p≥0.05) <u>2.2. stimuliert</u> → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=46; I^2=0%; SMD=0.72 (0.14, 1.30) (p=0.01) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=33;	Aufgetretene UEs während oder nach Akupunktur: blaue Flecken, Müdigkeit, vorüber-gehend erhöhte Schmerzen, konstitu-tionelle Probleme	+ Ministry of Health & Welfare (Südkorea) + National Institutes of Health (USA) **Review:** National Institute for Health Research (Groß-britanien) Laut Angaben kein COI	RB: 2 OB: 1 **Review:** AMSTAR: 10 Keine signifi-kante Hetero-genität in Metaanalysen Sensitivitäts-analysen: nicht möglich, da zu wenige RCTs Publikations-bias: nicht berechenbar, da zu wenige RCTs	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					SMD=0.71 (-0.01, 1.42) (p=0.05)				

Furness (2013): Xerostomie ist das subjektive Gefühl von Mundtrockenheit. Häufige Ursachen für Xerostomie sind Nebenwirkungen vieler häufig verschriebener Medikamente, Krankheiten (z. B. Sjögren-Syndrom) und Strahlentherapie bei Kopf- und Halskrebs. Nicht-pharmakologische Techniken wie Akupunktur oder milde Elektrostimulation können möglicherweise verwendet werden, um die Symptome zu verbessern. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Auswirkungen nicht-pharmakologischer Eingriffe zur Stimulierung der Speichelproduktion zur Linderung von Mundtrockenheit. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit nicht-pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von Mundtrockenheit eingeschlossen, bei denen die Teilnehmer zu Studienbeginn Symptome von Mundtrockenheit hatten. In diese Überprüfung der nicht-pharmakologischen Interventionen bei Mundtrockenheit wurden neun Studien (insgesamt 366 randomisierte Teilnehmer) einbezogen, die in drei Vergleiche unterteilt wurden. Drei Studien (insgesamt 111 Teilnehmer mit trockenem Mund nach Strahlentherapie) verglichen Akupunktur mit Placebo bei Krebspatienten. In zwei Studien wurden Ergebnisdaten für Mundtrockenheit in einer für die Metaanalyse geeigneten Form angegeben. Die beiden Studien (70 Teilnehmer, Evidenz geringer Qualität) zeigten keinen Unterschied zwischen Akupunktur und Kontrolle bei Symptomen des trockenen Mundes. Akupunktur war mit mehr Nebenwirkungen verbunden (winzige Blutergüsse und Müdigkeit, die mild und vorübergehend waren). Am Ende der 4 bis 6-wöchigen Behandlung (drei Studien, 71 Teilnehmer, Evidenz geringer Qualität war ein sehr geringer Anstieg des nicht stimulierten gesamten Speichels (UWS) zu verzeichnen und dieser Effekt blieb bei der 12-monatigen Nachuntersuchung bestehen (zwei Studien, 54 Teilnehmer, Evidenz geringer Qualität). Für das Ergebnis des stimulierten gesamten Speichels (SWS, drei Studien, 71 Teilnehmer, minderwertige Evidenz) gab es einen Unterschied zugunsten der Akupunktur, ein Effekt, der auch bei der 12-monatigen Nachuntersuchung anhielt (zwei Studien, 54 Teilnehmer, Evidenz geringer Qualität). Es gibt insgesamt Hinweise von geringer Qualität, dass sich Akupunktur in Bezug auf Mundtrockenheitssymptome nicht von Placebo-Akupunktur unterscheidet. Dies kann daran liegen, dass in den beiden Studien nicht genügend Teilnehmer eingeschlossen waren, um einen möglichen Effekt zu zeigen.

Garcia (2013): Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. J Clin Oncol. [10] Ref-ID: 888 Eingeschlossene Studien:	SR Suchzeitraum: bis Dezember 2011 Datenbanken: Medline, Embase, CINAHL, Scopus, Cochrane, PubMed	RCTs Samples mit gemischten Krebsdiagnosen Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet)	Manuelle Körper-akupunktur und Elektroakupunk-tur (invasiv) + UC Länge der Intervention: 5 Tage, 1x täglich, 9 Tage follow-up	**Endpunkte**: 1. Schmerz 2. Übelkeit & Erbrechen 3. Postopera-tiver Ileus 4. Xerostomie	**Post Operation/ während/nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie** 1. Schmerz: → siehe Chiu (2017) [5] 2. Übelkeit & Erbrechen: → Akupunktur versus Antiemetikum: Post Intervention:	Keine Angaben zu SUEs/UEs	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** nicht berichtet	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 1 PB: 1 DB: 1 AB: 1 RB: 1 OB: 0 **Review:** AMSTAR: 5	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Shen (2000)	Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene Patienten mit Krebsdiagnose Anzahl RCTs: 1 Patienten: 104	Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: inter-national	Kontrollgruppen: UC/Antiemetikum, Sham-Akupunktur	5. Hitze-wallungen 6. Fatigue 7. Angst & Depressivität 8. Schlaf-qualität	1 RCT, N=104, SMD=1.10 (p=0.01) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 1 RCT, N=104, SMD=0.80 (p<0.001) siehe auch Enblom (2012) [11] <u>3. Postoperativer Ileus:</u> → siehe Liu (2018) [12] <u>4. Xerostomie:</u> → siehe Assy (2018) [1] <u>5. Hitzewallungen:</u> → siehe Pan (2018) [6] und Walker (2009) [13] <u>6. Fatigue:</u> → siehe Zeng (2014) [14] <u>7. Angst & Depressivität:</u> → siehe Feng (2011) [15] und Walker (2009) [13] <u>8. Schlafqualität:</u> → siehe Choi (2017) [9]		Laut Angaben kein COI	zu Endpunkt 1: alle relevanten RCTs bei Chiu (2017) [5] be-sprochen, 4 weitere RCTs ausgeschlossen: Gründe: – Li (1994) zu alt – Poulain (1997) und Mehling (2007) unter-suchen Aku-punktur mit TENS oder Massage – He (2007) auf Chinesisch publiziert zu Endpunkt 2: 1 RCT wird als Einzelstudie aufgeführt, da Review bei akzeptablem RoB keine Er-gebnisse	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								berichtet: Enblom (2012) [11], 9 weitere RCTs ausgeschlossen: Gründe: – Yang (2009) auf Chinesisch publiziert – Dundee (1987 & 1988) und Xia (1986) zu alt – Mehling (2007) unter-sucht Akupunk-tur mit Massage – Enblom (2011), Gott-schling (2008) und Melchart (2006) sind Pilotstudien mit unter N=25 pro Gruppe - Streitberger (2003) berichtet nur Zwischen-keine Endergebnisse		

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								(abgebrochene Studie) zu Endpunkt 3: alle relevanten RCTs bei Liu (2018) [12] besprochen, 6 weitere RCTs ausgeschlossen: Gründe: – Du (2011), He (2007), Sun (2010) und Yin (2009) auf Chinesisch publiziert, – Li (1994) zu alt – Poulain (1997) untersucht Aku-punktur mit TENS zu Endpunkt 4: alle RCTs bei Assy (2018) [1] besprochen zu Endpunkt 5:	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								alle relevanten RCTs bei Pan (2018) [6] besprochen, 1 weiteres RCT wird als Einzel-studie aufge-führt, da Review bei akzeptab-lem RoB keine Ergebnisse be-richtet: Walker (2009) [13] zu Endpunkt 6: alle RCTs bei Zeng (2014) [14] besprochen zu Endpunkt 7: 2 RCTs werden als Einzelstu-dien aufgeführt, da Review bei akzeptablem RoB keine Er-gebnisse berichtet:	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Feng (2011) [15] und Walker (2009) [13], 3 weitere RCTs ausgeschlossen: Gründe: – Mehling (2007) unter-sucht Akupunk-tur mit Massage – Balk (2009) ist Pilotstudie mit unter N=25 pro Gruppe – Nedstrand (2006) hat sehr kleine Stich-probe und hohe Drop-out Rate zu Endpunkt 8: alle relevanten RCTs bei Choi (2017) [5] be-sprochen, 1 RCT ausge-schlossen: Gründe: – Cui (2003) verwendet keine	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								standardisierten Instrumente	

Garcia (2013): Viele Krebszentren bieten Akupunkturdienste an. Bisher wurde keine umfassende systematische Überprüfung der Akupunktur in der Krebsbehandlung durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der Akupunktur für das Symptommanagement bei Krebspatienten zu untersuchen. Verschiedene Datenbanken wurden nach Studien systematisch durchsucht, in denen Akupunktur für das Symptommanagement in der Krebsbehandlung untersucht wurde. Es wurden nur Studien mit Nadeleinführung in Akupunkturpunkte eingeschlossen. Die Ergebnisse nach Symptomen wurden als positiv, negativ oder unklar bezeichnet.

Insgesamt wurden 2.151 Publikationen gescreent. Von diesen erfüllten 41 RCTs mit acht Symptomen (Schmerzen, Übelkeit, Hitzewallungen, Müdigkeit, strahleninduzierte Xerostomie, längerer postoperativer Ileus, Angst- / Stimmungsstörungen und Schlafstörungen) alle Einschlusskriterien. Davon wird hier eine Studie eingeschlossen. Die anderen Studien wurden entweder bereits an anderer Stelle erwähnt, oder wurden aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen, da sie u.a. auf Chinesisch publiziert wurden, keine standardisierten Instrumente verwendeten, statistische Mängel aufwiesen oder Akupunktur nicht als einzelne Intervention untersuchten. Es wurde manuelle Körper-akupunktur und Elektroakupunktur (invasiv) über einen nicht näher definierten Zeitraum mit Schein-Akupunktur und einer Kontrollgruppe verglichen, welche ein Antiemetikum erhielt. Es wurden statistisch bedeutsame Unterschiede für Übelkeit/Erbrechen zugunsten der Akupunktur im Vergleich zur Schein-Akupunktur gefunden.

Akupunktur ist möglicherweise eine geeignete Zusatzbehandlung für durch Chemotherapie verursachte Übelkeit / Erbrechen, es sind jedoch zusätzliche Studien erforderlich.

He (2019): Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain. A Systematic Review and Meta-Analysis. Jama Oncol. [16] Ref-ID: 889	MA Suchzeitraum: bis März 2018 Datenbanken: PubMed, Embase, CINAHL, Chinese Biomedical Literature Database, VIP	RCTs Patienten mit verschiedenen Krebsdiagnosen post Operation sowie nach Chemo-/ Radiotherapie und in palliativer Situation zumeist mit erhöhten Baseline-Schmerzen	Manuelle Körper-akupunktur, Elektroakupunktur und Ohr-akupunktur + UC Länge der Interventionen: Nicht berichtet Kontrollgruppen: UC/Warteliste, Sham-Akupunktur	**Primärer Endpunkt:** 1. Schmerz **Sekundäre Endpunkte:** 2. Analgetika-verbrauch (Opioide)	**Post Operation/nach Abschluss von Chemo-/ Radiotherapie/in palliativer Situation:** <u>1. Schmerz:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=255, I^2=nicht berichtet, MD=-1.63 [-2.14/-1.13] (p<0.051) → Akupunktur versus Sham: Post Intervention:	Lediglich UEs, die keine medizinischen Intervention benötigten	**Primär-studien:** Funding berichtet im supplementary Material **Review:** Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine	**Primärstudien:** Beide Meta-analysen wiesen moderate Qualität der Evidenz (nach GRADE) auf, detailliertes Risk of Bias Assessment in den supplementary Material	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Eingeschlossene Primärstudien: Alimi (2003), Chen (2013), Crew (2010), Hershman (2018), Kim (2018), Ruela (2018), Mao (2014), Pfister (2010)	Database for Chinese Technical Periodicals, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Einschluss-kriterien: RCTs, Erwachsene mit Patienten mit Krebsdiagnose Anzahl RCTs: 8 Patienten: N=456	Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: USA, Korea, Brasilien, Frankreich, China	(nicht näher berichtet)	3. Sicherheit	7 RCTs, N=398; I^2=81%; MD=-1.38 (-2.13, -0.64) (p<0.05) Subgruppenanalysen: → Manuelle Akupunktur versus Sham: Post Intervention: 3 RCTs, N=220; I^2= nicht berichtet; MD=-0.88 (-1.75, -0.01) (p<0.05) → Elektroakupunktur versus Sham: Post Intervention: 2 RCTs, N=104; I^2= nicht berichtet; MD=-0.84 (-2.43, 0.75) (p≥0.05) → Ohrakupunktur versus Sham: Post Intervention: 2 RCTs, N=74; I^2= nicht berichtet; MD=-2.98 (-5.37, -0.59) (p<0.05)		+ Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province + Guangdong Provincial Academy of Chinese Medical Sciences + RMIT University through the China-Australia International Research Centre for Chinese Medicine (China) + National Cancer Institute (USA)	**Review:** AMSTAR: 9 Zu Endpunkt 1 und 2: 9 RCTs ausgeschlossen: Gründe: – Bao (2013), Crew (2007) und Oh (2013) berichteten keine ausreichenden Daten für die Metaanalyse – Jiang (2011), Guo (2015), Shen (2016), Wang (2015), Wang (2017) und Zhu (2013) sind auf Chinesisch publiziert Weitere Subgruppenanalysen zu unterschiedlichen Schmerzarten werden nicht aufgenommen,	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							COI mit oben genannten Organisationen, darüber hinaus kein COI	da nicht nachvollziehbar, welche der RCTs (engl./chin.) in die jeweiligen Analyse eingeschlossen wurden	

He (2019): Die Forschung zu Akupunktur und Akupressur und deren Anwendung bei Krebsschmerzen hat zugenommen, aber die Ergebnisse sind inkonsistent. Ziel dieser Studie war die Bewertung der bestehenden randomisierten klinischen Studien (RCTs) im Hinblick auf den Zusammenhang von Akupunktur und Akupressur mit der Verringerung von Krebsschmerzen. Drei englischsprachige Datenbanken und vier biomedizinische Datenbanken in chinesischer Sprache wurden systematisch nach RCTs durchsucht.

Randomisierte klinische Studien, in denen Akupunktur und Akupressur mit einer Scheinkontrolle, einer analgetischen Therapie oder der üblichen Behandlung von Krebsschmerzen verglichen wurden, wurden eingeschlossen. Das primäre Ergebnis war die Schmerzintensität, gemessen anhand von Selbstbewertungsfragebögen. Insgesamt 17 RCTs (mit 1111 Patienten) wurden in die systematische Überprüfung einbezogen, und Daten von 14 RCTs (mit 920 Patienten) wurden in die Metaanalyse einbezogen. Sieben scheinkontrollierte RCTs (35%) zeichneten sich durch ihre hohe Qualität aus, bei der ein geringes Verzerrungspotenzial für alle Kriterien festgestellt wurde, und zeigten, dass echte (im Vergleich zu Schein) Akupunktur mit einer verringerten Schmerzintensität (mittlerer Unterschied) verbunden war. Eine günstige Assoziation wurde auch beobachtet, wenn Akupunktur und Akupressur mit einer analgetischen Therapie in 6 RCTs zur Verringerung der Schmerzintensität und in 2 RCTs zur Verringerung der Opioiddosis kombiniert wurden. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des implementierten Studiendesigns, der zugrundeliegenden Patientenstichproben oder auch der Studiendurchführung erheblich, sodass die Qualität der Studie als moderat einzustufen ist. Diese systematische Überprüfung und Metaanalyse ergab, dass Akupunktur bedeutsam mit reduzierten Krebsschmerzen und vermindertem Einsatz von Analgetika assoziiert war, obwohl das Evidenzniveau moderat war. Dieser Befund legt nahe, dass strengere Studien erforderlich sind, um den Zusammenhang von Akupunktur und Akupressur mit bestimmten Arten von Krebsschmerzen zu identifizieren und solche Beweise in die klinische Versorgung zu integrieren, um den Opioidkonsum zu reduzieren.

Hervik (2016): Adverse effects of non-hormonal pharmacological interventions in	MA Suchzeitraum: nicht berichtet	RCTs Mamma-Karzinom mit Hitzewallungen	Manuelle Körper-akupunktur	**Primärer Endpunkt:** 1. Sicherheit	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** 1. Sicherheit: → Akupunktur versus	Arm: Aku SUEs: 0/55 UEs: 5/55	**Primär-studien:** Pfizer, Genetech	**Primärstudien:** RCTs von moderater Qualität (Grade A und B nach	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
breast cancer survivors, suffering from hot flashes: A systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. [17] Ref-ID: 890 Eingeschlossene Primärstudien: Mao (2015), Walker (2009)	Datenbanken: PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane, PsycInfo Einschluss-kriterien: RCTs, Erwachsene Frauen mit Brustkrebs und Hitzewallungen Anzahl RCTs: 12 Subsample Akupunktur: 2 Patienten: N=1467 Subsample Akupunktur: N=108	Geschlecht: 100% weiblich Alter: 30-61, mittleres Alter nicht berichtet Länder: USA	(1 RCT) und Elektroakupunk-tur (1RCT) Länge der Interventionen: 8 und 12 Wochen Kontrollgruppen: Gabapentin, Venlafaxine		Gabapentin/Venlafaxine: 24-52 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=108; I^2=0 %; OR=1.75 (1.09, 2.75), sign. weniger UEs durch Akupunktur (p=0.02)	Arm: Gaba-pentin und Venlafaxine SUEs: 0/53 UEs: 41/53 Lediglich CTCAE Grad 1 UEs	Incyte, Millenium Pharmaceu-ticals, Bayer, Veridex, Calithera Bioscien-ces, Glaxo S.K., Wyeth + Susan Komen Foundation (USA) **Review:** nicht berichtet Laut Angaben kein COI	Cochrane), kein detaillier-tes Risk of Bias Assessment **Review:** AMSTAR: 6	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hervik (2016): Ziel der Studie war es, die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen (AE) von nicht hormonellen Arzneimitteln (NHD) bei Hitzewallungen bei Brustkrebsüberlebenden im Vergleich zu Kontrollgruppen zu untersuchen und das Risiko für Nebenwirkungen durch Überprüfung veröffentlichter randomisierter Studien zu analysieren. Verschiedene Datenbanken wurden systematisch durchsucht. Es wurden Studien eingeschlossen, in denen die Teilnehmer Überlebende von Brustkrebs waren, die an Hitzewallungen litten. Eine Studie umfasste die Behandlung mit Manueller Körperakupunktur (1 RCT) und eine die Behandlung mit Elektroakupunktur (1RCT) über einen Zeitraum von 8 und 12 Wochen, verglichen mit Kontrollgruppen, welche selbst verabreichte niedrigdosierte Medikamente (Venlafaxin oder Gabapentin) erhielten und es wurde über unerwünschte Ereignisse berichtet. AE-Häufigkeit und Schweregrad wurden bewertet. Die angegebene Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen war nach 24-52 Wochen in den Akupunktur-Gruppen bedeutsam geringer als in den Kontrollgruppen, welche selbst verabreichtes Venlafaxin oder Gabapentin erhielten. Die Wahrscheinlichkeit, an AE zu erkranken, war bei Patienten, die eine niedrigdosierte Medikation erhielten, bedeutsam höher als bei Patienten, die Akupunktur erhielten. Die methodische Qualität der Studien wurde jedoch nicht ausreichend berichtet, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten.									
Ju (2017): Acupuncture for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. [18] Ref-ID: 891 Eingeschlossene Primärstudie: Han (2017)	Cochrane MA Suchzeitraum: bis Februar 2017 Datenbanken: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Chinese BioMedical Literature Database (CBM), China National Knowledge Infrastructure	RCT Multiplen Myelome (alle Stadien), mit ≥ Grad II Poly-neuropathie nach Chemo-therapie Geschlecht: 40.4% weiblich Alter: Mittel-wert: 63.9 Länder: China	Manuelle Körper-akupunktur + Mecobalamin + UC Länge der Intervention: 12 Wochen Kontrollgruppe: Mecobalamin + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Neuropathi-scher Schmerz **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebens-qualität (tumor-spezifisch) 3. Sicherheit	**Nach Abschluss der Chemotherapie:** <u>1. Neuropathischer Schmerz</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=104; SMD=-5.50 (-6.36, -4.65) (p<0.01) <u>2. Lebensqualität (tumor-spezifisch)</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=104; SMD=-4.10 (-4.79, -3.41)	Studienab-brüche (alle Gründe): RR 1,00 (0.21, 4.73) keine spezifischen Angaben zu UEs/SUEs	**Primär-studie:** Adminis-tration of TCM Science & Technology Program Zhejiang Province + Science & Techno-logy Pro-ject of the Health De-partment Zhejiang Province	**Primärstudie:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 0 PB: 0 DB: 0 AB: 1 RB: 0 OB: 0 Größe der SMDs vor dem Hintergund des RoB-Profil und des	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	(CNKI), Chong-qing Weipu (VIP), Wanfang Database, ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene mit Neuropathien Anzahl RCTs: Subsample Krebs: 1 Patienten: Subsample Krebs: N=104				(p<0.01)		+ National Natural Science Foundation of China **Review:** National Natural Science Foundation of China + Hai-Pai TCM Heritage Research Base (China) Laut Angaben kein COI	Funding fraglich **Review:** AMSTAR: 11 Publikations-bias: nicht berechenbar, da zu wenige RCTs	

Ju (2017): Neuropathische Schmerzen können durch Nervenschäden verursacht werden und haben häufig Veränderungen des Zentralnervensystems zur Folge. Trotz einer Reihe von klinischen Studien besteht weiterhin Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunkturbehandlungen bei neuropathischen Schmerzen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ziel der Studie war die Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit und unerwünschter Ereignisse von Akupunkturbehandlungen bei chronischen neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Es wurden verschiedene Datenbanken systematisch nach Literatur durchsucht. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Behandlungsdauer von acht Wochen oder länger, in denen Akupunktur (entweder allein oder in Kombination mit anderen Therapien) mit Scheinakupunktur, anderen aktiven Therapien oder der üblichen Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen verglichen wurde, wurden eingeschlossen. Es wurde nach Studien zur Akupunktur gesucht, die auf der Nadeleinführung und Stimulation somatischer Gewebe zu therapeutischen Zwecken beruhten, andere Methoden zur Stimulation von Akupunkturpunkten ohne Nadeleinführung wurden ausgeschlossen. Eine Studie umfasste dabei Krebspatienten mit neuropathischen Schmerzen nach der Chemotherapie. Die primären Ergebnisse waren Schmerzintensität und Schmerzlinderung. Die sekundären Ergebnisse waren alle schmerzbedingten Ergebnisse, die auf eine gewisse Verbesserung, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität hinweisen. Die Studie verglich Akupunktur in Kombination mit einer anderen aktiven Therapie (Mecobalamin) mit einer Gruppe, die allein Mecobalamin erhielt. Die Akupunktur-Kombinationsgruppe gab einen niedrigeren Wert für die Schmerzintensität und eine verbesserte Lebensqualität an als diejenigen, die nur eine andere Therapie erhielten. Keine der beiden Gruppen erreichte jedoch einen Wert „nicht schlechter als leichte Schmerzen“. Darüber hinaus stammten diese Beweise aus einer einzelnen Studie mit hohem Verzerrungspotenzial, das heißt einer geringen methodischen Qualität. Es gab keine Hinweise auf eine Schmerzlinderung und es gab keine Hinweise auf unerwünschte Ereignisse.									
Liu (2017): Effectiveness of acupuncture for early recovery of bowel function in cancer: A systematic review and meta-analysis. **Evid-Based Complementary Altern Med. [12]** Ref-ID: 892 Eingeschlossene Primärstudien: Deng (2013), Garcia (2008), Meng (2010), Ng (2013),	MA Suchzeitraum: bis Januar 2017 Datenbanken: PubMed, EMBASE, Central, VIP database for Chinese Technical Periodicals, China National Knowledge Infrastructure database, Wanfang database	RCT Kolorektal-Karzinom und 1 Sample mit verschiedenen Krebsdiagnosen Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Erwachsene,	Manuelle Körper- (3 RCTs) und Elektroakupunktur (3 RCTs) + UC Länge der Intervention: 3-10 Tage Kontrollgruppe: UC, Sham-Akupunktur (nicht näher berichtet)	**Endpunkte:** 1. Zeit erster Flatus 2. Zeit erster Stuhlgang 3. Opioidverbrauch 4. Postoperativer Schmerz 5. Risiko Ileus	**Post Operation:** <u>1. Zeit erster Flatus:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 4 RCTs, N=333; I^2=90%; SMD=-0.50 (-1.20, 0.20) (p≥0,05)* → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=149; I^2=0%; SMD=-0.36 (-0.68, -0.04) (p=0.03)* <u>2. Zeit erster Stuhlgang:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention:	RCTs berichten UEs nicht systematisch Keine SUEs in RCT berichtet	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** State Administration of Traditional Chinese Medicine + International S&T Cooperation Program	**Primärstudie:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 4 PB: 2 DB: 4 AB: 6 RB: 5 OB: 1 **Review:** AMSTAR: 8 *Gekennzeichnete Effektschätzer wurden mittels Random Effects Models neu	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Zhang (2011), Zhang (2014)	Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene mit Krebsdiagnose post Operation Anzahl RCTs: 10 Subsample Akupunktur: 6 Patienten: N=776 Subsample Akupunktur N=518	mittleres Alter nicht berichtet Länder: China, USA		6. Kranken-hausverweil-dauer	4 RCTs, N=334; I^2=82%; SMD=-0,47 (-1.00, 0.06) (p≥0,05)* → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=149; I^2=27%; SMD=-0.40 (-0.73, -0.07) (p=0.02)* <u>3. Opioidverbrauch:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N=188; I^2=0%; SMD=-0.53 (-0.83, -0.24) (p<0.01)* → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 3 RCTs, N=230; I^2=52%; SMD=-0.34 (-0.74, 0.05) (p≥0.05)* <u>4. Postoperativer Schmerz:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=273; I^2=79%; SMD=-0.04 (-0.57, 0.49) (p≥0.05)*		Office of China Laut Angaben kein COI	kalkuliert, wenn die Hetero-genität höher als 50% lag, ansonsten wurden Fixed-Effects-Models genutzt, da die Autoren des Reviews die Analysen nach der Akupunk-turart und nicht nach der Kontrollgruppe aufgeteilt haben 4 RCTs ausge-schlossen: Gründe: – Tong (2014) und Yin (2009) sind auf Chinesisch publiziert – Chao (2013) und Hsiung (2015) unter-suchen Akupressur	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=191; I^2=78%; SMD=-0.23 (-0.84, 0.38) (p≥0.05)* <u>5. Risiko Ileus:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=264; I^2=0%; RR=0.87 (0.62, 1.24) (p≥0.05)* → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 1 RCT, N=110; RR=3.00 (0.32, 27.96) (p≥0.05)* <u>6. Krankenhausverweil-dauer:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N=188; I^2=81%; SMD=-0.20 (-0.87, 0.47) (p≥0.05)* → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: 2 RCTs, N=149; I^2=0%;				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					SMD=-0.20 (-0.52, 0.13) (p≥0.05)*				

Liu (2017): Verzögerungen bei der Wiederherstellung der Darmfunktion nach einer Bauchoperation sind mit längeren Krankenhausaufenthalten, erhöhten postoperativen Komplikationen und höheren Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Studien zur Akupunktur bei postoperativem Ileus (Darmverschluss) und anderen postoperativen Problemen haben Verbesserungen berichtet. Diese systematische Überprüfung und Metaanalyse zielte darauf ab zu bewerten, ob die Akupunktur die Genesung nach einer Operation bei Darmkrebs (CRC) unterstützt. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) wurden aus wichtigen biomedizinischen Datenbanken in englischer und chinesischer Sprache untersucht. Die Teilnehmer (ab 18 Jahren) hatten eine chirurgische Resektion wegen CRC erhalten. 22 Studien (1.628 Teilnehmer) wurden eingeschlossen, davon untersuchten 6 Akupunktur, Manuelle Körper- (3 RCTs) und Elektroakupunktur (3 RCTs). Die Kontrollgruppe erhielt Schein-Akupunktur oder Standardversorgung, welche nicht näher beschrieben wurde. Die Ergebnisse umfassten die Wiederherstellung der Magen-Darm-Funktion, den Opioidverbrauch, den postoperativen Schmerz, das Risiko eines Darmverschlusses, sowie die Krankenhausverweildauer. Metaanalysen ergaben eine bedeutsame Verkürzung der Zeit bis zum ersten Darmgeräusch, den ersten Blähungen und dem ersten Stuhlgang bei Patienten die Akupunktur erhielten, im Vergleich zu Patienten die Schein-Akupunktur oder Standardversorgung erhielten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Zugabe von Akupunktur nach einer CRC-Operation die Wiederherstellung der Magen-Darm-Funktion möglicherweise verbessert. Die besten verfügbaren Beweise waren für Interventionen, die Elektroakupunktur am Punkt ST36 Zusanli (bestimmter Akupunkturpunkt) umfassten, und es gibt unterstützende Beweise für andere Arten von Akupunkturtherapien, bei denen dieser Punkt stimuliert wird. Die Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Paley (2015): Acupuncture for cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. [8] Ref-ID: 893 Eingeschlossene Primärstudien: Chen (2013), Dang (1998)	Cochrane SR Suchzeitraum: bis August 2014 Datenbanken: Cochrane, Med-line, EMBASE, PsycInfo, AMED, SPORTDiscus Einschluss-kriterien:	RCTs Fortgeschrittene Pankreas- und Gastorintestinale-Karzinome (Stadium III-IV) Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Geschlecht: weiblich und	Manuelle Körper- (1 RCT) und Elektroaku-punktur (1 RCT) + UC Länge der Intervention: 3 Tage bis 8 Wochen Kontrollgruppen:	**Primär Endpunkt:** 1. Tumor-bedingter Schmerz **Sekundäre Endpunkte:** 2. Sicherheit	**Palliative Situation:** <u>1. Tumorbedingter Schmerz</u> → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 2 Tages-Follow-up: 1 RCT, N=60, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.001) → Akupunktur versus Analgetika: Peri-Inter-vention: 1 RCT, N=48,	RCTs berichten keine UEs/ SUEs durch Akupunktur	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** National Institute for Health Research/ NIHR (Groß-britanien)	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 0 PB: 0 DB: 0 AB: 1 RB: nicht berichtet OB: 1 **Review:** AMSTAR: 8	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	RCTs zu Akupunktur, Erwachsene mit krebsbedingten Schmerzen, die nicht durch die Krebstherapie hervorgerufen wurden Anzahl RCTs: 2 Patienten: 108	männlich (% nicht berichtet) Länder: China	Sham-Akupunktur (nicht-penetrie-rende Nadeln), UC/Analgetika nach WHO-Schema		signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Analgetika ($p<0.05$) Post-Intervention: vergleichbare Effekte /keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$)		Laut Angaben kein COI	3 RCTs ausge-schlossen: Gründe: – Alimi (2003) und Lu (2012) erheben Chemotherapie induzierten Schmerz (neuro-pathisch und nozizeptiv) – Chen (2008) auf Chinesisch publiziert	

Paley (2015): Bis zu 70% der Patienten mit Krebsschmerzen erhalten keine ausreichende Schmerzlinderung, was ihre Lebensqualität beeinträchtigt. Es wurde vermutet, dass Akupunktur eine Rolle bei der Behandlung von Krebsschmerzen spielt, und es gibt Richtlinien für die Behandlung von Krebsschmerzen mit Akupunktur. Das Ziel dieser Studie war es, bestehende Hinweise dahingehend zu bewerten, ob Akupunktur bei der Verringerung von Schmerzen, die direkt mit der Entwicklung von Krebs verbunden sind, wirksam ist. Es wurde eine Vielzahl elektronischer medizinischer Datenbanken nach relevanten Studien durchsucht. Es wurden Studien eingeschlossen, die in einer beliebigen Sprache verfasst wurden, in der Erwachsene mit krebsbedingten Schmerzen eingeschlossen waren, die nicht durch die Krebstherapie hervorgerufen wurden, welche die Behandlung mit Akupunktur bei Krebsschmerzen mit keiner Behandlung oder üblicher Behandlung oder Scheinakupunktur oder anderen Behandlungen verglichen. Die Suche beschränkte sich auf randomisierte kontrollierte Studien (in denen die Teilnehmer zufällig den getesteten Methoden zugeordnet werden). Es wurden fünf Studien (mit insgesamt 285 Teilnehmern) gefunden, in denen Akupunktur mit Scheinakupunktur oder schmerzstillenden Arzneimitteln verglichen wurde. 2 davon erhoben Chemotherapie induzierten Schmerz und eine wurde auf Chinesisch publiziert, weshalb diese an dieser Stelle ausgeschlossen wurden. Die anderen beiden Studien untersuchten Manuelle Körper- (1 RCT) und Elektroakupunktur (1 RCT) über einen Zeitraum von 3 Tagen bis 8 Wochen im Vergleich zu Scheinakupunktur (nicht-penetrierende Nadeln) und schmerzstillenden Arzneimitteln (Analgetika). Eine Studie fand einen Unterschied zwischen einer Elektroakupunkturgruppe und einer Scheingruppe bei Menschen mit Bauchspeicheldrüsenkrebs. Es wurde jedoch kein Versuch gemeldet, zu verbergen, in welcher Gruppe sich Menschen befanden. Die andere Studie ergab, dass Akupunktur genauso wirksam war wie schmerzstillende Medikamente. Beide Studien waren schlecht

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
konzipiert und die Studienberichte waren nicht detailliert genug, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Es gibt nicht genügend Hinweise, um beurteilen zu können, ob Akupunktur bei Erwachsenen zur Linderung von Krebsschmerzen wirksam ist. Größere, gut konzipierte Studien sind erforderlich, um Beweise in diesem Bereich zu liefern.									
Pan (2018): Clinical benefits of acupuncture for the reduction of hormone therapy–related side effects in breast cancer patients: A systematic review. Integr Cancer Ther. [6] Ref-ID: 894 Eingeschlossene Primärstudien: Bao (2014), Crew (2007), Crew (2010), Deng (2007), Frisk (2008), Hervik (2009), Hervik (2014), Johnston (2011), Liljegren (2012), Mao (2014a,b), Mao (2015), Molassiotis (2013),	MA Suchzeitraum: bis November 2017 Datenbanken: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene Frauen mit Brustkrebs und Antihormon-therapie bedingten Nebenwir-kungen	RCTs Mamma-Karzinom (Stadium 0-III) unter Antihormontherapie, 11 RCTs zusätzlich Radio- und/oder Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Erwachsene, 30-61 Jahre, mittleres Alter nicht berichtet Länder: Nordeuropa, Nordamerika, Australien, Korea	Manuelle Körper-akupunktur (16 RCTS) und Elektroaku-punktur (1 RCT) + UC Länge der Interventionen: 4-10 Wochen Kontrollgruppen: Scheinakupunk-tur (nicht näher berichtet), UC/Warteliste, Entspannung (PMR), Edukation, Medikation mit Östrogen/Proges-teron	**Primäre Endpunkte:** 1. Hitze-wallungen 2. Fatigue 3. Antihormon-therapie induzierter Schmerz (Arthralgie) 4. Steifigkeit 5. Gastrointestinale Symptome 6. Menopausale Symptome **Sekundäre Endpunkte:**	**Während/nach Chemo-/ Radiotherapie:** 1. Hitzewallungen: → Akupunktur versus SHAM: 4-26 Wochen-Follow-up: 4 RCTs, N=456; I^2=60%; SMD=-0.15 (-0.40, 0.08) (p≥0.05) → Akupunktur versus Entspannung: 4-26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=218; I^2=0%; SMD=-0.13 (-0.58, 0.32) (p≥0.05) 2. Fatigue: → Akupunktur + UC versus UC: 4-26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=56; I^2=91%; SMD=0.17 (-2.13, 2.49) (p≥0.05)	RCTs berichten keine UEs/ SUEs durch Akupunktur	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** Vocational Technical Education Branch of Higher Education Research Academy of China + Lanzhou Municipal Science & Technology Bureau of Gansu province of China	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 4 PB: 0 DB: 9 AB: 9 RB: 0 OB: 0 **Review:** AMSTAR: 8 Signifikante Heterogenität in fast allen Metaanalysen, die weder durch Alter, Tumor-Stadium, Medikation Akupunktur-protokoll, etc. erklärt werden kann.	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Nedstrand (2005), Nedstrand (2006), Smith (2013), Yao (2016)	Anzahl RCTs: 16 Patienten: N=811			7. Lebens-qualität (tumor-spezifisch) 8. Sicherheit	→ Akupunktur versus Edukation: 4-26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=121; I^2=79%; SMD=-0.35 (-1.48, 0.77) (p≥0.05) <u>3. Antihormontherapie induzierter Schmerz (Arthralgie):</u> → siehe Chen (2017) [4] <u>4. Steifigkeit</u> → Akupunktur + UC versus UC: 4-26 Wochen-Follow-up: 4 RCTs, N=112; I^2=58%; SMD=-0.65 (-1.16, -0.13) (p<0.05) <u>5. Gastrointestinale Symptome</u> → Akupunktur + UC versus UC: 4-26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=56; I^2=0%; SMD=-0.30 (-0.76, 0.15) (p≥0.05)		Laut Angaben kein COI		

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur versus SHAM: 4-26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=74; SMD=-0.04 (-0.43, 0.34) (p≥0.05) → Akupunktur versus Edukation: 4-26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=105; SMD=-0.04 (-0.74, 0.66) (p≥0.05) → Akupunktur versus Entspannung: 4-26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=74; SMD=0.04 (-0.41, 0.50) (p≥0.05) <u>6. Menopausale Symptome:</u> → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 22-Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=59, signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.004 und p=0.001)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur versus Östrogen/Progesteron: 12-104 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=44, vergleichbare Kurzzeit-effekte (keine signifi-kanten Gruppenunter-schiede bis Woche 39 (p≥0.05)), danach signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten der Medikation mit Östrogen/Progesteron (p=0.002 und p=0.039) → Akupunktur versus Entspannung: 12-36 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=38 Signifikante Inner-gruppeneffekte (p<0.001), keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) <u>7. Lebensqualität (tumor-spezifisch):</u> → Akupunktur + UC versus UC: 4-26 Wochen-Follow-up: 3 RCTs, N=96; I^2=86%;				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					SMD=-0.29 (-1.30, 0.70) (p≥0.05) → Akupunktur versus Edukation: 4-26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=145; I^2=0%; SMD=-0.09 (-0.45, 0.26) (p≥0.05)				
Pan (2018): Akupunktur kann möglicherweise helfen, unangenehme Nebenwirkungen zu reduzieren, die mit der Hormon-Therapie bei Brustkrebs verbunden sind. Dennoch fehlt eine umfassende Bewertung der aktuellen Beweislage aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit der Akupunktur zur Verringerung hormontherapeutischer Nebenwirkungen bei Brustkrebspatientinnen zu untersuchen. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken, wurden RCTs eingeschlossen, welche Akupunktur bei erwachsenen Frauen mit Brustkrebs und Antihormontherapie bedingten Nebenwirkungen untersuchten. Die Interventionen umfassten eine konventionelle Akupunkturbehandlung im Vergleich zu keiner Behandlung, Scheinbehandlung, Entspannung oder konventionellen pharmazeutischen Medikamenten. Wichtige Zielgrößen waren die Linderung von Häufigkeit und Symptomen, sowie das Vorhandensein hormontherapeutischer Nebenwirkungen, wie z.B. Hitzewallungen, Fatigue (Müdigkeit), Antihormontherapie induzierter Schmerz (Arthralgie) oder menopausale Symptome. Insgesamt wurden 17 RCTs untersucht, darunter insgesamt 810 Brustkrebspatientinnen. Im Vergleich zu Kontrolltherapien deuteten die zusammengefassten Ergebnisse darauf hin, dass Akupunktur moderate Auswirkungen auf die Verbesserung der Steifigkeit hatte. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede bei Hitzewallungen, Müdigkeit, Schmerzen, Magen-Darm-Symptomen, allgemeinem Wohlbefinden und körperlichem Wohlbefinden beobachtet. Akupunktur-Therapie scheint potenziell nützlich bei der Linderung der funktionellen Steifigkeit zu sein. Außerdem gaben Patienten in der Akupunktur-Gruppe weniger menopausale Symptome nach der Intervention und 22 Wochen danach im Vergleich zur Patienten, die Standardversorgung erhielten an. Es sind jedoch noch weitere Studien mit großen Stichproben und gut konzipiertem Design erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.									
Pan-Weisz (2019): Patient-reported health-related quality of life outcomes in supportive-care interventions for adults with brain	SR Suchzeitraum: bis April 2018 Datenbanken: PubMed,	RCT Astrozytom (Grad II) Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet)	Individualisierte und standardi-sierte manuelle Körperakupunk-tur + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebens-qualität (tumor-spezifisch)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (tumor-spezifisch):</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention:	Keine UEs/ SUEs in RCT berichtet	**Primär-studie:** nicht berichtet **Review:** kein Funding	**Primärstudie:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 0 PB: 0 DB: 1 AB: 1 RB: nicht berichtet	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
tumors: A syste-matic review. Psychooncology. [19] Ref-ID: 895 Eingeschlossene Primärstudien: Yu (2013)	PsycInfo, Web of Science, CINAHL Einschluss-kriterien: RCTs, Erwachsene Frauen mit Hirntumor Anzahl RCTs: Subsample Akupunktur: 1 Patienten: Subsample Akupunktur: N=58	Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: China	Länge der Intervention: 8 Wochen Kontrollgruppe: UC		signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (individua-lisiert und standardisiert) bezüglich globaler Lebensqualität und der Unterskala Schmerz ($p<0.05$) und signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (individualisiert) bezüglich der Unterskalen Fatigue, Schlaf und Anorexie ($p<0.01$)		Laut Angaben kein COI	OB: 1 **Review:** AMSTAR: 5 Ungenügende Angaben zu Studienergeb-nissen (nur Innergruppen-vergleiche berichtet), Zwischen-gruppenver-gleiche aus Originalpubli-kation	

Pan-Weisz (2019): Ziel dieser systematischen Literaturrecherche war es, unterstützende (psychosoziale / verhaltensbezogene, pharmakologische, komplementäre oder alternative) Interventionen zu identifizieren, die in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bei Erwachsenen mit Hirntumoren im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht wurden und zu bewerten, ob die entwickelten Interventionen die Lebensqualität im Vergleich zu Kontrollbedingungen wirksam verbessert haben. Eine Studie untersuchte dabei die Wirkung von Individualisierter und standardisierter manueller Körperakupunktur über einen Zeitraum von 8 Wochen im Vergleich zur Standardversorgung. Die individualisierte und standardisierte Akupunktur zeigte bedeutsame Verbesserungen der Lebensqualität, sowie der Unterskala Schmerz im Vergleich zur

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kontrollbedingung, sowie bedeutsame Verbesserungen hinsichtlich Müdigkeit, Schlaf und Anorexie zugunsten der individualisierten Akupunktur. Die Studie war jedoch schlecht konzipiert und die Studienberichte nicht detailliert genug, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Zeng (2014): Meta-analysis of randomized controlled trials of acupuncture for cancer-related fatigue. Integr Cancer Ther. [14] Ref-ID: 896 Eingeschlossene Primärstudien: Balk (2009), Deng (2007), Johnston (2011), Molassiotis (2012), Molassiotis (2013), Smith (2013)	MA Suchzeitraum: bis Mai 2013 Datenbanken: CINAHL, Scopus, the Cochrane Library, KarzinomJ Full-text Database Einschluss-kriterien: RCTs zu Akupunktur, Erwachsene Patienten mit Krebsdiagnose Anzahl RCTs: 6 Patienten: N=658	RCTs Mamma-Karzinom und Samples mit gemischten Krebsdiagnosen Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Alter: Alter: Erwachsene, mittleres Alter nicht berichtet Länder: USA, Australien, Großbritannien	Manuelle Körper-akupunktur + UC Länge der Interventionen: 2–8 Wochen Kontrollgruppen: UC, Sham-Akupunktur (nicht näher berichtet), Edukation	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue **Sekundärer Endpunkt:** 2. Lebens-qualität (global) 3. Depression	**Während/nach Chemo-/ Radiotherapie:** <u>1. Fatigue:</u> → Akupunktur + (erweitertes) UC versus UC: 2-10 Wochen-Follow-up: 3 RCTs, N=121; I^2=83%; SMD=-1.72 (-3.09, -0.35) (p<0,05)* → Akupunktur + UC versus UC: 2-10 Wochen-Follow-up: 4 RCTs, N=464; I^2=96%; SMD=-1.59 (-1.82, -1.35) (p<0.01)* <u>2. Lebensqualität (global):</u> → Akupunktur versus SHAM: 2-10 Wochen-Follow-up: 3 RCTs, N=121; I^2=92%; SMD=0.99 (-0.70, 2.68) (p≥0.05) <u>2. Depressivität:</u>	RCTs berichten keine SUEs RCTs berichten UEs nicht systematisch (nur 2 RCTs berichten UEs, die als nicht assoziiert mit Aku-punktur beschrieben werden	**Primär-studien:** nicht berichtet **Review:** kein Funding Laut Angaben kein COI	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 3 PB: 0 DB: 3 AB: 4 RB: 6 OB: 0 **Review:** AMSTAR: 7 Signifikante Heterogenität in allen Metaanalysen Publikations-bias: nicht berichtet *Gekennzeich-neter Effekt-schätzer wurde mittels Random Effects Model neu kalkuliert,	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur versus SHAM: 2-10 Wochen-Follow-up: 3 RCTs, N=121; I^2=95%; SMD=1.38 (-1.02, 3.79) (p≥0.05)			es wurden zwei ursprünglich getrennte Analysen zu einer zusam-mengefasst, da die zusätzlich zur Akupunktur gegebene Interventionen ebenfalls als UC gezählt werden können 1 RCT ausge-schlossen: Gründe: – Molassiotis (2007) ver-gleicht Aku-punktur gegen Akupressur	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Zeng (2014):Müdigkeit ist ein belastendes und weit verbreitetes Problem für Menschen mit Krebs. In den letzten Jahren hat die Akupunktur unter Forschern als alternative Managementstrategie für krebsbedingte Müdigkeit (CRF) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese Meta-Analyse zielte darauf ab, die Wirksamkeit der Akupunktur bei krebsbedingter Müdigkeit zu bewerten. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Akupunktur zur Behandlung von CRF wurden in die Studie eingeschlossen. Sieben RCTs wurden für die Metaanalyse eingeschlossen, an denen insgesamt 689 Probanden teilnahmen. Eine Studie verglich Akupunktur gegen Akupressur und wurde daher ausgeschlossen. Die Studien verglichen Akupunktur über einen Zeitraum von 2-8 Wochen mit der Scheinakupunktur oder Standardversorgung. Untersucht wurde primär die Müdigkeit und sekundär die Lebensqualität und Depressivität. Im Vergleich zu Standardversorgung wurde in der Akupunktur-Intervention bedeutsam weniger Müdigkeit 2-10 Wochen nach Abschluss der Intervention berichtet. Im Vergleich zur Scheinakupunktur und für die anderen Maße wurden keine bedeutsamen Unterschiede gefunden. Einige Studien wiesen methodische Mängel auf, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.									

Einzelstudien

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
An (2014): Electro-acupuncture decreases post-operative pain and improves recovery in patients undergoing a supratentorial craniotomy. Am J Chin Med. [20] Ref-ID: 900	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=88 Ausgewertet: N=81 Land: China Zeitraum nicht berichtet	Meningeom und Gliom (Stadium I bis IV) post OP Geschlecht: 53.1% weiblich Alter: Mittelwert: 40	Arm A: N=41 Elektroaku-punktur während der Operation + UC Arm B: N=40 UC	**Primäre Endpunkte:** 1. Postoperativer Schmerz (VAS) 2. Postoperativer Analgetikaver-brauch **Sekundäre Endpunkte:** 3. Übelkeit und Erbrechen (Inzidenz) 4. Schwindel	**Post Operation:** <u>1. Postoperativer Schmerz</u> → Akupunktur + UC versus UC: 1-6 Stunden-Follow-up: signifikanten Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur ($p<0.05$) 24-48 Stunden-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$)	Keine Angaben zu SUEs/UEs	National Basic Research Program of China COI nicht berichtet	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: low AB: low RB: unclear OB: high Endpunkte 4 und 5 lediglich mit kategorialer Skala von 1-4 erhoben	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				5. Anorexie	2. Postoperativer Analgetikaverbrauch: → Akupunktur + UC versus UC: 1-6 Stunden-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) 24-48 Stunden-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 3. Übelkeit und Erbrechen → Akupunktur + UC versus UC: 1-24 Stunden-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 4. Schwindel: → Akupunktur + UC versus UC: 1-24 Stunden-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur + UC versus UC: 48 Stunden-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>5. Anorexie:</u> → Akupunktur + UC versus UC: 1-24 Stunden-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.03) → Akupunktur + UC versus UC: 48 Stunden-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
An (2014): Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung der Elektroakupunktur (EA) auf postoperative Schmerzen, postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) sowie die Genesung bei Patienten nach einer Tumorresektion zu untersuchen. Achtundachtzig Patienten, die eine Tumorresektion benötigten, wurden zufällig einer Gruppe ohne Behandlung (Standardbehandlung) oder der Gruppe, welche während der Operation Elektroakupunktur erhielt, zugeordnet. Die postoperativen Schmerzwerte, der Grad des Schwindelgefühls und der Appetit wurden aufgezeichnet. In den ersten 6 Stunden nach der Operation waren die angegebenen Schmerzwerte und der Analgetika-Verbrauch in der EA-Gruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Außerdem war in der EA-Gruppe das Auftreten von Schwindel innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation bedeutsam geringer als in der Kontrollgruppe und die Patienten gaben einen besseren Appetit an, als die Patienten in der Kontrollgruppe. Aufgrund methodischer Mängel und einer schlechten Studienberichterstattung, müssen die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.									
Bao (2014): Patient-reported outcomes	RCT	Mamma-Karzinom	Arm A: N=24	**Sekundäre Endpunkte:**	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:**	Arm: Aku-punktur	American Society of	Risk of Bias SB: high	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
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. [21] Ref-ID: 901	prospektiv, bizentrisch, Patienten verblindet, 2 Arme Eingeschlossen: N=51 Ausgewertet: N=32-41 Land: USA 2008-2011	(Stadium I bis III), postmenopausal unter antihormoneller Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Median: 61	Manuelle Körper-akupunktur, 8 Wochen, 1x wöchentlich + UC Arm B: N=23 Sham-Akupunktur (nicht-penetrierend an Sham-Akupunktur-punkten) + UC	1. Hitzewallungen (HFRDI) 2. Menopausale Symptome (NSABP) 3. Depression (CESD) 4. Ängstlichkeit (HADS) 5. Schlafqualität (PSQI) 6. Lebensqualität (global) (EUROQOL)	1./2./6. Hitzewallungen/Menopausale Symptome/Lebens-qualität (global): → Akupunktur versus SHAM: 4-12 Wochen-Follow-up: siehe Pan (2018) [6] 3./4./5. Depression/ Ängstlichkeit/Schlaf-qualität: → Akupunktur versus SHAM: 4-12 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p \geq 0.05$)	SUEs: 0/24 UEs: nicht berichtet Arm: SHAM SUEs: 0/24 UEs: nicht berichtet	Clinical Oncology Foundation Young Investiga-tor's Award + Susan Komen Postdocto-ral Fellow-ship Award + Breast Cancer Research Foundation + Maryland Affiliate of Susan G. Komen for the Cure + National Cancer Institute (USA) COI mit Pfizer und Novartis an	PB: high DB: low AB: low RB: low OB: low **Sekundär-analyse von** Bao (2013), der bereits in Chen (2017) **[4]** einge-schlossen wurde	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Bao (2014): Aromatasehemmer (AIs) wurden mit einer Abnahme der vom Patienten berichteten Ergebnisse hinsichtlich Wechseljahrsbeschwerden in Verbindung gebracht. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob echte Akupunktur (RA) über 8 Wochen einmal wöchentlich im Vergleich zu Scheinakupunktur (SA; nicht-penetrierende Nadeln) die Ergebnisse bei Brustkrebspatientinnen verbessert, die sich postmenopausal in anti-hormoneller Therapie befinden. Postmenopausale Frauen mit Brustkrebs unter antihormoneller Therapie mit behandlungsassoziierten muskuloskelettalen Symptomen wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie auf 8 wöchentliche RA vs SA randomisiert. Fragebögen zu Wechseljahrsbeschwerden, Angstzustände und Depressionen im Krankenhaus, Schlafqualität, Hitzewallungen und Lebensqualität wurden zu Studienbeginn, 4, 8 und 12 Wochen nach der Intervention an die Patienten ausgegeben. Im Vergleich zum Ausgangswert verbesserten sich die Ergebnisse von Akupunktur-Patienten in 8 Wochen bedeutsam in Bezug auf Wechseljahrsbeschwerden. Die Ergebnisse in der Scheinakupunktur-Gruppe hinsichtlich der Lebensqualität und Wechseljahrsbeschwerden verbesserten sich ebenfalls bedeutsam. Echte Akupunktur und Scheinakupunktur waren beide mit einer Verbesserung der berichteten Ergebnisse bei Brustkrebspatientinnen verbunden, die Ais einnahmen. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Die methodische Qualität war überwiegend gut.									
Bokmand (2013): Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. Breast. [22] Ref-ID: 902	RCT prospektiv, monozentrisch, Patienten verblindet, 3 Arme Eingeschlossen: N=94 Ausgewertet: N=94 Land: Dänemark Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom (Stadium nicht berichtet) zum Teil unter antihormoneller Therapie mit Hitzewallungen und Schlaf-problemen Alter Durchschnitt: 61 Jahre Geschlecht: 100% weiblich	Arm A: N=31 Manuelle Körper-akupunktur 5 Wochen, 1x wöchentlich + UC Arm B: N=29 Sham-Akupunktur (oberflächlich-penetrierend an Sham-Akupunktur-punkten) + UC Arm C: N=34 UC	**Primäre Endpunkte:** 1. Hitzewallungen (VAS) 2. Schlafqualität/ Schlafstörung (ja/nein)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Hitzewallungen:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur ($p<0.05$) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur ($p<0.05$) <u>2. Schlafqualität:</u> → siehe Choi (2017) [9]	Arm: Akupunktur SUEs: 0/31 UEs: 4/31 Arm: SHAM SUEs: 0/29 UEs: 8/29 Arm: UC SUEs: 0/34 UEs: 1/34	Keine Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: low AB: low RB: low OB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Bokmand (2013): Diese Studie untersuchte die Wirkung von Akupunktur auf Hitzewallungen und Schlafstörungen bei Patienten, die sich aufgrund von Brustkrebs in Behandlung befanden. Die Wirkung der Akupunktur wurde mit einer Scheinakupunkturgruppe und einer Kontrollgruppe ohne Behandlung verglichen. Es wurden 94 Frauen zufällig auf die drei Gruppen verteilt: 31 erhielten Akupunktur über einen Zeitraum von 5 Wochen einmal wöchentlich, 29 erhielten Scheinakupunktur und 34 erhielten keine Behandlung. In der Akupunkturgruppe zeigten 16 Patienten (52%) einen bedeutsamen Effekt hinsichtlich der Hitzewallungen im Vergleich zu sieben Patienten (24%) in der Scheingruppe. Die Wirkung trat nach der zweiten Akupunktursitzung auf und hielt nach der letzten Behandlung mindestens 12 Wochen an. Ein statistisch bedeutsamer positiver Effekt zeigte sich auch auf die Schlafqualität in der Akupunkturgruppe im Vergleich zu der Scheinakupunktur- und der Nichtbehandlungsgruppe. Es wurden keine Nebenwirkungen der Akupunktur registriert. Die methodische Qualität der Studie war teilweise jedoch schlecht oder unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Brinkhaus (2019): Prophylactic acupuncture treatment during chemotherapy with breast cancer: a randomized pragmatic trial with a retrospective nested qualitative study. Breast Cancer Res Treat. [23] Ref-ID: 903	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=150 Ausgewertet: N=150 Land: Deutschland 2012-2015	Mamma-Karzinom (Stadium I bis III) vor/unter Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 51	Arm A: N=75 Manuelle Körper-akupunktur, Anzahl und Dauer individuell entsprechend der Symptome + UC Arm B: N=75 UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Fatigue (FACIT-F) 3. Symptome Toxizität (FACT-GOG-NTX) 4. Sicherheit	**Während Chemo-therapie:** <u>1. Lebensqualität (tumorspezifisch):</u> → Akupunktur + UC versus UC: 12 und 26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>2. Fatigue:</u> → Akupunktur + UC versus UC: 12 und 26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>3. Symptome Toxizität:</u> → Akupunktur + UC	Arm: Aku-punktur 518 AEs Arm: UC 561 AEs	Dorit & Alexander Otto Stiftung (Deutsch-land) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: low OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					versus UC: 12 und 26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
Brinkhaus (2019): Diese Studie untersuchte die Wirkung einer zusätzlichen prophylaktischen Akupunktur während der Chemotherapie auf die Lebensqualität und die Nebenwirkungen im Vergleich zur Standardbehandlung bei Brustkrebspatientinnen. In der Studie wurden neu diagnostizierte Brustkrebspatientinnen über einen Zeitraum von 6 Monaten zufällig einer zusätzlichen Akupunkturbehandlung oder einer Standardversorgung allein (Kontrollgruppe) zugeordnet. Das primäre Ergebnis war die krankheitsspezifische Lebensqualität. Zwanzig qualitative halbstrukturierte Interviews wurden mit zehn Patienten aus jeder Gruppe hinsichtlich ihrer subjektiven Erfahrungen durchgeführt. Insgesamt 150 Frauen den Gruppen zugeteilt. Für die Lebensqualität nach 6 Monaten, wurde kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen gefunden. Qualitative Inhaltsanalysen zeigten, dass Patienten in der Akupunkturgruppe positive Auswirkungen auf das psychische und physische Wohlbefinden beschrieben. Für beide Patientengruppen waren Bewältigungsstrategien wichtiger als die Reduzierung von Nebenwirkungen. Brustkrebspatientinnen, die während der Chemotherapie eine prophylaktische Akupunktur erhielten, zeigten in den Fragebögen im Gegensatz zu den in den qualitativen Interviews berichteten positiven Effekten keine bessere Lebensqualität. Bewältigungsstrategien für Krebs scheinen wichtig zu sein. Die methodische Qualität kann insgesamt als gut bewertet werden.									
Deng (2018): Acupuncture for reduction of symptom burden in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a randomized sham-controlled trial. Support Care Cancer. [24] Ref-ID: 906	RCT prospektiv, monozentrisch, Patienten verblindet, 2 Arme Eingeschlossen: N=63 Ausgewertet: N=60 Land: USA 2013-2016	Multiples Myelom während Stamm-zelltransplanta-tion Geschlecht: 63% weiblich Alter: Mittelwert: 58	Arm A: N=29 Manuelle Körper-akupunktur 1 Woche, täglich + UC Arm B: N=31 Sham-Akupunktur (nicht-penetrie-rend an Sham-Akupunktur-punkten) + UC	**Primäre Endpunkte:** 1. Schmerz während Stamm-zelltransplantation (MDASI) 2. Analgetikaver-brauch (Opioide) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Übelkeit (MDASI)	**Während Stammzell-transplantation:** <u>1. Schmerz während Stammzelltrans-plantation:</u> → Akupunktur versus SHAM: 2-4 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) <u>2. Analgetikaverbrauch (Opioide):</u>	Keine SUEs aufgetreten	Gateway for Cancer Research grant + MSK Trans-lational Research and Integrative Medicine Grant + National Institutes	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: low AB: low RB: low OB: high Die Autoren gegen an, dass die Studie nicht adäquat gepowert ist.	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
+ **Deng (2019): Reduction of opioid use by acupuncture in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: secondary analysis of a randomized, sham-controlled trial. Pain Med. [25]** Ref-ID: 905				4. Anorexie (MDASI)	→ Akupunktur versus SHAM: 2 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) 4 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) in Patienten, die zur Baseline noch keine Opioide einnahmen, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) in Patienten, die zur Baseline bereits Opioide einnahmen <u>3./4. Übelkeit/ Anorexie:</u> → Akupunktur versus SHAM: 2 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) 4 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)		of Health/ National Cancer Institute + Cancer Center Support Grant + AC Israel Foundation + Byrne Fund. COI mit Helsinn Healthcare, Amgen, Actinuum, Celgene, Johnson & Johnson, Miltenyi, Takeda, Jazz Pharmaceutical, Takeda, Novartis, Kite, Spectrum, Karyopharm		

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Deng (2018): Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HCT) ist potenziell kurativ für eine Reihe von hämatologischen Malignitäten (bösartige Erkrankungen, die das Blutbildende System betreffen), ist jedoch mit einer hohen Symptombelastung verbunden. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Akupunktur als integrative Behandlung bei häufigen Symptomen während der HCT zu untersuchen. Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom (Krebserkrankung der Plasmazellen, die einen wichtigen Teil des Immunsystems darstellen) die HCT erhielten, wurden zufällig den verschiedenen Gruppen zugeteilt und erhielten ab dem Tag nach der Chemotherapie 5 Tage lang einmal täglich entweder echte oder Scheinakupunktur. Patienten und klinische Gutachter, jedoch keine Akupunkteure, waren für die Gruppenzuordnung blind. Symptombelastung, das heißt Schmerz während der Stammzelltransplantation, sowie der Schmerzmittelverbrauch wurden zu Studienbeginn, während der Transplantation und 15 und 30 Tage nach der Transplantation durch die Teilnehmer bewertet. Unter 60 Teilnehmern führte die echte Akupunktur nach 15 Tagen und nach 30 Tagen zu keiner bedeutsamen Verringerung der Schmerzen während der Transplantation und im Anschluss im Vergleich zur Scheingruppe. Echte Akupunktur zeigte sich bedeutsam wirksamer bei der Verringerung von Übelkeit, Appetitlosigkeit und Schläfrigkeit nach 15 Tagen, nach 30 Tagen waren diese Unterschiede jedoch nicht mehr feststellbar. Patienten in der Akupunkturgruppe, die zu Beginn der Behandlung noch keine Opioide einnahmen, zeigten nach 30 Tagen einen geringeren Verbrauch an Schmerzmitteln im Vergleich zur Scheingruppe. Dieser Unterschied wurde nicht gefunden für Patienten, die bereits zu Beginn der Intervention Opioide einnahmen. Echte Akupunktur kann Symptomen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit und Schläfrigkeit bei Patienten mit fortschreitenden hämatologischen Erkrankungen möglicherweise verhindern und den Einsatz von Schmerzmitteln reduzieren. Die Studie weist jedoch teilweise eine geringe bis unklare methodische Qualität auf, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Deng (2013): Acupuncture for the treatment of post-chemotherapy chronic fatigue: a randomized, blinded, sham-controlled trial. Support Care Cancer. [26] Ref-ID: 904	RCT prospektiv, monozentrisch, Patienten verblindet, 2 Arme Eingeschlossen: N=101 Ausgewertet: N=74 Land: USA 2004-2009	Sample mit gemischten Krebsdiagnosen nach Chemo-therapie mit chronischer Fatigue (2% Antihormon-therapie) Geschlecht: 82% weiblich Alter: Mittelwert: 53	Arm A: N=34 Manuelle Körper-akupunktur 6 Wochen, 1 x wöchentlich + UC Arm B: N=40 Sham-Akupunktur (nicht-penetrie-rend an Sham-Akupunktur-punkten) + UC	**Primäre Endpunkte:** 1. Fatigue (BFI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G) 3. Ängstlichkeit (HADS) 4. Depressivität (HADS)	**Nach Chemotherapie:** 1./2./3./4. Fatigue/ Lebensqualität (tumor-spezifisch)/Ängst-lichkeit/Depressivität: → Akupunktur versus SHAM: Post Inter-vention: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05)	SUEs: 11/74 kein SUE schien mit Akupunktur zusammen-zuhängen	Keine Angaben zur Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: unclear OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Deng (2013): Viele Krebspatienten leiden nach Abschluss der Chemotherapie an anhaltender Müdigkeit. Eine frühere Studie lieferte Hinweise auf eine positive Wirkung von Akupunktur bei diesen Patienten. Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt, um festzustellen, ob Akupunktur die chronische Müdigkeit nach der Chemotherapie wirksamer reduziert als Scheinakupunktur. Krebspatienten, die nach Abschluss der Chemotherapie mindestens 2 Monate lang über eine bedeutsame Müdigkeit berichteten, wurden zufällig einer von zwei Gruppen zugeteilt: sie erhielten 6 Wochen lang einmal wöchentlich entweder echte Akupunktur oder Scheinakupunktur. Die Ermüdung wurde vor und nach der Behandlung unter Verwendung von Fragebögen bewertet. Außerdem wurde die Lebensqualität, Ängstlichkeit und Depressivität gemessen. 101 Patienten wurden den Gruppen zugeteilt, wobei 74 (34 echte Akupunktur; 40 Scheinkontrolle) für Müdigkeit bewertet wurden. Die Müdigkeitswerte fielen in beiden Gruppen zwischen dem Ausgangswert und nach der Intervention um etwa einen Punkt, ohne dass ein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Die Werte für Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit verbesserten sich ebenfalls in beiden Gruppen, es gab jedoch keinen bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen. Patienten in der Scheinakupunkturgruppe wechselten in Woche 7 zu einer echten Akupunktur. Nach 6 Monaten wurden keine langfristigen Verringerungen der Ermüdungswerte beobachtet. Echte Akupunktur, wie sie in dieser Studie bereitgestellt wurde, reduzierte die chronische Müdigkeit nach der Chemotherapie nicht mehr als Scheinakupunktur. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein intensiveres Behandlungsschema möglicherweise wirksamer ist. Weitere Studien sind notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen.									
Enblom (2012): Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea – a randomized controlled study. Ann Oncol. [11] Ref-ID:907 + **Enblom (2017): Reduced need for rescue antiemetics and Improved capacity to eat in patients receiving**	RCT prospektiv, monozentrisch, Patienten verblindet, 2 Arme Eingeschlossen: N=237 Ausgewertet: N=197 Land: Schweden 2004-2006	Gyäkologisches-Karzinom, Colon/Rektal-Karzinom, Hoden-Karzinom, Pankreas-Karzinom unter Radio-therapie, 29% auch unter Chemotherapie Geschlecht: 84% weiblich Alter: Mittelwert: 64	Arm A: N=97 Manuelle Körper-akupunktur 5 Wochen, 2-3x wöchentlich + UC Arm B: N=100 Sham-Akupunktur (nicht-penetrie-rend an Sham-Akupunktur-punkten) + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Übelkeit und Erbrechen (VAS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Radiotherapie induzierter Schmerz (ja/nein) 3. Antiemetika-verbrauch 4. Anorexie (ja/nein)	**Während Radio-therapie:** <u>1. Übelkeit und Erbrechen:</u> → Akupunktur versus SHAM: Während/post Intervention und 4 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p \geq 0.05$) <u>2. Radiotherapie induzierter Schmerz:</u> → siehe Chiu (2017) [5] <u>3. Antiemetika-verbrauch:</u>	Arm: Aku-punktur SUEs: 2/97 UEs: 3/97 Arm: SHAM SUEs: 2/100 UEs: 3/100	Swedish Cancer Society + Swedish Institute for Health Sciences + County Council of Östergöt-land + Vardal Foundation + Allergy Research and the Östgöta Cancer Fund.	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: low AB: low RB: low OB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
acupuncture com-pared to patients receiving sham acupuncture or standard care during radiotherapy. Evid Based Comple-ment Alternat Med. [27] Ref-ID: 908				5. Schlafqualität/ Schlafstörung (ja/nein)	→ Akupunktur versus SHAM: Während/post Intervention und 4 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>4./5. Anorexie/Schlaf-störung:</u> → Akupunktur versus SHAM: Während/post Intervention und 4 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)		Laut Angaben kein COI		

Enblom (2012): Es ist nicht bekannt, ob (echte) Akupunktur bei den Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen während der Strahlentherapie bei Krebspatienten wirksam ist.
Es wurden 215 Krebspatienten nach dem Zufallsprinzip über 5 Wochen 2-3 Mal pro Woche mit einer Akupunkturform behandelt: durch echte Akupunktur oder durch Scheinakupunktur mit nicht eindringenden Scheinnadeln. Patienten wussten nicht, welcher Gruppe sie zugeteilt waren. Die Patienten dokumentierten während der Strahlentherapie täglich Übelkeit und Erbrechen. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Übelkeitsepisode.
In der Akupunktur- und der Scheinakupunkturgruppe hatten 70% und 62% während der Strahlentherapiezeit mindestens einmal Übelkeit. 25% und 28% erbrachen sich und 42% und 37% nahmen mindestens einmal Antiemetika (Medikament zur Verringerung von Übelkeit und Erbrechen) ein. 95% in der Akupunktur-Gruppe und 96% in der Schein-Akupunktur-Gruppe glaubten, dass die Behandlung gegen Übelkeit wirksam war. In beiden Gruppen zeigten 67% positive Auswirkungen auf Entspannung, Stimmung, Schlaf oder Schmerzreduktion und 89% wünschten sich eine erneute Behandlung. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden. Akupunktur scheint bei durch Strahlentherapie verursachter Übelkeit nicht wirksamer als Scheinakupunktur zu sein. Fast alle Patienten in beiden Gruppen berichteten jedoch, dass die Behandlung bei Übelkeit wirksam war. Der Studienbericht war teilweise nicht detailliert genug, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Feng (2011): Clinical research of acupuncture on malignant tumor patients for improving depression and sleep quality. J Tradit Chin Med. [15] Ref-ID: 909	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=80 Ausgewertet: N=80 Land: China 2008-2010	Sample mit gemischten Krebsdiagnosen mit erhöhten Depressions-werten und eingeschränkter Schlafqualität Geschlecht: 66% weiblich Alter: Mittelwert: 64	Arm A: N=40 Manuelle Körper-akupunktur 4 Wochen, 7x wöchentlich + UC Arm B: N=40 Fluoxetine (Prozac) 20mg pro Tag + UC	**Endpunkte:** 1. Depressivität (SDS) 2. Schlafqualität (PSQI)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** 1. Depressivität: → Akupunktur versus Fluoxetine: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur für selbst-berichtete und fremd-geratete Depressivität ($p<0,05$) 2. Schlafqualität: → siehe Choi (2017) [9]	Keine Angaben zu SUEs/UEs	Keine Angaben zu Finan-zierung und COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: unclear	2b
Feng (2011): Ziel der Studie war es, die Wirkung von Akupunktur auf Depressionen und Schlaflosigkeit bei bösartigen Tumor-Patienten zu untersuchen. Achtzig Patienten mit gemischten Krebsdiagnosen mit erhöhten Depressionswerten und eingeschränkter Schlafqualität wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: Akupunktur-Gruppe, welche über 4 Wochen 7 mal wöchentlich manuelle Körperakupunktur erhielt oder eine Kontrollgruppe, welche ein Antidepressivum erhielt (Fluoxetine). Alle Patienten wurden nach 30-tägiger Behandlung anhand der Selbstbewertungs-Depressionsskala und einer Schlafqualitäts-skala bewertet. Die Akupunkturgruppe berichtete nach der Behandlung bedeutsam niedrigere Depressions-Werte und eine verbesserte Schlafqualität als die Kontrollgruppe. Akupunktur kann möglicherweise Depressionen, welche mit einer bösartigen Tumorerkrankung zusammenhängen wirksam reduzieren, die Schlafqualität verbessern und zur Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten beitragen. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.								
Frisk (2012): Acupuncture improves health-related quality-of-life (HRQoL) and sleep in women with breast cancer	RCT prospektiv, multizentrisch, offen, 2 Arme	Mamma-Karzinom (Stadium 0-III) nach Abschluss der adjuvanten Therapie, teilweise	Arm A: N=26 Elektroaku-punktur 12 Wochen + UC	**Sekundäre Endpunkte:** 1. Hitzewallungen (VAS)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** 1. Hitzewallungen: → Akupunktur versus Östrogen/Progesteron: Post Intervention und 52 Wochen-Follow-up:	Keine SUEs/UEs durch Aku-punktur	Medical Research council of South-East of Sweden	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
and hot flushes. Support Care Cancer. [28] Ref-ID: 910	Eingeschlossen: N=45 Ausgewertet: N=44 Land: Schweden 1998-2002	Hormon-therapie mit Tamoxifen Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 54	Arm B: N=18 Hormontherapie mit Östrogen/ Progesteron-Kombination + UC	2. Lebensqualität (global) (WHQ, PGWB) 3. Schlafqualität (Diary)	signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Hormontherapie ($p<0.05$) <u>2. Lebensqualität (global):</u> → Akupunktur versus Östrogen/Progesteron: Post Intervention und 52 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$) <u>3. Schlafqualität:</u> → siehe Choi (2017) [9]		COI nicht berichtet	Substudie der HABITS Studie mit primären Endpunkt Überleben, Sekundär-Auswertung von Frisk (2008)	
Frisk (2012): Ziel der Studie war es, die Auswirkungen von Elektroakupunktur (EA) und Hormontherapie (HT) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Schlaf bei Brustkrebsüberlebenden mit Wechseljahrsbeschwerden zu untersuchen. 45 Frauen, die 12 Wochen lang entweder EA oder 24 Monate lang HT erhielten, wurden bis zu 2 Jahre lang beobachtet. Leiden und Anzahl von Hitzewallungen, Schlafqualität und Lebensqualität wurden vor und während der Behandlung sowie 6, 9, 12,18 und 24 Monate nach Beginn der Behandlung. Im Vergleich zur EA-Gruppe berichtete die HT-Gruppe eine bedeutsame Abnahme der Hitzewallungen, sowohl kurz als auch langfristig. Für die anderen Parameter wurden keine Gruppenunterschiede gefunden. Sowohl EA als auch HT erhöhten die Lebensqualität und den Schlaf, möglicherweise durch abnehmende Anzahl und Belastung durch Hitzewallungen. Obwohl die Hitzewallungen in der EA-Gruppe weniger abnahmen als in der HT-Gruppe, verbesserte sich die Lebensqualität zumindest in gleichem Maße, möglicherweise aufgrund anderer EA-Effekte, die nicht durch HT induziert wurden. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Garland (2019): Acupuncture versus cognitive behavioral therapy	RCT prospektiv, bizentrisch, offen,	Mamma-Karzinom, Prostata-Karzinom,	Arm A: N=80 Manuelle Körper-akupunktur	**Primärer Endpunkt:** 1. Insomnie Schwere (IS)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Insomnie Schwere:</u>	Arm: Aku-punktur SUEs: 0/78 UEs: 9/78	Patient-Centered Outcomes Research	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
for insomnia in cancer survivors: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. [29] Ref-ID: 911	2 Arme Eingeschlossen: N=160 Ausgewertet: N=160 Land: USA 2015-2017	Hemtologische Karzinoms, und weiter Karzinoms (Stadium 0-IV) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 56.9% weiblich Alter: Mittelwert: 61.5	8 Wochen, Gesamtzeit: 240 Minuten + UC Arm B: N=80 Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (CBTI) 8 Wochen, Gesamtzeit: 240 Minuten + UC	**Sekundäre Endpunkte:** 2. Schlafqualität (PSQI) 3. Schlafmittel-verbrauch 4. Schmerz (BPI) 5. Fatigue (MFSI) 6. Ängstlichkeit (HADS) 7. Depression (HADS) 8. Lebensqualität (global) (PROMIS-GHS)	→ Akupunktur versus CBT: Post Intervention und 20 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CBT (p<0.05) <u>2. Schlafqualität:</u> → Akupunktur versus CBTI: Post Intervention und 20 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CBT (p<0.05) <u>3. Schlafmittel-verbrauch:</u> → Akupunktur versus CBTI: Post Intervention und 20 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>4. Schmerz:</u> → Akupunktur versus CBTI: Post Intervention signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)	Arm: CBTI SUEs: 2/73 UEs: 5/73	Institute (PCORI) + National Institutes of Health/ National Cancer Institute Cancer Center (USA) Laut Angaben kein COI	AB: low RB: low OB: low	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					20 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 5./6./7./8. Fatigue/ Ängstlichkeit/Depres-sivität/Lebensqualität (global): → Akupunktur versus CBTI: Post Intervention und 20 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Garland (2019): Schlaflosigkeit ist eine häufige und belastende Erkrankung, die bei Krebsüberlebenden auftritt. Obwohl Krebsüberlebende die Verwendung einer nichtpharmakologischen Behandlung zur Behandlung von Schlaflosigkeit bevorzugen, ist die vergleichende Wirksamkeit zwischen Akupunktur und kognitiver Verhaltenstherapie bei Schlaflosigkeit (CBT-I) für diese Störung unbekannt. In dieser Studie wurden Krebspatienten zufällig entweder einer Akupunkturbehandlung oder einer kognitiver Verhaltenstherapie zugeteilt, welche sie je über 8 Wochen erhielten. Bei der Akupunktur wurden bestimmte Punkte des Körpers mit Nadeln stimuliert. CBT-I umfasste Schlafbeschränkung, Reizkontrolle, kognitive Umstrukturierung, Entspannungstraining und Edukation. Es wurde der Schweregrad der Schlaflosigkeit (primäres Ergebnis), Schmerzen, Müdigkeit, Stimmung und Lebensqualität nach der Behandlung (8 Wochen) mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 20 Wochen gemessen. CBT-I war wirksamer als Akupunktur nach der Behandlung hinsichtlich der Verbesserung der Schlaflosigkeit und Schlafqualität. Sowohl Akupunktur als auch CBT-I führten jedoch zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung des Schweregrads der Schlaflosigkeit und diese Verbesserungen hielten auch nach 20 Wochen an. Akupunktur war am Ende der Behandlung bei Schmerzen wirksamer; Beide Gruppen hatten ähnliche Verbesserungen in Bezug auf Müdigkeit, Stimmung und Lebensqualität und reduzierten den Gebrauch von Schlafmitteln. Obwohl beide Behandlungen bedeutende und dauerhafte Verbesserungen erbrachten, war CBT-I wirksamer und sollte die erste Therapielinie sein. Die relativen Unterschiede in der vergleichenden Wirksamkeit zwischen den beiden Interventionen für bestimmte Gruppen sollten in künftigen Studien mit ausreichender Qualität bestätigt werden, um maßgeschneiderte Interventionen gegen Schlaflosigkeit zu entwickeln. Die methodische Qualität und Berichterstattung ist überwiegend als gut zu bewerten.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Garland (2017): Comparative effectiveness of electro-acupuncture versus gabapentin for sleep distur-bances in breast cancer survivors with hot flashes: a randomized trial. Menopause. [30] Ref-ID: 912	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=58 Ausgewertet: N=58 Land: USA 2009-2013	Mamma-Karzinom (Stadium 0 bis III) nach adjuvanter Therapie mit Hitzewallungen (63.8% unter Antihormoneller Therapie) Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 51.7	Arm A: N=30 Elektro-akupunktur 8 Wochen, 1-2x wöchentlich + UC Arm B: N=28 Gabapentin 900mg pro Tag + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Schlafqualität (PSQI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Sicherheit	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** 1. Schlafqualität: → Akupunktur versus Gabapentin: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.04)	→ siehe Hervik (2016) [17]	National Institutes of Health/ National Cancer Institute Cancer Center Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: low Sekundär-Auswertung von Mao (2015)	1b
Garland (2017): Schlafstörungen sind häufig eine Folge von Hitzewallungen bei Brustkrebsüberlebenden. In dieser Studie wurden die Auswirkungen der Elektroakupunktur (EA) gegenüber Gabapentin (GP), einem Medikament welches die Reizweiterleitung an den Nervenbahnen verringert, auf Schlafstörungen bei Brustkrebsüberlebenden untersucht, bei denen täglich Hitzewallungen auftreten. Untersucht wurden insgesamt 58 Brustkrebsüberlebende, bei denen mindestens zweimal täglich störende Hitzewallungen auftraten. Die Teilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip 8 Wochen EA oder einmal täglich GP (Gesamtdosis von 900 mg / Tag). Gemessen wurde die Änderung der Schlafqualität nach 8 Wochen. Am Ende der Behandlung in Woche 8 berichtete die EA-Gruppe eine bedeutsam bessere Schlafqualität als die GP-Gruppe. Die EA hatte auch eine verbesserte Schlaflatenz und Schlafeffizienz im Vergleich zur GP-Gruppe. In Woche 8 hatte die EA-Gruppe eine verbesserte Schlafdauer, weniger Schlafstörungen, eine kürzere Schlaflatenz, eine verringerte Tagesfunktionsstörung, eine verbesserte Schlafeffizienz und eine bessere Schlafqualität im Vergleich zum Ausgangswert, während sich die Dauer der GP-Gruppe verbesserte und nur die Schlafqualität. Bei Frauen mit Hitzewallungen scheint die Wirkung von EA vergleichbar oder sogar besser als die Einnahme von Gabapentin zur Verbesserung der Schlafqualität, insbesondere in den Bereichen Schlaflatenz und Effizienz. Um diesen vorläufigen Befund zu bestätigen, sind größere Studien von guter Qualtität mit längeren Nachsorge-Messungen erforderlich.									
Greenlee (2016): Randomized sham-controlled pilot trial of weekly	RCT prospektiv, monozentrisch,	Mamma-Karzinom (Stadium I bis III)	Arm A: N=25 Elektro-akupunktur	**Primärer Endpunkt:**	**Während Chemo-therapie:** 1. Neuropathischer Schmerz (Prävention):	Arm: Aku-punktur SUEs: 0/25 UEs: 1/25	Breast Cancer Research Foundation	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. [31] Ref-ID: 913	Patienten verblindet, 2 Arme Eingeschlossen: N=63 Ausgewertet: N=48 Land: USA 2009-2014	vor Beginn der Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 50	12 Wochen, 1x wöchentlich + UC Arm B: N=23 Sham-Akupunktur (nicht-penetrierend an Sham-Akupunktur-punkten) + UC	1. Neuropathischer Schmerz (Prävention) (BPI)	→ Akupunktur versus SHAM: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p \geq 0.05$) 16 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Sham-Akupunktur ($p < 0.05$): Patienten entwickeln nach Akupunktur mehr neuropathische Schmerzen als nach Sham	Arm: SHAM SUEs: 0/23 UEs: 0/23	+ National Cancer Institute (USA) Laut Angaben kein COI	AB: low RB: low OB: low „Pilotstudie“, aber apriori Stichprobenberechnung	
Greenlee (2016): Das Ziel der Studie war es, die Wirkung von Elektroakupunktur (EA) zur Vorbeugung oder Verringerung von durch Chemotherapie hervorgerufenen neuropathischen Schmerzen (Nervenschmerzen) bei Brustkrebspatientinnen zu untersuchen. Frauen mit Brustkrebs erhielten nach dem Zufallsprinzip über 12 Wochen einmal wöchentlich echte Elektroakupunktur (EA) oder Scheinakupunktur (SEA) gleichzeitig mit der Chemotherapie. Die Probanden Selbstbewertungs-Fragebögen zu neuropathischen Schmerzen zu Studienbeginn sowie in den Wochen 6, 12 und 16 aus. In Woche 12 berichteten beide Gruppen über einen Anstieg der neuropathischen Schmerzen, es wurden jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. In Woche 16 kehrte die SEA-Gruppe zum Ausgangswert zurück, während sich die EA-Gruppe weiter verschlechterte. Besorgniserregend war, dass sich EA-Patienten langsamer erholten als SEA-Patienten. Weitere Studien sind notwendig, um die Wirksamkeit von Elektroakupunktur bei neuropathischen Schmerzen zu untersuchen.									
Hershman (2018): Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women	RCT prospektiv, multizentrisch, Patienten verblindet, 3 Arme	Mamma-Karzinom (Stadium I bis III) zum Teil unter Antihormoneller Therapie Geschlecht:	Arm A: N=110 Manuelle Körper-akupunktur 6 Wochen, 1-2x wöchentlich + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Antihormon-therapie induzierter Schmerz (Arthralgie) (BPI)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Antihormontherapie induzierter Schmerz (Arthralgie):</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post	Arm: Aku-punktur SUEs: 0/110 UEs: 106/ 110 Arm: SHAM SUEs: 0/59	National Institutes of Health National Center for Com-plementary	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: low AB: low RB: low OB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. Jama. [32] Ref-ID: 914	Eingeschlossen: N=226 Ausgewertet: N=205 Land: USA 2012-2017	100% weiblich Alter: Median: 60.6	Arm B: N=59 Sham-Akupunktur (oberflächlich-penetrierend an Sham-Akupunk-turpunkten) + UC Arm C: N=57 UC/Warteliste	**Sekundäre Endpunkte:** 2. Steifigkeit (WOMAC) 3. Funktion/Be-einträchtigung (WOMAC) 4. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-ES) 5. Analgetika-verbrauch 6. Opioidver-brauch 7. Sicherheit	Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>2. Steifigkeit:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>3. Funktion/Beein-trächtigung:</u>	UEs: 55/59 Arm: UC nicht be-richtet	and Inte-grative Health (USA) COI mit National Cancer Institute (USA)	Intention-to-treat Analyse des primären Endpunktes 16, 20, 24, und 52 Wochen Follow-up Daten (noch) nicht berichtet Daten zu End-punkt 5 und 6 nicht berichtet	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervent-ion: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) 12 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 4. Lebensqualität (tumorspezifisch): → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervent-ion: signifikante Gruppenunterschiede				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					zugunsten Akupunktur (p<0.05) 12 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
Hershman (2018): Gelenkschmerzen sind die häufigsten Nebenwirkungen von Aromatasehemmern (angewandt bei einer anti-hormonellen Therapie bei Brustkrebs) und führen häufig zum Absetzen der Therapie. Kleine Studien legen nahe, dass Akupunktur die mit Aromatasehemmern verbundenen Gelenksymptome verringern kann. Ziel der Studie war es, die Wirkung von Akupunktur bei der Verringerung von Gelenkschmerzen im Zusammenhang mit Aromatasehemmern zu untersuchen. Geeignete Patienten wurden per Zufallsprinzip einer echten Akupunktur (n = 110), Scheinakupunktur (n = 59) oder Wartelisten (n = 57) zugeordnet. Echte Akupunktur- und Scheinakupunkturprotokolle bestanden aus 12 Akupunktursitzungen über 6 Wochen (2 Sitzungen pro Woche), gefolgt von 1 Sitzung pro Woche für 6 Wochen. Die Wartelisten-Kontrollgruppe erhielt keine aktive Intervention. Gemessen wurde der antihormontherapie-induzierte Schmerz, sowie einige weitere Parameter. In der echten Akupunkturgruppe verringerten sich die Schmerzen bedeutsam mehr als in der Scheinakupunkturgruppe und der Wartelisten-Kontrollgruppe. Außerdem berichteten Frauen in der Akupunkturgruppe über eine geringere Steifigkeit, sowie kurzfristig über eine geringere Beeinträchtigung und verbesserte Lebensqualität im Vergleich zur Scheinakupunktur und Warteliste-Gruppe- Bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium und Gelenkschmerzen im Zusammenhang mit der antihormonellen Therapie führte die echte Akupunktur im Vergleich zur Scheinakupunktur oder zur Kontrolle der Warteliste nach 6 Wochen zu einer statistisch bedeutsamen Verringerung der Gelenkschmerzen. Die methodische Qualität ist teilweise jedoch schlecht oder unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Hu (2017): The Effectiveness of electrical acupuncture stimulation in reducing Levels of self-reported anxiety of lung cancer patients during palliative care: a pilot study.	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=229 Ausgewertet: N=188 Land: China	Nicht-kleinzelliges Lungen-Karzinom (Stadium III bis IV) in palliativer Situation Geschlecht: 22.7% weiblich Alter: Mittelwert: 59	Arm A: N=51 Elektro-akupunktur 1 Woche, 7x wöchentlich + UC Arm B: N=75 Sham (Elek-trische Muskel-stimulation an	**Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (SAS) 2. Lebensqualität (global) (SF-16)	**Palliative Situation:** <u>1. Ängstlichkeit:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 4 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)*	keine Anga-ben zu SUEs/UEs	Keine Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high *RCT berichtet nur Innergrup-penvergleiche,	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Iran J Public Health. [33] Ref-ID: 915	2014-2015		Sham-Akupunk-turpunkten) 1 Woche, 7x wöchentlich + UC Arm C: N=62 UC		→ Akupunktur versus SHAM: Post Interven-tion: keine signifikan-ten Gruppenunter-schiede (p≥0.05)* 4 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugun-sten Akupunktur (p<0.05)*			Zwischengrup-penvergleiche für Endpunkt 1 neu kalkuliert, für Endpunkt 2 liegen keine ausreichenden Daten zur Kalkulation von Zwischengruppe nvergleichen vor (nur Grafiken).	

Hu (2017): Lungenkrebs ist weltweit eine ernsthafte Bedrohung für die menschliche Gesundheit und das Leben. Ängstlichkeit tritt bei Palliativpatienten mit Lungenkrebs häufig auf und beeinträchtigt die Lebensqualität. Akupunktur ist möglicherweise eine wirksame und sichere Behandlungsmethode zur Behandlung ängstlichen Symptomatik. Ziel der Studie war es, den Einfluss von elektrischer Akupunkturstimulation auf die selbst berichtete Angst in der Palliativversorgung bei Patienten mit Lungenkrebs zu untersuchen.
188 Palliativpatienten erhielten per Zufallsprinzip entweder über eine Woche täglich eine elektrische Akupunkturstimulation, eine Scheinakupunktur (Muskelstimulation in der Nähe von Nichtakupunkturpunkten), oder eine standardisierte Palliativversorgung. Patienten in der Akupunkturgruppe berichteten über weniger Ängstlichkeit nach der Intervention und 4 Wochen danach im Vergleich zu Patienten, die Standardversorgung erhielten. Im Vergleich zu Patienten in der Scheingruppe wurden keine Unterschiede nach der Intervention gefunden, jedoch nach 4 Wochen zugunsten der echten Intervention. Eine elektrische Akupunkturstimulation könnte die Ängstlichkeit der Patienten mit Lungenkrebs in der Palliativversorgung verringern. Die Studienberichterstattung ist jedoch als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Jung (2017): Effect of acupuncture on postoperative Ileus after distal gastrectomy for gastric cancer. J Gastric Cancer. [34] Ref-ID: 916	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=40 Ausgewertet:	Magen-Karzinom (Stadium I bis III) post OP Geschlecht: 11.1% weiblich Alter: Mittelwert: 60	Arm A: N=18 Manuelle Körper-akupunktur 5 Tage + UC Arm B: N=18 UC	**Sekundäre Endpunkte:** 1. Zeit erster Flatus 2. Zeit erster Stuhlgang 3. Beginn	**Post Operation:** <u>1. Zeit erster Flatus:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)	Keine SUEs/UEs in Zusammen-hang mit Akupunktur aufgetreten	Korea Health & Welfare Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	N=36 Land: Korea 2015-2015			Wasserlassen 4. Beginn Essensaufnahme 5. Krankenhaus-verweildauer	2./3./4./5. Zeit erster Stuhlgang/Beginn Wasserlassen/Beginn Essensaufnahme/ Krankenhausverweil-dauer: → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)			Primärer End-punkt: Restsitz-marker im Dünndarm	
Jung (2017): Akupunktur ist möglicherweise eine Behandlungsoption zur Behandlung des postoperativen Darmverschlusses und verschiedener funktioneller gastrointestinaler Störungen. Ziel der Studie war es daher, die Wirkung von Akupunktur auf den Darmverschluss und die Darmtätigkeit bei Patienten zu bewerten, die sich in Folge einer Krebserkrankung einer Magenoperation unterzogen hatten. Sechsunddreißig Patienten, die sich aufgrund von Magenkrebs einer Magenoperation unterzogen hatten wurden per Zufallsprinzip einer Akupunktur- oder Nichtakupunkturgruppe zugeteilt. Die Akupunkturbehandlung wurde ab dem postoperativen Tag 1 einmal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen angeboten. Gemessen wurde die Zeit bis zu den ersten Blähungen, dem ersten Stuhlgang, dem Beginn des Wasserlassens, dem Beginn der Essensaufnahme, sowie der Dauer des Krankenhausaufenthalts. Die Akupunkturgruppe zeigte eine geringere Zeit bis zu den ersten Blähungen, für alle anderen Messwerte wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Die Studienberichterstattung ist als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Lesi (2016): Acupuncture as an integrative approach for the treatment of hot flashes in women with breast cancer: A prospective	RCT prospektiv, multizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=190 Ausgewertet: N=190	Mamma-Karzinom (Stadium nicht berichtet) über 80% unter Anti-hormoneller Therapie Geschlecht: 100% weiblich	Arm A: N=105 Manuelle Körper-akupunktur 12 Wochen, 1x wöchentlich + Edukation + UC Arm B:	**Primärer Endpunkt:** 1. Hitzewallungen (HFS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Menopausale Symptome (GCS)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** 1. Hitzewallungen: → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention, 12 Wochen und 26 Wochen-Follow-up:	Arm: Aku-punktur SUEs: 0/105 UEs: 12/105	Keine Angaben zur Finan-zierung COI nicht berichtet (nicht adäquat verlinkt)	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
multicenter rand-omized controlled trial (AcCliMaT). J Clin Oncol. [35] Ref-ID: 917	Land: Italien 2010-2013	Alter: Mittelwert: 49	N=85 Edukation + UC	3. Lebensqualität (tumorspezifisch) (MENQOL)	signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>2. Menopausale Symptome:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention, 12 Wochen und 26 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0,05) <u>3. Lebensqualität (tumorspezifisch):</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention, 12 Wochen und 26 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)				

Lesi (2016): Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Akupunktur bei der Behandlung von Hitzewallungen bei Frauen mit Brustkrebs zu bestimmen. Insgesamt 190 Frauen mit Brustkrebs wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer von zwei Gruppen zugeteilt. Beide Gruppen erhielten eine Broschüre mit Informationen zu Wechseljahrsbeschwerden und dessen Behandlung, die mindestens 12 Wochen lang befolgt werden sollten. Darüber hinaus erhielt die Akupunkturgruppe 10 traditionelle Akupunkturbehandlungen, bei denen vordefinierte Akupunkturpunkte genadelt wurden. Das primäre Ergebnis war der Hitzewallungswert am Ende der Behandlung (Woche 12). Außerdem wurden Wechseljahrsbeschwerden und die Lebensqualität gemessen. Akupunktur plus verbesserte Selbstpflege waren mit einem bedeutsam niedrigeren Hitzewallungswert verbunden als

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
eine verbesserte Selbstpflege alleine, sowohl am Ende der Behandlung, als auch bei Nachuntersuchungen nach 3 und 6 Monaten. Akupunktur war auch mit weniger Wechseljahrsbeschwerden und einer höheren Lebensqualität verbunden. Akupunktur in Verbindung mit verbesserter Selbstfürsorge ist möglicherweise eine wirksame integrative Maßnahme zur Behandlung von Hitzewallungen und zur Verbesserung der Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs.									
Mao (2014): Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial. Cancer. [36] Ref-ID: 918	RCT prospektiv, monozentrisch, Patienten verblindet, 3 Arme Eingeschlossen: N=67 Ausgewertet: N=67 Land: USA 2009-2012	Mamma-Karzinom (Stadium I bis III) unter Antihormo-neller Therapie mit Gelenk-schmerzen Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 59.7	Arm A: N=22 Elektro-akupunktur 8 Wochen, 1-2x wöchentlich Arm B: N=22 Sham-Akupunktur (nicht näher berichtet) Arm C: N=23 UC/ Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (BFI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Schlafqualität (PSQI) 3. Ängstlichkeit (HADS) 4. Depressivität (HADS)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Fatigue:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur ($p<0.05$) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$)* <u>1. Schlafqualität:</u> → siehe Choi (2017) [9] <u>3. Ängstlichkeit:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten	Keine Angaben zu SUEs/UEs	National Institutes of Health National Center for Comple-mentary and Alter-native Medicine (USA) COI mit Pfizer, Astra Zeneca und Roche	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: low *Vergleich Elek-troakupunktur versus Sham neu kalkuliert, da in Publikation nur Vergleich Sham versus Tau berichtet	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Gruppenunterschiede (p≥0,05) 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) → Akupunktur versus SHAM: Post Inter-vention: keine signifi-kanten Gruppenunter-schiede (p≥0.05)* 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)* <u>4. Depressivität:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) → Akupunktur versus SHAM: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: keine signifikanten				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Gruppenunterschiede (p≥0.05)*				
Mao (2014): Obwohl Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen und Angstzustände bei Brustkrebspatientinnen mit Schmerzen verbunden sind, ist nicht bekannt, ob Akupunktur diese Begleitsymptome bei Krebspatientinnen mit Schmerzen verringern kann. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung der Elektroakupunktur (EA) auf Müdigkeit, Schlaf und psychische Belastung bei Brustkrebsüberlebenden zu bewerten, bei denen Gelenkschmerzen im Zusammenhang mit einer antihormonellen Therapie auftraten. 67 Frauen mit Brustkrebs, die selbst über Gelenkschmerzen berichteten, die auf eine antihormonelle Therapie zurückzuführen waren, wurden durch ein Zufallsprinzip einer 8-wöchigen EA-Gruppe, einer Wartelisten-Kontrollgruppe (WLC) und einer Scheinakupunkturgruppe (SA) zugeordnet. Müdigkeit, Schlafstörungen, Angstzustände und Depressionen wurden unter Verwendung von Selbstbewertungs-Fragebögen gemessen. Im Vergleich zu WLC-Gruppe führte EA zu einer bedeutsamen Verbesserung der Müdigkeit, Angstzuständen und Depressionen, sowie zu einer nicht bedeutsamen Verbesserung der Schlafstörung während der 12-wöchige Interventions- und Nachbeobachtungszeit. Im Gegensatz dazu führte SA nicht zu einer bedeutsamen Verringerung der Müdigkeit oder Angstsymptome, sondern zu einer bedeutsamen Verbesserung der Depression im Vergleich zur WLC-Gruppe. Im Vergleich zur Standardversorgung führte EA zu bedeutsamen Verbesserungen bei Müdigkeit, Angstzuständen und Depressionen, während SA nur Depressionen bei Brustkrebspatientinnen mit Gelenkschmerzen verbesserte.									
Minchom (2016): 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. [37] Ref-ID: 919	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=173 Ausgewertet: N=173 Land: Groß-britannien 2006-2014	Nicht-kleinzelliges Lungen-Karzinom., Mesotheliom mit Atembeschwer-den in palliativer Situation Geschlecht: 20% weiblich Alter: Median: 74	Arm A: N=57 Manuelle Körper-akupunktur (einmalige Aku-punktur und 2 Wochen Dauer-nadeln) Arm B: N=60 Morphin Arm C: N=56 Kombination aus manueller	**Primärer Endpunkt:** 1. Dyspnoe (VAS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Ängstlichkeit (HADS) 3. Depressivität (HADS) 4. Lebensqualität (tumorspezifisch) (EORTC-QLQ)	**Palliative Situation:** 1. Dyspnoe: → Akupunktur versus Morphin versus Akupunktur + Morphin: 30 Minuten–2 Wochen Follow-up: vergleichbare Effekte/ keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 2./3. Ängstlichkeit/ Depressivität: → Akupunktur versus	Arm: Aku-punktur SUEs: 0/57 UEs: 1/57 Arm: Morphin SUEs: 0/60 UEs: 51/60 Arm: Aku-punktur + Morphin SUEs: 1/56 UEs: 45/56	National Institute for Health Research Biomedical Research Centre + Aqualung Charity Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: high AB: low RB: low OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Körperakupunk-tur und Morphin		Morphin versus Akupunktur + Morphin: 30 Minuten–2 Wochen Follow-up: vergleichbare Effekte/ keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 4. Lebensqualität (tumorspezifisch): → Akupunktur versus Morphin versus Akupunktur + Morphin: 30 Minuten–2 Wochen Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zwischen Akupunktur und Morphin (p=0.009), keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Morphin und Akupunktur + Morphin (p≥0.05)				

Minchom (2016): Atembeschwerden sind eines der häufigsten Symptome von Lungenkrebs. Diese Studie untersucht Akupunktur zur Linderung von Atemnot bei Lungenkrebs. 173 Patienten mit Lungenkrebs mit Atembeschwerden in palliativer Situation wurden per Zufallsprinzip einer von 3 Gruppen zugeteilt: Akupunktur allein (A), Morphin allein (M) oder beides (AM). Akupunktur wurde einmalig durchgeführt und anschließend 2 Wochen Dauernadeln gesetzt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 4 Stunden eine Verbesserung der Atemnotbeschwerden berichteten. Die Messungen wurden bis zum 14. Tag fortgesetzt und umfassten die Atembeschwerden, die Angst und Depression im Krankenhaus, sowie die Bewertung der Lebensqualität. Die Atembeschwerden verbesserten sich in allen drei Gruppen ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Bezüglich der berichteten Ängstlichkeit und Depressivität gab es ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die Lebensqualität wurden bedeutsame Unterschiede zwischen Akupunktur und Morphin gefunden, nicht jedoch zwischen Morphin und der Kombinationsgruppe. Alle drei Gruppeninterventionen waren wirksam bei der Linderung von Atemnot. Akupunktur bietet möglicherweise eine Alternative zu Morphin. Diese Ergebnisse müssen in weiteren Studien noch überprüft werden.									
Molassiotis (2012): Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. J Clin Oncol. [38] Ref-ID: 920	RCT prospektiv, bizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=302 Ausgewertet: N=302 Land: Groß-britannien Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom (Stadium I bis IIIA) nach adjuvanter Therapie mit chronischer Fatigue Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 52	Arm A: N=227 Manuelle Körper-akupunktur 6 Wochen, 1x wöchentlich + UC Arm B: N=75 UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (MFI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Ängstlichkeit (HADS) 3. Depressivität (HADS) 4. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B)	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Fatigue:</u> → siehe Zeng (2014) [14] <u>2./3./4. Ängstlichkeit/ Depressivität/Lebens-qualität (tumorspezi-fisch):</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)	Keine Angabe zu SUEs/UEs.	Break-through Breast Cancer (Großbri-tannien) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: high AB: low RB: low OB: low Die Follow-up Daten (Woche 10 und 18) sind nicht berichtet – Verweis auf eigenständige Publikation	1b
Molassiotis (2012): Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Akupunktur bei krebsbedingter Müdigkeit (CRF) bei Brustkrebspatientinnen zu untersuchen. 302 ambulante Patienten mit Brustkrebs mit chronischer Müdigkeit nahmen teil. 75 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip der üblichen Standardversorgung und 227 Patienten der Akupunktur zugeordnet. Die Behandlung wurde von Akupunkteuren einmal pro Woche für 6 Wochen durchgeführt. Das primäre Ergebnis war die allgemeine Müdigkeit nach 6 Wochen. Weitere Messungen umfassten die Skala für Angstzustände und Depressionen im Krankenhaus, die funktionelle Bewertung der Krebstherapie - allgemeine Skala für die Lebensqualität und die Erwartung eines Akupunktureffekts. Der Unterschied im mittleren allgemeinen Ermüdungswert zwischen denen, die die Intervention erhielten, und denen, die dies nicht taten, war bedeutsam. Die Intervention verbesserte auch alle anderen gemessenen Ermüdungsaspekte, einschließlich körperlicher Ermüdung und geistiger Ermüdung, Angstzustände und Depressionen und Lebensqualität. Akupunktur ist möglicherweise eine wirksame Maßnahme zur Behandlung der Symptome von chronischer Müdigkeit und zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.									

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Molassiotis (2019): 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. [39] Ref-ID: 921	RCT prospektiv, bizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=87 Ausgewertet: N=84 Land: Hong Kong 2015-2017	Ovarial-Karzinom, Kopf/Hals-Karzinom, Mamma-Karzinom, Kolorektal-Karzinom, Myelom (Stadium I bis IV: 6.9% Fernmetastasen) während/nach Abschluss von Chemotherapie mit neuro-pathischen Symptomen Geschlecht: 72.4% weiblich Alter: Mittelwert: 57.1	Arm A: N=44 Manuelle Körper-akupunktur 8 Wochen, 2x wöchentlich + UC Arm B: N=43 UC/ Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Neuropathischer Schmerz (BPI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G) 3. Symptome Toxizität (FACT-GOG-NTX) 4. Sicherheit	**Während/nach Ab-schluss von Chemo-/ Radiotherapie** <u>1. Neuropathischer Schmerz</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention + 14-20 Wochen-Follow-up: signifikante Zeit-Gruppeninteraktion zugunsten Akupunktur (p=0.03), aber keine signifikanten Gruppen-unterschiede zu keinem der 3 Zeitpunkte (p≥0.05) <u>2. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention + 14-20 Wochen-Follow-up: signifikante Zeit-Gruppeninteraktion zugunsten Akupunktur (p=0.049), signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur post Intervention	Arm Akupunktur: sensorische UEs nach CTCAE: 16/44 motorische UEs nach CTCAE: 21/44 Arm UC: sensorische UEs nach CTCAE: 25/44 motorische UEs nach CTCAE: 28/44 signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur für senso-rische UEs (p=0.02),	Hong Kong's Health & Medical Research Fund Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: low AB: low RB: low OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(p=0.045), jedoch keine signifikanten Gruppen-unterschiede zu den 2 Follow-up Zeitpunkten (p≥0.05) <u>3. Symptome Toxizität</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention + 14-20 Wochen-Follow-up: signifikante Zeit-Gruppeninteraktion zugunsten Akupunktur (p=0.009), signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur post Intervention (p=0.045), jedoch keine signifikanten Gruppen-unterschiede zu den 2 Follow-up Zeitpunkten (p≥0.05)	keine signifikanten Gruppen-unterschiede für moto-rische UEs keine weiteren UEs und keine SUEs in beiden Gruppen berichtet			

Molassiotis (2019): Durch Chemotherapie verursachte Nervenschmerzen sind eine komplexe Nebenwirkung mit wenigen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit eines 8-wöchigen Akupunkturkurses bei der Behandlung der durch Chemotherapie hervorgerufenen Nervenschmerzen bei Krebspatienten zu untersuchen, die eine Chemotherapie erhielten oder erhalten hatten. Eine Gruppe von Patienten erhielt 8 Wochen lang zweimal wöchentlich Akupunktur, während die andere Gruppe eine Wartelisten-Kontrollgruppe war, die nur Standardversorgung erhielt. Das primäre Ergebnis war die Schmerzintensität und -beeinträchtigung in der letzten Woche am Ende der Intervention. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Lebensqualität sowie Vergiftungssymptome und Nebenwirkungen, die zu Studienbeginn, am Ende der Behandlung (8 Wochen), in der 14. Woche und in der 20. Woche ab Beginn der Behandlung bewertet wurden. 87 Patienten wurden per Zufallsprinzip in eine der beiden Gruppen eingeteilt. Bedeutsame Veränderungen nach 8 Wochen wurden in Bezug auf das primäre Ergebnis (Schmerz), die Lebensqualitätsbereiche und die Symptombelastung festgestellt. In der 14-

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
wöchigen Bewertung wurden Verbesserungen der Schmerzbeeinträchtigung, der Symptombelastung und der funktionellen Aspekte der Lebensqualität sowie das körperliche und funktionelle Wohlbefinden in der 20-wöchigen Bewertung aufrechterhalten. Für das Ergebnis Schmerz wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden, für Lebensqualität und Vergiftungssymptome wurden nur kurzfristig Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten der Akupunktur gefunden. Akupunktur ist möglicherweise eine wirksame Intervention zur Behandlung von durch Chemotherapie hervorgerufene Nervenschmerzen und zur Verbesserung der Lebensqualität, wobei längerfristige Auswirkungen erkennbar sind.									
Ntritsou (2014): 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. [40] Ref-ID:922	RCT prospektiv, monozentrisch, Patienten verblindet, 2 Arme Eingeschlossen: N=75 Ausgewertet: N=70 Land: Griechen-land 2012-2012	Prostata-Karzinom vor Prostatektomie Geschlecht: 0% weiblich Alter: Mittelwert: 66.4	Arm A: N=35 Elektro-akupunktur 1x präoperativ + UC (Tramadol + Ketamin) Arm B: N=35 Sham-Akupunktur (nicht-penetrie-rend an True-Akupunktur-punkten) + UC (Tramadol + Ketamin)	**Endpunkte:** 1. Postoperativer Schmerz (NRS, MPQ) 2. Druckschmerz-schwellen (Algometer) 3. Nebenwir-kungen Opioide 4. Analgetikaver-brauch (nach Bedarf) 5. Ängstlichkeit (STAI)	**Post Operation:** <u>1./2. Postoperativer Schmerz/Druck-schmerzschwellen:</u> → Akupunktur versus SHAM: 45 Minuten-24 Stunden-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>3. Nebenwirkungen Opioide:</u> → Akupunktur versus SHAM: 45 Minuten-2 Stunden-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur bezüglich fehlender Darm-geräusche (p<0.05), keine signifikanten Gruppenunterschiede an anderen Zeitpunkten	AEs durch Opioide berichtet, darüber hinaus keine Angaben zu SUEs/UEs	Keine Angaben zur Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: low OB: high Zu Endpunkt 4: Ergebnis frag-lich, da Gesamt-skala des STAI genutzt. Autoren berich-ten signifikante Gruppenunter-schiede auf Subskalen des STAI (Supple-ment jedoch nicht zugäng-lich)	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					und für Übelkeit/Erbrechen, Juckreiz und Müdigkeit (p≥0.05) 4. Analgetikaverbrauch: → Akupunktur versus SHAM: 45 Minuten-24 Stunden-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) 4. Ängstlichkeit: → Akupunktur versus SHAM: 45 Minuten-24 Stunden-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Ntritsou (2014): Ziel der Studie war es, die schmerzlindernde Wirkung von Elektroakupunktur (EA) als Zusatztherapie bei postoperativen Schmerzen bei Krebspatienten zu untersuchen. 75 Patienten, die sich einer Prostata-Entfernung unterzogen, wurden zufällig einer von zwei Gruppen zugeteilt: (1) EA und medikamentöser Behandlung mit Schmerzmitteln und (2) einer Scheinakupunktur-Gruppe in Kombination mit medikamentöser Behandlung. Die folgenden Ergebnisse wurden bewertet: postoperative Schmerzen, Druckschmerzschwellen unter Verwendung einer Algometeranwendung, Opioid-Nebenwirkungen, Schmerzmittelverbrauch und Ängstlichkeit. Die Schmerzwerte waren bedeutsam niedriger und die Messungen des elektronischen Druckalgometers waren in der EA-Gruppe bedeutsam höher als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wurden nach 45 min und 2 h bedeutsame Verzögerungen beim Beginn des Stuhlgangs beobachtet. Außerdem benötigten die Patienten in der Akupunktur-Gruppe deutlich weniger Schmerzmittel als in der Scheinakupunktur-Gruppe.
Elektroakupunktur als Zusatztherapie kann als Option im Rahmen einer multimodalen Schmerzbehandlung bei Krebspatienten in Betracht gezogen werden.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Rithirangsriroj (2015): Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemo-therapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients. Gynecol Oncol. [41] Ref-ID:923	RCT crossover prospektiv, monpzentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=70 Ausgewertet: N=140 (cross-over) Land: Thailand 2013-2014	Gynäkologische Karzinome vor Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 51.6	Arm A: N=35 Manuelle Körper-akupunktur 1x vor Chemo-therapie + UC (standardisierte Gabe von Dexa-methason und Ondansetron post Chemo) Arm B: N=35 Ondansetron (8mg) vor Chemotherapie + UC (standardisierte Gabe von Dexa-methason und Ondansetron post Chemo)	**Primärer Endpunkt:** 1. Übelkeit und Erbrechen (Prä-vention) (0% Inzidenz) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Übelkeit (Prävention) (0% Inzidenz) 3. Erbrechen (Prävention) (0% Inzidenz) 4. Bedarfsmedika-tion mit Ondansetron 5. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G) 5. Sicherheit	**Während Chemo-therapie:** <u>1. Übelkeit und Erbrechen:</u> → Akupunktur versus Ondansetron: Akut: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) Verzögert: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.02) <u>2. Übelkeit:</u> → Akupunktur versus Ondansetron: Akut: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) Verzögert: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.004) <u>3. Erbrechen:</u> → Akupunktur versus Ondansetron: Akut und verzögert: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05)	Arm: Aku-punktur AEs: 42/70 Arm: Onda-nsetron AEs: 66/70 Verstopfung und Schlaf-störungen waren signifikant weniger in der Akupunktur-Gruppe (p<0.05)	Keine Angaben zur Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					4. Bedarfsmedikation mit Ondansetron: → Akupunktur versus Ondansetron: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.002) 5. Lebensqualität (tumorspezifisch): → Akupunktur versus Ondansetron: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.03)				

Rithirangsriroj (2015): Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Akupunktur und Ondansetron (Arzneimittelstoff gegen Übelkeit und Erbrechen) zu vergleichen und hinsichtlich der Vorbeugung von durch Chemotherapie verursachter Übelkeit und Erbrechen (CINV) zu untersuchen. 70 Patienten erhielten nach Zufallsprinzip entweder 1) Akupunktur vor der Chemotherapie-Infusion oder 2) Ondansetron 8 mg intravenös 30 Minuten vor der Chemotherapie-Infusion. Alle Patienten erhielten 3 Tage lang zweimal täglich 5 mg Dexamethason oral (entzündungshemmendes Medikament). Die Patienten erhielten alle 12 Stunden zusätzliche Dosen von 4 mg Ondansetron oral, wenn sie Erbrechen erlebten. Erbrechen, Schweregrad der Übelkeit und unerwünschte Ereignisse wurden aufgezeichnet. Das vollständige Ansprechen auf die Behandlung wurde als keine Übelkeit, kein Erbrechen und kein Bedarf an zusätzlichen Antiemetika definiert. Die Lebensqualität wurde 7 Tage nach jedem Chemotherapiezyklus mit einem Selbstbewertungsfragebogen erfasst. Die Akupunkturgruppe zeigte eine bedeutsam höhere Rate an vollständigem Ansprechen auf die Behandlung bei der Prävention von CINV. Im Vergleich zur anderen Gruppe berichtete die Akupunkturgruppe über eine bedeutsam geringere verzögerte Übelkeit und weniger Bedarf an zusätzlichem oralem Ondansetron. Die Nebenwirkungen waren in der Akupunkturgruppe mit weniger häufiger Verstopfung und Schlaflosigkeit ebenfalls bedeutsam geringer. Insgesamt wurde in der Akupunkturgruppe eine bessere Lebensqualität berichtet. Akupunktur verhindert möglicherweise wirksam eine verzögerte CINV und fördert eine bessere Lebensqualität. Die methodische Qualität ist jedoch überwiegend unklar bis schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Tong (2018): Efficacy of acupuncture therapy for chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients. Med Sci Monit. [42] Ref-ID: 942	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=80 Ausgewertet: N=75 Land: China 2017-2017	Mamma-Karzinom (Stadium 0 bis II) prämenopausal unter Chemo-therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 42.6	Arm A: N=39 Manuelle Körper-akupunktur 8 Wochen, 5x wöchentlich + UC Arm B: N=36 UC	**Endpunkte:** 1. Kognition (FACT-COG) 2. Neuropsycho-logsiche Testung (AVLT, VFT, SDMT, CDT, TMT)	**Nach Chemotherapie:** <u>1. Kognition (subjektiv):</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>2. Kognition (objektiv):</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur nur für AVLT3 und CDT (p<0.05)	Keine Angaben zu AEs	Keine Angaben zur Finan-zierung COI nicht berichtet	Risk of Bias SB: high PB: high DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high	2b
Tong (2018): Eine Chemotherapie kann Nebenwirkungen wie eine chemotherapiebedingte kognitive Beeinträchtigung (CRCI) verursachen. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der Akupunktur-Therapie der traditionellen chinesischen Medizin bei der Linderung von CRCI und ihren Auswirkungen bei Brustkrebspatienten untersucht. 80 Patienten wurden zufällig in eine Behandlungsgruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Behandlungsgruppe wurde über 8 Wochen 5 mal wöchentlich an verschiedenen Akupunkturpunkten behandelt, die Kontrollgruppe erhielt eine Standardversorgung. Die kognitive Funktion wurde anhand eines Kognitionstests bei Krebsbehandlung und einer neuropsychologischen Testung untersucht. CRCI wurde in der Akupunkturbehandlungsgruppe verbessert. Die Kontrollgruppe zeigte im gleichen Zeitraum keinen statistisch bedeutsamen Unterschied bei den verschiedenen kognitiven Maßen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die Akupunkturgruppe bei der subjektiven Einschätzung deutliche Besserung, bei den objektiven Einschätzung zeigten sich Unterschiede bei zwei von fünf Untertests. Die methodische Qualität der Studie ist überwiegend als schlecht bis unklar einzustufen, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.									
Walker (2010): Acupuncture versus venlafaxine for the	RCT	Mamma-Karzinom (Stadium 0 bis	Arm A: N=25	**Primärer Endpunkt:**	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Hitzewallungen:</u>	Arm: Aku-punktur 0 AEs	Susan G. Komen Foundation	RoB: SB: unclear PB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
management of vasomotor symp-toms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. [13] Ref-ID: 925	prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=50 Ausgewertet: N=44/31/29/ 26/27 zu den jeweiligen Follow-up Zeitpunkten Land: USA 2004-2007	III) postmenopausa l mit Hitzewallungen unter Tamoxifen/ Arimidex Geschlecht: 100% weiblich Alter Durchschnitt 54.4	Manuelle Körper-Akupunktur 12 Wochen Arm B: N=25 Venlafaxine oral Woche 1: 37.5mg Woche 2-12: 75mg	1. Hitzewallungen Frequenz (Diary) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezifisch + global) (MENQOL, SF-12) 3. Depression (BDI) 4. Sicherheit	→ Akupunktur versus Venlafaxine: 1 Wochen-Follow-up: vergleichbare Effekte/keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) 2-4 Wochen-Follow-up-signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) 12-52 Wochen Follow-up: vergleichbare Effekte/keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) <u>2. Lebensqualität (tumorspezifisch + global):</u> 1-52 Wochen-Follow-up: vergleichbare Effekte/ keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich tumorspezi-fischer und globaler Lebensqualität (p≥0.05) <u>2. Depressivität:</u> 1-52 Wochen-Follow-up: vergleichbare Effekte/ keine signifikanten	Arm: Venla-faxine 18 AEs	(USA) Laut Angaben kein COI	DB: unclear AB: high RB: unclear OB: high	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Gruppenunterschiede bezüglich menopau-saler und generischer Lebensqualität (p≥0.05)				
Walker (2010): Wechseljahrsbeschwerden sind häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit Antiöstrogenhormonen in der konventionellen Brustkrebsbehandlung. Eine Hormonersatztherapie ist bei Brustkrebspatientinnen kontraindiziert. Venlafaxin (Effexor), die Therapie der Wahl für diese Symptome, hat zahlreiche Nebenwirkungen. Jüngste Studien legen nahe, dass Akupunktur bei der Verringerung der Wechseljahrsbeschwerden wirksam sein kann. In dieser Studie wurde getestet, ob Akupunktur die Wechseljahrsbeschwerden reduziert und mit weniger Nebenwirkungen als Venlafaxin verbunden ist. 50 Patienten erhielten nach dem Zufallsprinzip 12 Wochen Akupunktur oder eine Behandlung mit Venlafaxin. Die Gesundheitsergebnisse wurden bis zu 1 Jahr nach der Behandlung gemessen. Beide Gruppen zeigten eine bedeutsame Abnahme von Hitzewallungen, depressiven Symptomen und anderen Symptomen der Lebensqualität, einschließlich einer signifikanten Verbesserung der psychischen Gesundheit von vor bis nach der Behandlung. Die Veränderungen waren in beiden Gruppen ähnlich, was darauf hinweist, dass die Akupunktur genauso wirksam war wie Venlafaxin. 2 Wochen nach der Behandlung zeigte die Venlafaxin-Gruppe einen bedeutsamen Anstieg der Hitzewallungen, während dieser Wert in der Akupunkturgruppe auf niedrigem Niveau blieb. Die Venlafaxin-Gruppe verzeichnete 18 Fälle von Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Angst), während die Akupunkturgruppe keine Nebenwirkungen berichtete. Akupunktur hatte in einigen Fällen den zusätzlichen Vorteil eines erhöhten Sexualtriebs und die meisten Frauen berichteten von einer Verbesserung ihrer Energie, Klarheit des Denkens und des Wohlbefindens. Akupunktur ist möglicherweise bei diesen Patienten mit einer medikamentösen Therapie zu vergleichen. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Wang (2018): Combined acupuncture and general anesthesia on immune and cognitive function in elderly patients following subtotal gastrectomy for gastric cancer. Oncol lett. [43]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N= 96 Ausgewertet: N=96 Land: China	Adeno-Karzinom während Operation Geschlecht: 40% weiblich Alter: Mittelwert: 69	Arm A: N=48 Manuelle Körper-akupunktur prä OP + UC Arm B: N=48 UC	**Endpunkte:** 1. Kognition (MOCA, MMSE) 2. Postoperative Symptome: Übel-keit, Erbrechen, Hypoxämie, Agitation	**Post Operation:** <u>1. Kognition:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.001) <u>2. Postoperative Symptome:</u>	Keine Angaben zu AEs	Keine Angaben zur Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: high PB: high DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref-ID: 926	2004-2012				→ Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikanter Gruppen-unterschied zugunsten Akupunktur nur bezüglich Agitation (p<0.019)				

Wang (2018): Diese Studie untersuchte die Auswirkungen der Akupunktur in Kombination mit einer Vollnarkose auf die postoperativen Immun- und kognitiven Funktionen bei älteren Patienten, die sich einer teilweisen Magenentfernung in Folge von Magenkrebs unterzogen. 96 ältere Patienten, die eine Vollnarkose für eine Magenoperation erhielten, wurden durch Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt eine Vollnarkose und die Versuchsgruppe eine kombinierte Akupunktur und Vollnarkose. In Bezug auf Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede bei Übelkeit, Erbrechen und Hypoxämie zwischen den beiden Gruppen, aber die Inzidenz von verzögerter Genesung und postoperativer Erregung war in der Versuchsgruppe im Vergleich zu denen in der Kontrollgruppe bedeutsam geringer. Einen Tag nach der Operation zeigte die Versuchsgruppe einen besseren Schutz der kognitiven Funktion als die Kontrollgruppe. Insgesamt zeigten kombinierte Akupunktur und Vollnarkose bei älteren Magenkrebspatienten, die eine Magenoperation erhielten, eine stabilere Hämodynamik und weniger Stressreaktionen während der Operation. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch überwiegend als schlecht bis unklar zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Yang (2017): Effect of acupuncture plus medium-frequency electric stimulation on bladder function after radical hysterectomy for cervical cancer. J Acupunct Tuina Sci. [44] Ref-ID: 927	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=112 Ausgewertet: N=112 Land: China 2012-2013	Cervix-Karzinom post Operation Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 45.9	Arm A: N=56 Manuelle Körper-akupunktur 2 Wochen, 1x täglich + UC Arm B: N=56 UC	**Endpunkte:** 1. Blasenfunktion (Urinvolumen nach Katheterentfer-nung) 2. Harnverhalt (Prävention)	**Post Operation:** <u>1. Blasenfunktion:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>2. Harnverhalt (Prävention):</u>	Keine Angaben zu AEs	Basic Research and Business Special Fund of Shandong University + Scientific Research Fund Pro-ject of Qilu	Risk of Bias SB: high PB: high DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high Studie hat noch einen dritten Studienarm, der Akupunktur plus TENS untersucht	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)		Hospital of Shandong University (China) Laut Angaben kein COI	– die Ergebnisse dieser kombi-nierten Inter-vention werden hier nicht berichtet.	

Yang (2017): Ziel der Studie war es, die Wirkung von Akupunktur plus mittelfrequenter elektrischer Stimulation auf die Blasenfunktion nach operativer Entfernung der Gebärmutter bei Gebärmutterhalskrebs zu untersuchen. Insgesamt 170 Patienten, die sich einer operativen Entfernung der Gebärmutter in Folge von Gebärmutterkrebs unterzogen hatten, wurden zufällig in eine Akupunkturgruppe, eine Beobachtungsgruppe und eine Kontrollgruppe unterteilt. Sechsundfünfzig Fälle in der Akupunkturgruppe wurden nach der Operation einmal täglich über 2 Wochen mit Akupunktur behandelt; 58 Fälle in der Beobachtungsgruppe wurden nach der Operation einmal täglich mit Akupunktur plus mittelfrequenter elektrischer Stimulation behandelt; und 56 Fälle in der Kontrollgruppe erhielten keine Intervention, lediglich Standardversorgung. Nach 14 Tagen nach der Operation wurden alle Gruppen einer Katheterentfernung unterzogen, um das verbleibende Urinvolumen zu bestimmen, um den Harnverhalt zu bestimmen und die Wiederherstellung der Blasenfunktion zu beobachten und die Unterschiede der therapeutischen Wirkungen zwischen den Gruppen zu vergleichen. Die Auftrittsraten des Harnverhalts betrugen 16.1%, 20.7% bzw. 46.4% in der Akupunkturgruppe, Beobachtungsgruppe und Kontrollgruppe mit bedeutsamem Unterschied zwischen den Gruppen. Im Vergleich zwischen der Akupunkturgruppe und der Beobachtungsgruppe gab es keinen bedeutsamen Unterschied. Die Wiederherstellung der Blasenfunktion in den drei Gruppen betrugen 42.9%, 60.3% bzw. 41.1% ohne bedeutsame Unterschiede. Darüber hinaus gab es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen, aber Akupunktur plus mittelfrequente elektrische Stimulation zeigten eine bessere Tendenz. Die einmalige Anwendung der Akupunktur-Therapie ist möglicherweise wirksam und kann einem Harnverhalt nach operativer Entfernung der Gebärmutter bei Gebärmutterhalskrebs möglicherweise vorbeugen. Akupunktur plus mittelfrequente elektrische Stimulation können die Wiederherstellung der Blasenfunktion möglicherweise wirksam verbessern und das verbleibende Urinvolumen in der Blase auf das Maximum reduzieren. Die methodische Qualität der Studie war jedoch überwiegend schlecht bis unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

You (2018): Zusanli (ST36) acupoint injection with neostigmine for paralytic postoperative ileus following radical	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme	Magen-Karzinom post Operation Geschlecht: 30% weiblich	Arm A: N=59 Manuelle Körper-akupunktur, individuelle	**Primärer Endpunkt:** 1. Zeit erster Flatus oder erster Stuhlgang	**Post Operation:** 1./2. Zeit erster Flatus oder erster Stuhlgang/ erstes Darmgeräusch: → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: keine	Keine Angaben zu AEs	Natural Science Founda-tion of China	Risk of Bias SB: high PB: high DB: low AB: low RB: high OB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. J Cancer. [45] Ref-ID: 928	Eingeschlossen: N=201 Ausgewertet: N=179 Land: China 2014-2017	Alter: Mittelwert: nicht berichtet	Dauer bis zur Besserung der Symptome + UC Arm B: N=67 Neostigmin 1mg intramuskulär + UC Arm C: N=53 UC	**Sekundäre Endpunkte:** 2. Zeit erstes Darmgeräusch 3. Sicherheit	signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Akupunktur versus Neostigmin: Post Intervention: nicht berichtet		Laut Angaben kein CO		

You (2018): Der Zusanli (ST36) Akupunkturpunkt wurde mit der Behandlung verschiedener Magen-Darm-Erkrankungen in Verbindung gebracht. Es liegen keine Studien zur Akupunktur-Therapie bei einem postoperativen Ileus (PPOI) (Darmverschluss infolge einer Darm-OP) vor. Patienten mit PPOI nach operativer Magenentfernung bei Magenkrebs erhielten nach dem Zufallsprinzip eine ST36-Akupunktinjektion mit Neostigmin, eine glutamische intramuskuläre Injektion mit 1.0 mg Neostigmin, eine ST36-Akupunktur allein (manuelle Körperakupunktur bis zur Besserung der Symptome) oder eine Standardtherapie. Das Hauptergebnis war die Wirksamkeitsrate für die Wiederherstellung der Darmfunktion. Sekundäre Ergebnisse waren die Zeit bis zur Wiederherstellung des Darmschalls, die Zeit bis zu den ersten Blähungen und die Zeit bis zum ersten Stuhlgang. Tertiäre Ergebnisse waren arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse, einschließlich Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Delirium, Krampfanfall und Angstzuständen. Die ST36-Akupunktinjektion mit Neostigmin und die intramuskuläre Glutealinjektion von Neostigmin ergaben eine höhere Rate der Darmfunktions-Wiederherstellung, und die ST36-Akupunktinjektionsgruppe zeigte eine bedeutsam höhere Gesamteffektivitätsrate als die intramuskuläre Injektionsgruppe. Diese Interventionen ergaben bedeutsam kürzere Zeiten für die Wiederherstellung der Darmgeräusche, kürzere Zeiten bis zum ersten Flatus und dem ersten Stuhlgang im Vergleich zur ST36-Akupunktur und der postoperativen Standardtherapie. Die ST36-Akupunktinjektionsgruppe ergab eine kürzere Zeit für die Wiederherstellung der Darmgeräusche, eine kürzere Zeit bis zum ersten Flatus und dem ersten Stuhlgang als die der intramuskulären Injektionsgruppe. Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse in der intramuskulären Injektionsgruppe waren schwerwiegender als in der ST36-Akupunktinjektionsgruppe. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch als überwiegend schlecht bis unklar einzustufen, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Zhao (2018): Comparison of pelvic autonomic	RCT	Rektal-Karzinom (Stadium I bis IV) post OP, zum	Arm A: N=60	**Endpunkte:** 1. Zeit erstes Darmgeräusch	**Post Operation:** 1./2./3./4. Zeit erstes Darmgeräusch/erster	Keine AEs durch Akupunktur	Fund Shanghai General	Risk of Bias SB: high PB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
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. Acupunct Electro-Ther Res. [46] Ref-ID: 929	prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=120 Ausgewertet: N=120 Land: China 2015-2017	Teil unter Chemo-/Radio-therapie Geschlecht: 43% weiblich Alter: Mittelwert: 66.3	Manuelle Körper-akupunktur und Elektroakupunk-tur, Länge der Intervention nicht berichtet + UC (Becken-bodentraining) Arm B: N=60 UC (Beckenboden-training)	2. Zeit erster Flatus 3. Zeit erster Stuhlgang 4. Zeit erste flüssige Nahrungs-aufnahme 5. Anale Inkonsistenz (WEXNER) 6. Blasenfunktion (Zeit Katheter-entfernung) 7. Lebensqualität (EUROQOL) mit Symptomen: Wasserlassen, postoperativer Schmerz, Stuhl-gang, Defektion, Sexuelle Funktion, Selbstwertgefühl	<u>Flatus/erster Stuhlgang/ erste flüssige Nah-rungsaufnahme:</u> → Akupunktur + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>5. Anale Inkonsistenz:</u> → Akupunktur + UC versus UC: 4-12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p=0.037) <u>6. Blasenfunktion:</u> → Akupunktur + UC versus UC: 4-12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05) <u>7. Lebensqualität:</u> → Akupunktur + UC versus UC: 4-12 Wochen-Follow-up:		Hospital (China) Laut Angaben kein COI	DB: unclear AB: unclear RB: unclear OB: high	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur auf allen Subskalen (p<0.05)				
Zhao (2018): Ziel der Studie war es, die Wirkung von Akupunktur und Elektro-Akupunktur auf die Wiederherstellung der autonomen Nervenfunktion des Beckens zur Behandlung von Patienten mit Darmkrebs nach anuserhaltender Operation zu untersuchen. 120 Patienten wurden durch ein Zufallsprinzip einer Akupunktur-gruppe oder einer Kontrollgruppe zugeordnet. Die Akupunktur-Gruppe erhielt Manuelle Körper-akupunktur und Elektroakupunktur über einen unbestimmten Zeitraum, sowie Beckenbodentraining. Die Kontrollgruppe erhielt Standardversorgung und ebenfalls ein Beckenbodentraining. Gemessen wurde die Zeit bis zum ersten Darmgeräusch, zum ersten Flatus, erster Stuhlgang, erste flüssige Nahrungsaufnahme, Anale Inkonsistenz, die Blasenfunktion (Zeit Katheterentfernung), sowie die Lebensqualität mit Symptomen: Wasserlassen, postoperativer Schmerz, Stuhlgang, Defektion, Sexuelle Funktion, Selbstwertgefühl. Die Akupunkturgruppe zeigte nach Ablauf der Intervention eine schnellere Wiederherstellung der Darmfunktion in Bezug auf erstes Darmgeräusch/erster Flatus/erster Stuhlgang/ erste flüssige Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach 4-12 Wochen Nachsorge zeigte die Akupunkturgruppe außerdem bessere Werte in Bezug auf die anale Inkonsistenz, die Blasenfunktion, sowie die Lebensqualität. Die Studienberichterstattung und die methodische Qualität ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Zhou (2017): The effect of acupuncture on chemotherapy-associated gastrointestinal symptoms in gastric cancer. Curr Oncol. [47] Ref-ID:930	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=56 Ausgewertet: N=56 Land: China 2014-2015	Magen-Karzinom (Stadium IV) unter Chemotherapie Geschlecht: 34% weiblich Alter: Mittelwert: 57	Arm A: N=28 Manuelle Körper-akupunktur 2 Wochen, 1x täglich + UC Arm B: N=28 UC	**Endpunkte:** 1. Krankenhaus-verweildauer 2. Erbrechen (Minuten/Tag) 3. Durchfall (Anzahl/Tag) 4. Chemotherapie induzierter Schmerz (Minuten/Tag)	**Während Chemo-therapie:** 1./2./3./4./5. Kranken-hausverweildauer/ Erbrechen/Chemo-therapie induzierter Schmerz/Lebensquali-tät (global): → Akupunktur + UC versus UC: 14 Tage-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Akupunktur (p<0.05)	Keine AEs durch Akupunktur	Science and Tech-nology Depart-ment of Sichuan Province + Health Depart-ment of Sichuan Province (China)	Risk of Bias SB: high PB: high DB: unclear AB: unclear RB: unclear OB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				5. Lebensqualität (global) (WHOQOL) 6. Sicherheit			Laut Angaben kein COI		

Zhou (2017): Gastrointestinale (gi) Symptome sind die deutlichsten Nebenwirkungen von Chemotherapie; Solche Symptome werden derzeit mit Medikamenten behandelt. In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung der Akupunktur auf durch Chemotherapie induzierte Gi-Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs untersucht. 56 Patienten wurden durch ein Zufallsprinzip in eine Versuchsgruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Alle Patienten erhielten eine Kombinationschemotherapie mit Oxaliplatin-Paclitaxel. Patienten in der Versuchsgruppe erhielten 2 Wochen lang täglich 30 Minuten Akupunktur-Therapie. Die Kontrollgruppe erhielt Standardversorgung. Die Häufigkeit und Dauer von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall, die durchschnittlichen Tage und Kosten des Krankenhausaufenthaltes, sowie die Lebensqualitätswerte wurden zwischen den Gruppen verglichen. Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer, Erbrechen, Chemotherapie induziertem Schmerz und Lebensqualität (global) zeigten sich zwischen den Gruppen statistisch bedeutsame Unterschiede zugunsten der Akupunktur. Bei den Patienten, die Akupunktur erhielten, wurden keine unerwünschten Ereignisse beobachtet. Akupunktur könnte die durch Chemotherapie verursachten Gi-Symptome signifikant reduzieren und die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs verbessern. Allerdings weist die Studie eine unklare bis schlechte methodische Qualität auf, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

2.1.3. Anthroposophische Medizin

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interess ens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Bieligmeyer (2018): Feeling the sound -	Cross-Over Design	Gemischte Krebsdiagnosen, I-IV	**Arm A:** N=23	T0: Baseline: QoL mit dem ORTC-QLQ C30	Zu 1. Signifikante Zeit x Bedingungsinteraktio	Keine Angabe	Laut Angabe	**PRO:** Ethikvotum vorhanden.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
short-term effect of a vibroacoustic music intervention on well-being and subjectively assessed warmth distribution in cancer patients-A randomized controlled trial. ***Complementary therapies in medicine.*** **Ref.ID: 818**	Monozentrisch Offen Randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: 46 Ausgewertet: 44 Attrition: 2x Arm A (Gesundheitliche Probleme) Deutschland, Zeitraum: November 2012 – Mai 2014	(oder unbekannt 20.4%) CTx (52.3%) Geschlecht: 70.5% weiblich Alter (Mittelwert ± SD): 54.35 ±7.67; Range: 29-65 29.5% vorheriger Erfahrungen mit Entspannung stechniken, 34% hören regelmäßig Musik, hohe Anzahl von Vorerfahrungen mit	Vibroakustische Musik Therapie mit (TAO-) Klangbett (Betten mit Resonanzkörper) für 10 Minuten, davor und danach 5 Minuten Stille, dann Wechsel in anderen Arm (24h) **Arm B**: N=23 Kontrollarm (Liegen auf dem Klangbett ohne Musik), dann Wechsel in anderen Arm (24h)	T1: Vor Intervention T2: nach Intervention **Prim. Endpunkte** 1. Mentales Wohlbefinden mit BMQ **Sekund. Endpunkte** 2. Subskalen des BMQ 3. Körperwärme und Schmerz mit zusätzlichen Fragen	n (p<0.01), größere Erhöhung in Arm A (p < 0.001; d= 0.47) als Arm B (p = 0.73; d= 0.04, keine Veränderung) Zu 2. Erhöhung in Arm A auf der Skala Innere Balance e (p < 0.001; d= 0.73), Vitalität (p < 0.001; d= 0.51), Vigilanz (p <0.00; d= 0.37), Zu 3. Erhöhung in Arm A in Zufriedenheit (p < 0.001; d= 0.43), Aktuelle Stimmung (p < 0.001; d= 0.43), Körperwärme (p < 0.05; d= 0.44) und Wärmeverteilung (p < 0.01; d= 0.49); keine Veränderung für	n zu NW/WW	keine CoI „ The study was financed by the ARCIMInstitute.”	Gruppenvergleichbarkeit gegeben. Poweranalyse durchgeführt Keine Patienten mit vorherigen Erfahrungen mit Sound-Bed Angabe der Cronbach’s Alpha Anwendung der Bonferroni-Holm Korrektur für multiples Testen **CONTRA:**	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		anderen KAM (Hyperthermie [voll & lokal N=13], Mistel [N=28], Bisphosphonate [N=3])			Schmerzlevel und soziale Extraversion **Zusammenfassung der Autoren:** "In conclusion, we found positive emotional experiences induced bythe vibroacoustic TAO-tuned sound-bed in oncology patients. The re-sults showed greater subjective well-being following the vibroacousticmusic intervention compared to the non-music control condition."			Keine Verblindung Stichprobe klinisch auffällig im Sinne der Lebensqualität Keine Gruppenvergleiche durchgeführt (bis auf Endpunkt 1) Probanden wurden vom Autor rekrutiert Sound-Bett wurde gespielt von Autor	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Nur Kurzzeiteffekte Mögliche Beeinflussung durch Wissen der Patienten (Performance Bias)	
Bieligmeyer (2018): In dieser Studie wurden Daten von 44 PatientInnen ausgewertet. Es handelte sich um Patienten mit den verschiedensten Krebsdiagnosen. Untersucht wurde der unmittelbare Effekt des Einsatzes eines Klangbettes. Hierbei wird das Bett als eine Art Klangkörper genutzt, durch den die PatientInnen die Musik sowohl hören als auch beim Liegen auf dem Bett spüren können (Vibration). Die Interventionsgruppe wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen, welche statt Musik zu hören nur 10 Minuten auf dem Bett lagen. Es zeigte sich unmittelbar nach der Intervention eine Erhöhung des mentalen Wohlbefindens in der Interventionsgruppe, sowie eine erhöhte selbsteingeschätzte Innere Balance, Vitalität und Vigilanz. Auch die Aktuelle Stimmungslage, Zufriedenheit und die Körperwärme veränderten sich positiv. Allerdings wurden im Zuge der Analyse keine echten Gruppenvergleiche durchgeführt, so dass schwer einzuschätzen ist, ob sich diese Veränderungen bedeutsam von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Die 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.									
Bar-Sela (2007): Art therapy improved depression and influenced fatiguelevels in cancer patients	Prospektiv Monozentrisch Offen	Gemischte Krebsdiagnosen CTx, RTx, Follow-Up	**Arm A:** N=19 Kunsttherapie: Mit Wasserfarben malen 1x pro Woche	**Primäre Endpunkte:** 1. Depression und Angst (HADS) 2. Fatigue (BFI)	Zu 1. Depression signifikant verbessert nach der 4. Sitzung (p=0.021), keine Veränderung für Angstwerte	Keine Angabe zu NW/WW	Keine Angabe zu COI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Gruppenvergleichbarkeit für Angst	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
on chemotherapy. *Psycho-oncology*. Ref.ID: 814	Nicht randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: 60 Ausgewertet: 60 Israel, Zeitraum: August 2003 – August 2004	Geschlecht: Arm A: 4, Arm B: 9 männlich Alter (Median[Range]): 55 (25 – 72) Jahre	Insgesamt ≥ 4 Sitzungen, Dauer zwischen ein paar Minuten bis mehr als eine Stunde **Arm B**: N=41 Kontrollgruppe wenn ≤ 2 Sitzungen teilgenommen		2. Keine signifikante Veränderung **Zusammenfassung der Autoren:** „The improvements in depression scores and, to alesser degree, in fatigue scores following anthro-posophical art therapy intervention for cancerpatients during chemotherapy treatment met thebelief of many health care providers that arttherapy can support the treatment of cancerpatients.”			und Depressionswerte **CONTRA:** Wenn nicht an genug Sitzungen teilgenommen, dann in Kontrollgruppe → Motivationseffekte? Keine Angabe der Krebsstadien der PatientInnen Tendenziell höhere BFI Werte in Arm B zu Beginn – Grund für geringe Teilnahme	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								an Sitzungen? Keine Gruppenvergleiche durchgeführt Placeboeffekte nicht ausgeschlossen Keine echte Vergleichsgruppe, da Zeiteffekte nicht berücksichtigt werden Kaum demographische Angaben und keine Angaben ob diese zwischen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								den Gruppen vergleichbar waren Keine Angabe inwiefern die Art der Behandlung eine Rolle spielt bzw. Krebsstadium – vielleicht waren Menschen gesünder in der Interventions gruppe	

Bar-Sela (2007): In dieser offenen Pilot-Studie wurden 60 PatientInnen eingeschlossen, welche sich in den verschiedensten Phasen ihrer Krebsbehandlung befanden (Radiotherapie, Chemotherapie oder Nachsorge). Untersucht wurde der Einfluss von Kunsttherapie (Malen mit Wasserfarben) auf Depression, Angst und Müdigkeit/ Erschöpfung. Dabei war die Teilnahme an den Sitzungen völlig freiwillig, so dass die Patienten alle an unterschiedlich vielen Sitzungen teilnahmen. PatientInnen die an mehr als 4 Sitzungen teilgenommen haben wurden in die Interventionsgruppe eingeteilt und Probanden mit weniger Sitzungen in die Kontrollgruppe. Es zeigten sich Verringerungen der Depressionswerte für die Patienten mit mehr als 4 Sitzungen, während keine Veränderungen in den Angstwerten oder Müdigkeits-/Erschöpfungswerten gefunden wurden. Es wurden keine Gruppenvergleiche durchgeführt, womit eine bedeutsame Wirkung der Kunsttherapie nicht bestätigt werden kann. Die Tatsache dass PatientInnen in die Kontrollgruppe kamen, wenn sie an weniger Sitzungen teilgenommen haben führt zu der Vermutung, dass Motivationseffekte eine große Rolle spielen. Insbesondere da diese PatientInnen schon von Anfang an höhere

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Müdigkeitswerte gezeigt hatten. Auch der Einfluss der aktuellen Krebsbehandlung oder dem Krebsstadium wird in den Analysen nicht berücksichtigt, müssen aber in der Interpretation berücksichtigt werden. Insgesamt sind die Ergebnisse eher ein Anfang einer Forschungsreihe als, dass sie als festes vertrauenswürdiges Ergebnis betrachtet werden können.									
Carlsson (2001): Perceived Quality of Life and Coping for Swedish Women with Breast Cancer who choose Complementary Medicine. ***Cancer nursing.*** **Ref.ID: 816** **Carlsson (2004): Evaluation of Quality of Life/Life Satisfaction in Womenwith Breast Cancer in Complementary and ConventionalCar**	Prospektiv Monozentrisch Offen Nicht randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N=120 (60 Paare) Ausgewertet Studie 2004: N=88 (36 Paare) Studie 2006: N=44 (13 Paare)	Mammakarzinom, fortgeschritten und begrenzt In Behandlung + nicht in Behandlung (RTx, CTx, endokrinologische Therapie) Geschlecht: 100% weiblich Alter (Mittelwert [± SD]): Arm A: 49.35 (9.3),	**Arm A:** N=60 Anthroposophische Therapie (Natürliche Produkte, Iscador [Mistel], Diät, Kunsttherapie, eurythmische Therapie, therapeutische Massage, Hydrotherapie) Durchschnittlicher Aufenthalt: 14.3 Tage (Range: 5-29) **Arm B:** N=60	T0: Baseline T1: nach 1 Monat T2: nach 3 Monaten T3: nach 6 Monaten T4: nach 1 Jahr <u>Carlsson 2006:</u> T5: nach 5 Jahren **Primäre Endpunkte:** 1. Lebensqualität/ Zufriedenheit mit EORTC QLQ-C30 und LSQ (Carlsson et al., 2001) zu T0	<u>Studie Carlsson 2001:</u> Zu 1.: Arm A zu Beginn der Studie signifikant schlechtere Werte in Emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, allgemeine QoL, Fatigue und Schmerz ($p<0.05$; sowie finanzielle Belastung und Rollenfunktion), allerdings hier noch Gesamtstichprobe von N=60 Paaren Zu 2.: In Arm A mehr „Ängstliche Besorgnis“ als in Arm B ($p=0.012$) <u>Carlsson 2004:</u>	Keine Angabe zu NW/WW	Keine Angabe zu COI in Carlsson 2001 und 2004 <u>Carlsson 2006:</u> COI: “Ursula Flatters is a physician and earlier chief administrator at the anthro	<u>Gesamt:</u> **PRO:** Ethikvotum vorhanden. Gematchte Kontrollgruppen (Krebsstadium, Alter, Behandlung in den letzten 3 Monaten, Prognose) Gruppen vergleichbar für die meisten demographischen Variablen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
e. *Acta oncologica.* Ref.ID: 815 **Carlsson (2006): A Five-year Follow-up of Quality of Life in Women with Breast Cancer in Anthroposophic and Conventional Care. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM.* Ref.ID: 820**	Attrition: Arm A N=8 (2x Krankheitsfortschreiten, 3x Ablehnung weiterer Teilnahme, 1x kein Fragebogen, 2x keine Antwort für Follow-Up); Arm B N=4 (3x Krankheitsfortschreiten, 1x Unzufriedenheit mit Krankenhauspersonal) + Verstorben Arm A N=11, Arm B N= 9; zum Follow-Up Arm A: N=3 der Attrition verstorben,	Arm B: 49.05 (8.5)	Konventionelle Therapie Carlsson 2004: Gesamtdauer: 1 Jahr Carlsson 2006: Follow-Up nach 5 Jahren	2. Bewältigung mit MAC (Carlsson et al., 2001) zu T0 3. Lebensqualität/ Zufriedenheit mit EORTC QLQ-C30 und LSQ, (Carlsson et al., 2004) zu T1, T2, T3, T4 Follow-Up: 4. Überleben nach 5 Jahren (Carlsson 2006) 5. Lebensqualität/ Zufriedenheit mit EORTC QLQ-C30 und LSQ zu T4 und T5	Zu 3.: T4: Kleine/moderate Effekte (ES) für Arm A im Vergleich zu Arm B für Emotionale Funktion (0.71), kognitive Funktion (0.44), soziale Funktion (0.28), allgemeine QoL (0.49), Fatigue (-0.29), Übelkeit und Erbrechen (0.30), Schmerz (-0.26), Schlafstörungen (-0.38), Appetitlosigkeit (-0.55), Konstipation (-0.25), Diarrhoe (0.29; EORTC QLQ-C30) und physische Symptome (0.47), Krankheitsbedingte Belastung (0.24), Qualität alltäglicher Aktivitäten (0.31), sozioökonomischer Status (0.52; LSQ)		posophic hospital where the women in ABCW were recruited and Thomas Hatschek worked earlier as oncologist at the out-patient department where the women	**CONTRA:** selektive Probandenwahl: Da Krankenhaus mit KAM, statt normalem Krankenhaus – Patienten haben also schon vorher eine Bereitschaft gezeigt Unterschiede zu Beginn im Sinne einer niedrigeren QoL und mehr „ängstliche Besorgnis“ als Bewältigungsstrategie in Arm A →	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Arm B N=4 (keine Antwort auf Follow-Up) Land: Schweden, Zeitraum: November 1995 – Januar 1999			6. Zusammenhang Prognose und Überleben	<u>Carlsson 2006</u> Zu 4.: 43% aus Arm A und 52% aus Arm B überlebten, Unterschied nicht signifikant (p=0.132) Zu 5.: (N=13 Paare) T4: In Arm A positive Veränderung in 4 Skalen des EORTC QLQ-C30 und in 4 Skalen bezüglich Symptomen; zu T5: keine signifikante Veränderung; Gruppenunterschiede: Kleine/moderate Effekte in 9 Skalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion [-0.30, zugunsten Arm B], Rollenfunktion [0.47], Emotionale		in the CBCW were recruited. Maria Arman-Rehnsfeldt and Marie Backman collected the data. Maria Arman-Rehnsfeldthas nursing experience from both anthroposophic and	mehr Spielraum zur Verbesserung (vor allem da sich genau auf den vorher unterschiedlichen Skalen etwas verändert: Regression zur Mitte) und auch Unterschiede bezüglich der Profession Wenig detaillierte Beschreibung des Therapieablaufs	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Funktion [0.24], Kognitive Funktion [0.22], Übelkeit und Erbrechen [-0.23], Schmerz [-0.48], Dyspnea [0.27, zugunsten Arm B], Appetitlosigkeit [0.27, zugunsten Arm B] und Konstipation [0.22, zugunsten Arm B]), sowie ein kleiner und ein großer Effekt für Soziökonomischer Status (0.28) und Qualität enger Freundschaften (0.88) Zu 6.; Gute Prognose: 73% noch am Leben zu T4, Schlechte Prognose: 88% Verstorben; Gesamt 79% (82% für Arm A, 77% für Arm B)		conventional medicine and Marie Backman from conventionalmedicine only. The other two authors have no financial or organisational relationships that could bias the work"	Relativ hoher Drop-Out, insbesondere nach 1 Jahr oder 5 Jahren Carlsson 2001 zu 2004 → schwer zusammenzubringen, da 2001 von allen 60 Paaren berichtet wird, während in 2004er Studie nur noch die 36 verbliebenden beschrieben werden; dies bedeutet auch, die	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: Carlsson 2001: “It could be concluded that, due to the careful matchingprocedure in the present study, the women in the two groups,the anthroposophic therapie and the conventional therapie, though comparable from a medical perspective, are not comparable from the perspective ofquality of life and coping. This is important to rememberwhen the results from the controlled clinical study are inter-preted.” Carlsson 2004:		Funding: Carlsson 2001: „ The main financial support (project leader E. Hamrin) was provided by the Swedish Council of the Planning and Coordination	Annahme der schlechteren QoL und höheren Angst ist auf Grundlage der 60 Paare, während die Vergleichbarkeit der Ausgangswerte der 36 Paare unklar ist Keine Erfassung anderer KAM Erfahrungen bzw. ob nach der Intervention noch weitere Maßnahmen durchgeführt wurden	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Based on the design with matched procedures according to stage of disease, age, earlier treatment and prognosis and on the methodology used in the present study, it is concluded that the women who had chosen anthroposophic care seemed to have increased their perceived quality of life/life satisfaction, which was not found in the matched group." Carlsson 2006: "The women treated with anthroposophic therapy expressed increased quality of life/life satisfaction after 5 years compared with		of Research (No:950204:6) and the Swedish Cancer Society (Nos: 3684-B95-01XAB; 3684-B96-02XBB; 3684-B97-03XAA). Financial contributions have also	Carlsson 2004: **CONTRA:** Kein Testung auf Gruppenvergleichbarkeit Keine Angabe von Validitäten der Messinstrumente Nur Darstellung der 36 verbliebenden Paare Es wurden auch Interviews durchgeführt, doch wo sind die Ergebnisse?	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					admission to the study. The improvements took place between admission and 1 year but not further on."		been pro-vided by the Gyllenberg Foundation, Finland, and the Agape Foundation,Sweden." Carlsson 2004: "The study was supported by the Swedish Council	Carlsson 2006: **CONTRA:** Arm A N= 21 und Arm B N= 23 → wie entstehen daraus 13 Paare? Bzw. was ist mit dem Rest? Auf welchen Zahlen beruhen die Berechnungen?	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							of Planning and Co-ordination of Research (No. 950204:6), the Swedish Cancer Society (Nos 3684-B95-01XAB; 3684-B96-02XBB; 3684-B97-03XAA), the Gyllenberg Founda		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							tion, Finland, and the Agape Foundation, Sweden. Receiver of grants: E. Hamrin.“ Carlsson 2006: “The study was supported by the Swedish Council of		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							Planning and Co-ordination of Research (No: 950204:6), the Swedish Cancer Society (No: 3684-B95-01XAB; 3684-B96-02XBB; No 3684-B97-03XAA), the Gyllenberg Founda		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							tion, Finland and the Agape Foundation, Sweden. Receiver of grants: Elisabeth Hamrin.“		

Carlsson (2001, 2004, 2006): Die Studien von Carlsson et al. 2001, 2004 und 2006 schließen dieselbe Stichprobe ein, berichten aber unterschiedliche Endpunkte bzw. stellen ein Follow-Up da. In der Studie von 2001 wurden Informationen von 120 Brustkrebspatientinnen verglichen (60 Paare). Diese Studie stellt sozusagen den Baselinevergleich zur Studie von 2004 da. Hierbei wurden Lebensqualität/ Zufriedenheit der ProbandInnen und angewendete Bewältigungsstrategien untersucht (EORTC QLQ-C30, LSQ und MAC). Die Probadinnen 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 Natürliche Produkten, Iscador [Mistel], Diät, Kunsttherapie, eurythmische Therapie, therapeutische Massage, Hydrotherapie) erhielten, während die andere Gruppe nur die Standardbehandlung erhielt. Die beiden Gruppen wurden über wichtige Eigenschaften zueinander abgestimmt, dies bedeutet jeder Proband hat bezüglich der demographischen Variablen einen vergleichbaren Partner. Allerdings zeigte sich in der Werteerhebung in der Studie von 2001, dass die Patientinnen in der Gruppe mit Zusatztherapie zu Beginn eine niedrigere Lebensqualität und höhere Angstwerte aufwiesen als die Gruppe ohne Zusatzbehandlung. Die Studie von 2004 wertete die Daten von 36 Paaren aus. Über die Zeit der Studie verließen nämlich einige Patientinnen die Studie. 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, kognitive Funktion, soziale Funktion, allgemeine Lebensqualität, Müdigkeit/ Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Konstipation, Diarrhoe, physische Symptome, Krankheitsbedingte Belastung, Qualität alltäglicher Aktivitäten und sozioökonomischer Status.
In der Follow-Up Studie von 2006 wurde erneut die Lebenszufriedenheit von den verbliebenen 13 Paaren erhoben. Hierbei zeigten sich immer noch positive Veränderungen in der

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Gruppe mit Zusatztherapie im Vergleich zum Beginn der Studie. Allerdings traten die Veränderungen in dem ersten Jahr auf und kaum noch Veränderungen in den folgenden Jahren. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich auch keine Unterschiede bezüglich der Überlebensraten. 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.									
Kröz (2013): Multimodal Therapy Concept and Aerobic Training in Breast Cancer Patients With Chronic Cancer-Related Fatigue. *Integrative cancer therapies.* Ref.ID: 810	Multizentrisch Offen Nicht-randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: 36 Ausgewertet: 31 Attrition: Arm A – 1x Familie, 1x Erschöpfung, Arm B – 2x	Mammakarzinom -. Brustkrebsüberlebende (rezidivfrei, nur jeweils 1x leichte Metastasen in den Armen; CIS/I-IV, Grad 2-3) Post-CTx, Post-ÓP, Post-RTx, Post-Anti-HTx, Post-	**Arm A:** N= 21 Multimodale Therapie (Verhaltenstherapie: Psycho- und Schlafedukation, Eurythmie, Maltherapie) bestehend aus 4 Modulen jeweils 225 Minuten, wurde 1x pro Woche durchgeführt	T0: 3 Wochen vor Intervention T1: An Tag 1 der Intervention T2: letzter Tag der Intervention **Primäre Endpunkte:** 1. Fatigue (CRF) mit CFS-D und Schlafqualität mit PSQI	Zu 1.: Signifikante Verbesserungen in Arm A auf dem CFS-D (Gesamtscore [Mittelwert ± SD] T1, 33.5 ± 8.1 = T2, 30.1 ± 9.2; p=0.041), physische Fatigue (T1, 15.8 ± 3.6, T2, 13.7 ± 4.9; p=0.034), globaler Schlafqualität (T1, 10.0 ± 4.0, T2, 8.0 ± 4.1; p= 0.04; PSQI), keine Verbesserung der kognitiven oder	Keine Angabe zu NW/WW	Laut Angabe keine COI “The authors disclosed receipt of the following financial support for the	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Abfrage der Zufriedenheit mit Fragebögen Poweranalyse durchgeführt Gruppenvergleichbarkeit gegeben (doppelte Erhebung der Baseline	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Krankheit, 1x Operation Land: Deutschland, Zeitraum: erhoben Februar 2009 – Dezember 2009, rekrutiert Februar 2009 – September 2009	Mistelbehandlung Mit chronischer Fatigue Geschlecht: 100% weiblich Alter (Mittelwert): Arm A: 57.0 Jahre, Arm B: 56.9 Jahre	**Arm B:** N= 10 Kontrollgruppe: Aerobik, 30 Minuten, 3-5x pro Woche Zuhause und mit Trainer 3-5x für 45 Minuten über 10 Wochen Dauer: 10 Wochen Interventionen durchgeführt von Experten auf ihrem Gebiet.	**Sekundärer Endpunkt:** 2. Autonome Regulation 3. Zufriedenheit mit Fragebögen/ Erwartungen (0-4)	affektiven Fatigue (p= 0.18, p=0.40) 2. signifikante Verbesserungen in Arm A (Gesamtscore T1, 35.9 ± 4.4, T2, 39.2 ± 5.1; p=0.002; Rest/Aktivität T1, 13.7 ± 3.2, T2, 16.7 ± 3.2; p=0.00) und B (Gesamtscore T1, 36.0 ± 5.4, T2, 38.0 ± 5.5; p=0.004), insbesondere orthostatisch-zirkulative Funktion (T1, 15.5 ± 2.3, T2, 16.6 ± 2.9; p=0.046) Zu 3. Erwartungen: bis auf Erwartung, dass in Arm A physische Beschwerden sinken würden vergleichbar in beiden Gruppen, Tendenz in Arm A		research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the Mahle Foundation, Stuttgart. Matthias Kröz and Roland Zerm received financi	zur Stabilisierung der Werte) Überprüfung der Durchführung der Aerobik Zuhause mit Tagebuch Detaillierte Beschreibung der multimodalen Therapie **CONTRA:** Kleine Stichprobe und ungleich verteilt in Armen Keine Randomisierung:	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					emotionale Wiederherstellung zu erzielen; Zufriedenheit: Arm A gut bis sehr gut (3.47 ± 0.52), insbesondere für Eurythmie Therapie (3.81 ± 0.40) und Maltherapie (3.71 ± 0.64), wohingegen die Zufriedenheit in Arm B eher moderat ausfiel (2.67 ± 0.71) **Zusammenfassung der Autoren:** „ In this pilot study, we were able to implement a new 10-week multimodal intervention program for breast can-cer patients with CRF. This research supports first evidence that CRF, sleep quality,		al suppor t by the Human us Institut e, Berlin.”	Probanden konnten sich Gruppe selbst aussuchen Gruppe in Arm B zu klein, da Arm A präferiert wurde und Rekrutierung sprobleme Kein Einbezug der Komorbidität en in die Analyse Keine Gruppenverg leiche durchgeführt , deshalb unklar ob sich Veränderung	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					rest/activity, and autonomic regulation can be improved.”			en auf den Skalen zwischen den Gruppen bedeutsam voneinander unterscheiden Keine Angabe von Effektstärken Nur 70% Compliance in Arm B für Training Zuhause Keine Zerlegung der Wirkung der einzelnen Module möglich	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kröz (2013): In diese Studie wurden Brustkrebsüberlebende eingeschlossen, welche die verschiedensten Behandlungen durchlaufen hatten. 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), Eurythmie-Therapie und Maltherapie oder in die Kontrollgruppe, in der ein Aerobiktraining (Zuhause und unter Leitung eines Trainers) durchgeführt wurde. Die Intervention dauerte 10 Wochen. Im Vergleich vor der Intervention zu nach der Intervention verbesserte sich in der Gruppe mit der multimodalen Therapie die Erschöpfung/Müdigkeit und auch die Schlafqualität. Dies war nicht der Fall für die Gruppe mit dem Aerobiktraining. Auch die autonome Regulation, insbesondere auf der Skala Rest/Aktivität verbesserte sich in der multimodalen-Therapiegruppe bedeutsam. Diese verbesserte sich für die Aerobikgruppe nur im Bereich der orthostatischen Zirkulation. 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 Aerobikgruppe eher mittelmäßig ausfiel. Kritisch anzumerken ist, dass sich die Probanden die Zuteilung in die Gruppen selbst aussuchen konnten, wodurch Motivationseffekte nicht ausgeschlossen werden können. Allerdings lag eine Vergleichbarkeit der Gruppen im Sinne der demographischen Variablen vor. Allerdings wurden aufgezeigte Komorbiditäten der Probanden nicht in die Analyse einbezogen. Aufgrund der Vielschichtigkeit der Multimodalen Therapie ist unklar, was genau die Veränderungen verursacht hat und wie viel von dem Effekt tatsächlich auf diese zurückzuführen ist. Die Gruppengröße war insgesamt sehr klein und die Verteilung in die Gruppen war ungleichmäßig, zudem lag die Durchführungsquote der Aerobikgruppe Zuhause nur bei etwa 70%.									
Kröz (2017): Impact of a combined multimodal-aerobicand multimodal intervention compared to standard aerobic treatment in breastcancer survivors with chronic cancer-related fatigue - results of a	Prospektiv Multizentrisch Offen Teil-randomisiert 3 Arme Eingeschlossen: N=126 (65 randomisiert, 61 eigene Entscheidung)	Mammakarzinom - Brustkrebsüberlebende (rezidivfrei) Post-CTx, Post-ÓP, Post-RTx, Post-Anti-HTx, Post-Mistelbehandlung	**Arm A:** N= 44 Multimodale Therapie (Verhaltenstherapie: Psycho- und Schlafedukation, Eurythmie, Maltherapie), 140 – 165 Minuten pro Woche + 15 Minuten Debriefing	T0: Baseline T1: nach 10 Wochen Intervention T2: nach 6 Monaten **Primäre Endpunkte:** 1. Fatigue und Schlafqualität mit PSQI und CFS-D zu T1	Zu 1. Konfirmatorische Analysen: PSQ: Arm A ist Arm B nicht unterlegen (p=0.006), Überlegenheit von Arm C über B konnte nicht gezeigt werden (p=0.1187) Zu 2.: Explorative Analysen: Arm A und C sind Arm B signifikant	Erhebung und Einstufung durch CTCAE Insgesamt 115 Ereignisse, davon 87 TESS, davon wurden	Laut Angabe keine COI „The study was funded by Mahle Stiftung, Stuttgart,	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Intention-To-Treat Analyse Gruppenvergleichbarkeit bezüglich demographischer Variablen und	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
three-armedpragmatic trial in a comprehensive cohortdesign. ***BMC cancer.*** **Ref.ID: 817**	Zur Baseline/Ausgewertet: N=105 Attrition: 21x (20x keine Messung der Baseline, 1x Krankheit [A:10, B: 8, C: 3]), Zu T1 N=84, Attrition 21x (A:7, B:4, C:10), Zu T2 N=81, Attrition: 3x (A:2, C:1) Land: Deutschland, Zeitraum: Juni 2011 – Dezember 2013 <u>Anmerkung:</u> Folgestudie	Mit chronischer Fatigue Geschlecht: 100% weiblich Alter (Mittlerer Range): 56.4 – 58.8 Jahre	(Gesamtdauer 10 Wochen, insgesamt 1450 Minuten) **Arm B:** N= 28 Kontrollgruppe: Aerobik, 3-5x pro Woche/30-45 Minuten) Zuhause + 8 Trainergeleitete Sitzungen (45 Minuten inklusive15 Minuten Ruhe) **Arm C:** N= 54 Multimodale Therapie + Aerobik, mit 165-185 Minuten pro Woche + 15	**Sekundäre Endpunkte:** 2. Follow-Up nach 6 Monaten (T2)	überlegen (Arm C vs. B: Δ_{PC} = −0.0436; 95% KI :−0.0781,−0.0091; p= 0.0137; Arm A vs. Arm B: Δ_{PC} = −0.0538; 95%-KI: −0.0910,−0.0166;p= 0.005) Zusammenfassung der Autoren: The multimodal CRF-therapy was found to be confirmatively non-inferior to standard therapy and even yielded exploratively sustained superiority.”	5 der Intervention zugeordnet (Rückenschmerzen in jedem Arm, Schwindel während Eurythmie und erhöhte Erschöpfung aufgrund von Schlafrestriktionen/Kontrolle in Arm A); vermehrt moderat	Germany, Christophorus Stiftung, Stuttgart, Germany, Dr. Hauschka Stiftung, Bad Boll/Eckwälden, Germany, Gyllenberg Foundation, Helsinki, Finland, Stiftun	klinischer Variablen Detaillierte Beschreibung der multimodalen Therapie Angabe der Validität und Reliabilität der Messinstrumente (CSF-D) Adäquates Analysevorgehen zur Vermeidung des Alpha-Fehlers Poweranalyse durchgeführt, welche erfüllt wurde	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	von Kötz 2013, aber andere Stichprobe		Minuten Debriefing (Gesamtdauer 10 Wochen, insgesamt 1810 Minuten) Dauer: 10 Wochen			e/schwere Nebenwirkungen in Arm C (47/15%) im Vergleich zu A (13/6%) und B (27/9%); Insgesamt traten Vorfälle aber sehr selten (<0.01%) bis selten auf (0.01%-0.1%). Ausgenommen Schmerz	g Helixor, Rosenfeld, Germany. The study sponsors had no involvement in the study design, collection, analysis or interpretation of data. MK and RZ received	Einbezug ob randomisiert oder frei gewählt als Faktor in Analyse und zusätzlich Einführung eines Propensity Scores Insgesamt sehr detaillierte und adäquate statistische Analyse **CONTRA:** Hoher Drop-Out (ca. 20%) bis zum Ende der Intervention	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						, was gelegentlich auftrat (0.1%-1%)	financial support by Humanus Institute, Berlin, Germany."	Keine komplette Randomisierung, sondern teilweise randomisiert und teilweise eigene Entscheidung der Probanden Ungleichverteilung der Gruppen In Arm B Probanden kleiner als in A und C; in Arm A geringere Angstwerte, geringere Rehabilitation und „Andere Krankheiten"	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								im Vgl. zu Arm B und C zu T0 Geringe Adherence für Arm B Aerobik Zuhause (67%) Zweiseitige Testung, trotz gerichteter Hypothese	

Kröz (2017): In der Studie wurde der Einfluss von multimodaler Therapie (Verhaltenstherapie: Psycho-und Schlafedukation, Eurythmie-Therapie, Maltherapie), Areobiktraining und einer Kombination aus multimodaler Therapie und Aerobik auf die Verminderung von Erschöpfung/ Müdigkeit bei 126 Brustkrebsüberlebenden nach 10 Wochen Intervention, als auch nach 6 Monaten als Follow-Up untersucht.

Die Analyse nach 10 Wochen zeigte, dass die multimodale Therapie dem Aerobiktraining nicht unterlegen ist. Es konnte allerdings keine Überlegenheit der Kombinationstherapie zum Areobiktraining nachgewiesen werden. Eine Analyse nach 6 Monaten zeigt hingegen eine Überlegenheit der multimodalen Therapie und der Kombinationstherapie gegenüber des Aerobiktrainings in der Reduzierung der Müdigkeit/ Erschöpfung bzw. Besserung der Schlafqualität. 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 anzumerken, dass die Analysen nach 6 Monaten aller explorativer Natur sind, dies bedeutet, sie stützen sich nicht auf vorher formulierte Hypothesen. Es ist zudem anzumerken, dass mehr mittelschwere bis schwere Verletzungen bzw. Vorfälle in der Kombinationstherapie auftraten, die Autoren diskutieren dies als Resultat von erhöhter Anstrengung bzw. physischer Erschöpfung in dieser Gruppe.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Poier (2019): Influence of a Multimodal and Multimodal-Aerobic Therapy Concept on Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors. ***Integrative cancer therapies.*** **Ref.ID: 811**	**<u>Anmerkung:</u>** Gleiche Studie/ Stichprobe wie bei Kröz 2017 Explorative Analysen Prospektiv Multizentrisch Offen Teil-randomisiert 3 Arme Eingeschlossen/ Ausgewertet s.o. Land, Zeitraum s.o.	s.o.	**Arm A:** N= 44 Multimodale Therapie (Verhaltenstherapie: Psycho- und Schlafedukation, Eurythmie, Maltherapie) Dauer/Intensität etc. s.o. **Arm B:** N= **28** Aerobik (Kontrollgruppe), Dauer/Intensität etc. s.o. **Arm C:** N=54 Multimodale Therapie + Aerobik, Dauer/Intensität etc. s.o.	T0: Baseline T1: nach 10 Wochen Intervention T2: nach 6 Monaten **Primärer Endpunkt:** 1. HRQoL mit EORTC QLQ-C30 2. Patienten Erwartungen	Zu 1. Überlegenheit von Arm C gegenüber Arm B in der Verbesserung von physischer Funktion zu T1 (p=0.007); keine Überlegenheit auf anderen Skalen; Arm A überlegen zu Arm B zu T1 und T2 für physische Funktion, emotionale Funktion, Schlafstörungen und finanzielle Probleme, sowie Rollenfunktion, kognitive und soziale Funktion und Fatigue zu T2 (alle p's<0.05) 2. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen	Keine Angabe zu NW/WW, s.o. für Endpunkt Nebenwirkungen /Wechselwirkungen	Laut Angabe keine COI „ The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article:	**PRO:** Gruppenvergleichbarkeit bezüglich demographischer Variablen und klinischer Variablen Kontrolle für freie Wahl der Gruppe oder Randomisierung, auch mit Propensity Scores Intention-To-Treat Analyse Detaillierte Beschreibung der	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: „ A combined therapy approach with a multimodal concept and aerobic training was superior compared with aerobic training only in improving physical functioning in breast cancer survivors with a chronic CRF, while for some rele-vant dimensions of patients' HRQOL, especially insomnia and fatigue, a significant superiority of the multimodal approach over aerobic training alone was found."		The study was funded by Mahle Stiftung, Stuttgart, Germany; Christophorus Stiftung, Stuttgart, Germany; Dr Hauschka Stiftung, Bad Holt/Eckwälderrn, Germa	multimodalen Therapie Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse **CONTRA:** Hoher Drop-Out und Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen für Drop-Out (keine genaueren Analysen durchgeführt) Keine Angabe zum Ethikvotum Für Weiteres s.o.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							ny; Gyllenberg Foundation, Helsinki, Finland; and Stiftung Helixor, Rosenfeld, Germany. The study sponsors had no involvement in the study design, collection,		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							analy-sis, or interpretation of data. MK received financial support from Software AG Stiftung, Darmstadt, Germany. MK and RZ received financial support from		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							Humanus Institute, Berlin, Germany."		
Poier (2018): In dieser Studie wurden ausgehend von den Daten der Kröz Studie von 2017 Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität veröffentlicht. Hierbei zeigte sich, dass der kombinierte Ansatz dem reinen Aerobikansatz nur bezüglich der Verbesserung körperlicher Funktionalität nach 10 Wochen Intervention überlegen war. Wohingegen der multimodale Ansatz dem Aerobikansatz in den verschiedensten Bereichen überlegen war, insbesondere in der Besserung der Müdigkeit/ Erschöpfung sowie Schlafstörungen nach 10 Wochen und auch 6 Monaten bzw. nur nach 6 Monaten. Damit kann geschlussfolgert werden, dass der multimodale Ansatz einen positiven Nutzen zeigt gegenüber Aerobik, 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 Aerobikgruppe zu verzeichnen, die Autoren berichten, dass dies aufgrund der fehlenden Wirkung oder hohen Anstrengung passiert sein könnte.									
Simões-Wüst (2015): Sleep Quality Improves During Treatment With Bryophyllum pinnatum: An Observational Study on Cancer Patients. ***Integrative***	Prospektiv Einarmige Studie Offen Monozentrisch Eingeschlossen: 28	Gemischte Krebsdiagnosen (von kopletter Remission – Progression) (Post.) Op, (Post-) RTx. (Post-) CTx, (Post-) HTx, (Post-)	Bryophyllum pinnatum (Flavonoidglykoside+ geringe Mengen von Bufadienolide) 350 mg Tabletten (entsprechen 50% ausgepresste	T0: Baseline T1: nach 3 Wochen **Primärer Endpunkt:** 1. Schlafqualität mit PSQI (0-21, hohe Werte = negativ)	Mittelwerte ± SD von T0 zu T1 Zu 1. Senkung von 12.2 ± 3.62 zu 9.1 ± 3.61 (p = 0.02) im Gesamtscore, Subskalen: subjektive Schlafqualität (1.7 ± 0.67 vs. 1.1 ± 0.79;	Insgesamt 6 Vorfälle: Fatigue N = 3, trockener Hals N = 1, Agitation N = 1, Schwierige	„The author(s) declared the following potential conflicts of interest with	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Testung auf Normalverteilung der Daten Übersichtliche Darstellung	4

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
cancer therapies. **Ref.ID: 813**	Ausgewertet: 20 Attrition: 8x (4x Therapie abgebrochen, 2x keine Zeit, 1x unbekannt, 1x nicht alle Fragen beantwortet) Land: Schweiz, Zeitraum: Februar 2013 – März 2014	Misteltherapie, Post-Hyperthermie Geschlecht: 17/20 weiblich Alter (Mittelwerte [± SD]): 61 (± 10.4) Jahre	m Blattsaft bzw. 175mg frische Pflanze), 2x morgens und 2x abends Dauer: 3 Wochen	2. tägliche Müdigkeit mit ESS 3. Fatigue mit FSS	p = 0.008), Schlaflatenz (2.6 ± 0.71 vs. 2.1 ± 0.75; p = 0.024), habituelle Schlafeffizienz (1.9 ± 1.02 vs. 1.4 ± 1.04; p = 0.045), Schlafstörung (1.7 ± 0.59 vs. 1.4 ± 0.59; p = 0.014), Reduzierung in der Nutzung von Schlafmedikation (1.3 ± 1.41 vs. 0.45 ± 1.10; p = 0.035) Zu 2. Veränderung von 8.4 ± 3.18 zu 7.1 ± 3.98 (p = 0.048) Zu 3. keine Veränderung (36.6 ± 11.75 zu T0 vs. 36.2 ± 12.56 zu T2; p = 0.802)	Verdauung N = 1 möglicherweise assoziiert mit der Intervention	respect to the research, authorship, and/or publication of this article: Ana Paula Simões-Wüst and Ursula von Mandach received over the last 5 years occasional research funds from	der Ergebnisse **CONTRA:** Kleine Stichprobe – wird erklärt durch sehr langsame Rekrutierung 16 Probanden während Studie in Misteltherapie Offen – Performance Bias ist möglich Keine Kontrollgruppe	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: „ The present work shows that the sleep quality of cancer patients significantly improved under treatment with B pinnatum and that this medication was well tolerated in this clinical context. The significant and additionally observed favorable effect of B pinnatum on daytime sleepiness may be associated with the improvement in sleep quality and turned out to be independent of fatigue, which did not change during the study. No serious adverse event occurred during treatment.“		the Weleda AG, the producer of Bryophyllum pinnatum preparations.” “The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authors	Hohe Heterogenität der Stichprobe Hohe Anzahl von Komorbiditäten – kein Einbezug des Einflusses dieser in Analysen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							hip, and/or publication of this article: Financial support by the Johannes Kreyenbühl Foundation and by Weleda AG."		

Simões-Wüst (2015): In dieser Studie wurde der Einfluss von Bryophyllum pinnatum auf die Schlafqualität, die tägliche Müdigkeit und Erschöpfung/Müdigkeit bei 20 KrebspatientInnen über 3 Wochen untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Schlafqualität insgesamt und eine Verringerung der täglichen Müdigkeit. Bemerkenswert ist auch eine bedeutsame Verminderung der Nutzung von Schlafmedikation, sowie Schlafstörungen durch die Einnahme von Bryophyllum pinnatum. Allerdings konnte keine Veränderung bezüglich der allgemeinen Müdigkeit/Erschöpfung festgestellt werden. Insgesamt liefert die Studie vielversprechende Ergebnisse, aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe und möglichen Verzerrungen durch die PatientInnen 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 PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Studie zusätzlich in Misteltherapie. Es zeigten sich zudem 6 Vorfälle mit erhöhter Müdigkeit, trockenem Hals und Verdauungsproblemen, welche möglicherweise auf die Intervention zurückzuführen sind.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Heusser (2006): Palliative In-Patient Cancer Treatment in an Anthropo-sophic Hospital: II. Quality of Life during and afterStationary Treatment, and Subjective Treatment Benefits. ***Forschende Komplementarmedizin (2006).*** **Ref.ID: 812**	Prospektiv Einarmige Studie Offen Monozentrisch Teil 2 Eingeschlossen: 144 Ausgewertet: zu T1 115, zu T2 77 Attrition: zu T1 logistische Gründe (14), physischer Status, Verweigerung oder verstorben (jeweils 5); zu T2 verstorben (41),	<u>Aus Studie von Heusser 2006 1. Teil</u> Fortgeschrittener Epithelkrebs (Brust, Gastrointestinaler Trakt, Pankreas, Darm und Rektum, Lunge, Genitalbereich, Unbekannt), Metastaten 0 - ≥ 3 Alter (Mittelwert, [Range]): Weiblich (87.5%): 56.5 (33-86) Jahre, männlich:	<u>Aus Studie von Heusser 2006 1. Teil</u> Anthroposophische Therapie: "[…] medicinal substances from the mineral, plant and animal kingdoms, art therapy, exposure to colored light, modeling, music and speech therapy, and therapeutic eurythmy, a movement therapy tailored to the enhancement of harmonious interactions between the	T0: Baseline T1: Entlassung T2: nach 4 Monaten **Primärer Endpunkt:** 1. QoL mit Subskalen von ORTC QLQ-C30, HADS und SELT-M 2. subjektiver Nutzen per Telefon zu T2 (2 Fragen) Dauer des Aufenthalts in Klinik: Median: 22.0; Mittelwert: 22.7; 1. Quartil: 18; 3. Quartil: 25; Range: 7–85 Tage	Zu 1. Zu T1: Signifikante Verbesserung auf 12 von 20 Skalen: globaler Gesundheitszustand/ QoL (p=0.000), physische Skalen: physisches Wohlbefinden (p=0.000), Fatigue (p= 0.000), Schmerz (p=0.000), Appetitlosigkeit (p=0.001), Emotionale Skalen: Emotionale Funktion (p=0.000), Stimmung (p=0.000), Angst (p=0.000), Depression (p=0.000), Kognitiv/spirituell: kognitive Funktion (p=0.000), kognitiv/spirituelle QoL (p=0.000),	Keine Angabe zu NW/WW	Keine Angabe zu COI „Part of Swiss National Science Foundation Program NFP 34, Nr. 4034-35886"	**PRO:** Einbezug von Faktoren wie Tumorart, Performanz-Status, vorherige Behandlung Korrektur für multiples Testen **CONTRA:** Fehlende Angaben zur Stichprobe, Interventionen, Ablauf, welche in einer anderen Studie nachgeschaut werden müssen → Artikel ist in sich nicht	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	physischer Status (12), Verweigerung (8), logistische Gründe (3), unbekannt (2), Studienabschluss (1) Land: Deutschland/ Schweiz, Zeitraum: Mai 1995 – Mai 1998 <u>Probanden aus Registrierungsstudie:</u> Alle die zwischen Mai1995 und 1997 die Lukasklinik oder das Institut für	54.5 (35-73) Jahre	functions of body, soul and spirit. Also, emphasis is put on a close carer-patient relationship to support the patients' coping efforts with the disease. Conventional therapeutic procedures are used as well, for AM is not meant to be an alternative to conventional medicine but an extension or a complementation there of.", realisiert		sozial: soziale Funktion (p=0.000) Zu T2: Globaler Gesundheitszustand/ QoL (p=0.000), 4 von 11 physischen Skalen (physisches Wohlbefinden [p=0.013], Fatigue [p=0.005], Schmerz [p=0.012], Appetitlosigkeit [p= 0.035]), 3 von 4 emotionalen Skalen (Emotionale Funktion [p=0.00], Stimmung [p=0.00], Angst [p=0.028], keine kognitiv/Spirituelle), 1 von 2 sozialen Skalen (soziale Funktion [p=0.02]) Subgruppenanalyse: Patienten mit konventioneller			geschlossen also unvollständig Offen – Performance Bias ist möglich Keine Kontrollgruppe Keine Angabe zum Ethikvotum Einfluss der Wahl des Krankenhauses führt zu spezifischer Stichprobe mit gewissen Erwartungen und Vorwissen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Onkologie (IMO) der Universitätsklinik in Bern konsultierten und die Einschlusskriterien erfüllten 1. Teil der Studie: Heusser et al., 2006 "Palliative in-patientcancer treatment in an anthroposophic hospital: I.Treatment patterns before, during and after hospi-talization and subsequent treatment compliancewit		durch Aufenthalt in Lukas Klinik (LK), Arlesheim, Schweiz		Krebstherapie 4 Wochen vor Studienbeginn zeigten Besserung in allen Skalen von QoL; wenn letzte toxische konventionelle Krebstherapie mehr als 4 Wochen her dann Besserung auf allen emotionalen und kognitiv/spirituellen Skalen und globaler Gesundheitsstatus/QoL aber nur in 2 physischen Skalen; kein Einfluss des Performanz Status auf Anzahl der verbesserten Skalen (auch wenn sich die Skalen unterschieden) Zu 2. In 7 von 8 Kategorien positiv gegenüber				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	h anthroposophic medicine."				Lukasklinik und 4 von 6 für konventionelle Therapie **Zusammenfassungder Autoren:** „On the whole, this study provides good descriptive evidence that palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital can result in significant and partially longer lasting improvements in all clinically relevant QoL domains."				

Heusser (2006): In dieser Studie wurden die Daten aus einer vorherigen Studie verwendet. Hierbei wurde der Effekt von anthroposophischer Therapie auf die Lebensqualität untersucht. Die PatientInnen litten alle an einer fortgeschrittenen Krebserkrankung und waren im Schnitt 22 Tage in der Lukas Klinik in der Schweiz. Hierbei wurden verschiedene Therapieansätze realisiert (zB. natürliche Produktgabe, Kunsttherapie, Bestrahlung mit buntem Licht, Musik-und Sprachtherapie, Eurythmie-Therapie). Die zum größten Teil weiblichen Teilnehmer zeigten nach der Entlassung bedeutsame Verbesserung auf den meisten Skalen zur Erfassung der Lebensqualität, unter anderem auf den Skalen Schmerz, Müdigkeit/ Erschöpfung, Angst und Depression. Nach 4 Monaten waren nicht mehr alle Veränderungen bedeutsam, aber es zeigten sich noch Effekte für den globalen Gesundheitszustand/allgemeine Lebensqualität, Schmerz, Müdigkeit/ Erschöpfung und andere. Die Therapie wurde von den ProbandInnen überwiegend positiv bewertet. Insgesamt

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
gibt diese Studie Hinweis auf einen positiven Einfluss einer ganzheitlichen anthroposophischen Therapie. Ohne eine Kontrollgruppe und aufgrund des Wissens der PatientInnen über die Ziele der Therapie kann die Besserung der Lebensqualität allerdings nicht eindeutig auf die Therapie zurückgeführt werden. Es ist auch kritisch zu betrachten, dass sich die Stichprobe in dieser Studie bewusst für ein Krankenhaus mit dieser anthroposophischen Therapie entschieden hat, wodurch ein gewisses Vorwissen und Einstellung bezüglich der Therapie vorausgesetzt werden kann. Aufgrund des Fehlens wichtiger Informationen, welche in einer anderen Studie aufgelistet werden, kann diese Studie nicht allein stehend betrachtet und verstanden werden.									
Tiemann (2007): Administration of Ratanhia-based herbal oral care productsfor the prophylaxis of oral mucositis in cancer chemotherapypatients: a clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* Ref.ID: 819	Prospektiv Einarmige Studie Offen Monozentrisch Eingeschlossen: 49 Ausgewertet: 32 Attrition: 17x schlechte Verfassung Land: Deutschland, Zeitraum: Keine Angabe	Mammakarzinom (Mukositisgrad 0-2) Alter (Mittelwert ± SD): 58.9 ± 8.9 Geschlecht: 100% weiblich CTx mit/ohne Medikation Carboplatin, Cyclophosphamide, Epirubicin und Taxol	**Arm A:** Weleda Ratanhia-Mundwasser (Rathania-Wurzel [Krameria triandra] und Myrrhe [Myrrhetinktur, eine alkoholische Lösung aus Commiphora-Harze] + ätherische Öle mit Rosskastanienextrakt + Homöopathikum: Calciumfluori	T0: Baseline T1: nach 4 Wochen (+ wöchentliche Besuche) **Primärer Endpunkt:** 1. orale Mukositis (Plaque-Index), Gingivaindex, Grad der Mukositis, 2. 10 einzelne Symptome (Abschuppung, Schleimhautläsionen und Geschwüre,Zahnfleischbluten,	Mittelwert ± SD Zu 1. Zu T1: Plaque und Gingivalindex leicht gesunken (0.90 ±0.50 zu 0.66 ±0,53 zu 0.84 ±0.39; 0.87 ±0.70 zu 0.74 ±0.64); 25% der Patienten mit Grad 1 Mukositis diagnostiziert; Grad der Mukositis gestiegen um 1 Grad in 15.6% der Patienten (5 von Grad 0 und 2 von Grad 2), während 70% symptomfrei blieben;	Zu Tag 7 zumeist trockener Mund (64.5%), beeinträchtigter Geschmackssinn (38.5%), Brennen an der Schleimhaut (22.6%) und der Zunge (19.7%), an Tag 28 faste alle	Keine Angabe zu COI	**PRO:** Abfrage der Meinung zum Produkt Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse Alle gleichen Zahnarzt für Untersuchung **CONTRA:** Offen – Performance Bias ist möglich	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			d D10, Argentum vitreum D15, Magnesiumsulfat D20, Rosskastanie D20) und Pflanzen-Zahngel (Rathania-Wurzel, Myrrhe und Kamille, ätherische Öle (Pfefferminz, grüne Minze, und Fenchelsamen) 3x täglich über 4 Wochen	Schleimhautötung, Irritationen/ Brennen an der Schleimhaut oder Zunge, trockener Mund, vermindertet Geschmackssinn, Probleme beim Essen und Herpes simplex Virus Infektionen) 1x pro Woche) 3. Meinung der Patienten Dauer: 4 Wochen	Keine Mukositis Grad 3 Zu 2. Siehe NW/WW Zu 3. Zumeist positive Meinung, subjektiv 13.3% Verbesserungen und 86.7% keine Veränderung, etwa 93.3% würden Fortfahren der Nutzung in Betracht ziehen **Zusammenfassung der Autoren:** „Since for these data, as for non-study patients, basic common oral hygiene can be safely assumed, the observed mildly positive effects are probably due to thrice daily astringent	Symptome weg, nur 35% der PatientInnen hatten noch Mundtrockenheit, andere nur leichtes Unbehagen, selbige Entwicklung für andere Symptome; Leichte Erhöhung für Zahnfleischbluten und Schleim		Keine Kontrollgruppe (Kontrollgruppe wurde geplant, aber Probanden wollten alle in die Interventionsgruppe) Keine Angabe ob Veränderungen signifikant, deshalb können statistisch keine Schlüsse gezogen werden Keine Angaben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					mouthwash administration, which is not part of everyday dental care routine.”	hautrötung, geringe bis keine Veränderung für Abschuppung, Schwierigkeiten beim Essen und Herpes		über Adherence Relativ hoher Drop-Out Keine Angabe zum Ethikvotum Effekt könnte verursacht werden durch erhöhte Zahnhygiene (3x tägliche Anwendung)	

Tiemann (2007): Die Studie untersuchte den Einfluss von Weleda Ratanhia-Mundwasser und Pflanzen-Zahngel auf die Entstehung von Mukositis (Entzündungen im Mundraum) bei 32 Brustkrebspatientinnen während einer Chemotherapie. Diese wurde dazu angehalten die Produkte 3x täglich für 4 Wochen zu nutzen. Nach 4 Wochen zeigte sich eine Senkung im Plaque- und Gingivalindex. Nur etwa ein Viertel der Patienten hatte Symptome einer Mukositis entwickelt und nur etwa 15% der Patienten hatte eine Verschlechterung der Symptome. Etwa 70% der Patienten blieb also völlig symptomfrei und keiner bekam eine schwere Mukositis. 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.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
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 weiter verwenden.									

2.1.4. Homöopathie

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Balzarini (2000). Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 66 Ausgewertet: N = 61	Mammakarzinom Post-op weiblich Alter: Mittelwert: 52.7 (Range: 28.3-kA [laut Text: 7.0]) RTX	**Arm A:** N = 29 RTX + Belladonna 7cH sublingual 3 Globuli 2xtäglich + X-ray 15cH sublingual 3Globuli 1xtäglich	**Primäre Endpunkte** 1. Schwere der Hautreaktion assoziiert mit RTX (Farbe der Haut, Wärmeintensität, Ödeme, Hyperpigmentierung):	**Zu 1.:** T1/T2…/T8 <u>Farbe der Haut:</u> Mittelwert A: 0.482/ 0.655/ 0.758/ 0.827/ 1.000/ 1.103/ 0.724/ 0.276 B: 0.406/ 0.656/ 0.750/ 0.843/ 1.062/ 1.125/ 0.781/ 0.406 A vs B: T1-T8: ns	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zur Finanzierung/CoI	**PRO** Doppelte Verblindung Korrektur für multiples Testen **CONTRA** Keine Poweranalyse durchgeführt Schlechte stat. Methoden (keine Modelle über die	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
clinical trial. The British homoeopathic journal Ref.ID: 6			**Arm B:** N = 32 RTX + Placebo	wöchentlich untersucht während RTX (T1-T6) und 15 (T7) und 30 (T8) Tage post-RTX 2. Schwere der Hautreaktion während RTX (Index of Total Severity during radiotherapy [TTSI]) 3. Schwere der Hautreaktion während Erholung (Index of Total Severity during Recovery [RTSI])	Wärmeintensität: Mittelwert A: 0.000/ 0.000/ 0.000/ 0.103/ 0.310/ 0.241/ 0.069/ 0.069 B: 0.062/ 0.187/ 0.375/ 0.562/ 0.718/ 0.781/ 0.562/ 0.250 A vs B: T3: p = 0.025, T4: p = 0.016, T6: p = 0.023, T7: p = 0.011; Rest ns. Ödem: Häufigkeit in % A: 13.8/ 10.3/ 17.2/ 31.0/ 41.4/ 41.4/ 27.6/ 10.3 B: 6.3/ 12.5/ 15.6/ 18.8/ 15.6/ 15.6/ 12.5/ 9.4 A vs B: T5 und T6 jeweils p = 0.025, Rest ns. Hyperpigmentierung: Häufigkeit in % A:/ 0/ 0/ 3.4/ 6.9/ 6.9/ 24.1/ 58.6/ 24.1			Zeit, jeden Zeitpunkt einzeln verglichen) Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zum Krebsstadium, fehlerhafte Werte (z.B. laut Text: max. Alter = 7.0)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					B:/ 0/ 0/ 0/ 9.4/ 25/ 34.4/ 56.3/ 46.9 A vs B: A vs B: T1-T8: ns Zu 2: Mittelwert (SD) A: 7.448 (3.439), B: 9.062 (6.47); p = 0.23 Zu 3: Mittelwert (SD) A: 2.345 (1.343), B: 3.250 (2.079); p = 0.05 **Zusammenfassung der Autoren:** Our observations on the response to Belladonna 7cH and X-ray 15cH in the treatment of acute radiodermatitis indicate that the best therapeutic efficacy is noted when hyperaemia is more striking and oedema is less severe. We consider				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					that further research in the field is justified, particularly concerning the use of Belladonna in association with another symptomatic medicine in order to achieve a wider anatomopathological simile, the increase of the administration frequency and of the number of granules per administration and the assessment of the late local post-actinic outcome (subcutaneous thickening and reduced skin elasticity).				

Balzarini (2000). In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Brustkrebspatientinnen miteinander verglichen, wobei eine Gruppe eine zusätzlich zur Radiotherapie zwei homöopathische Präparate bekam und die andere Gruppe stattdessen nur ein Placebo. Untersucht wurde, inwiefern es Gruppenunterschiede hinsichtlich der Art und Schwere der Hautreaktion gab, die mit Radiotherapie assoziiert ist. In der Art der Hautreaktion unterschieden sich die beiden Gruppen nur wenig. Kein Unterschied gab es bezüglich der Farbe der Haut und der Hyperpigmentierung. Zu einigen Messzeitpunkten wies jedoch die Homöopathie eine geringere Wärmeintensität der Haut auf und bei zwei von acht Messzeitpunkten war die Anzahl an Ödemen in der Homöopathie-Gruppe bedeutsam höher. Die beiden Gruppen unterschieden sich auch nicht bei der Einschätzung des Schweregrads der Hautreaktion während der Radiotherapie, aber in der Homöopathie-Gruppe wurde der Schweregrad der Hautreaktion während der Erholungsphase nach der Radiotherapie niedriger eingeschätzt als in der Placebogruppe. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Insgesamt wurde nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht zudem wurden teilweise keine adäquaten statistischen Modelle verwendet. Da die Berichtqualität in diesem Artikel insgesamt sehr schlecht war, können weitere Faktoren, die die Ergebnisse verzerren, nicht ausgeschlossen werden.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Frass (2015). **Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial** Complementary Therapies in Medicine. Ref.ID: 16	Prospektiv Mono-zentrisch offen, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 410 , Ausgewertet: N = 373, Österreich, 12.08-07.10	Mammakarzinom, hämatolog. Karzinom, gastrointestinales Karzinom, Bronchialkarzinom u.a. III-IV, 24.4% mit Metastasen 65.6% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 56.7 (11.9) CTX (49.1%) RTX (15.5%)	**Arm A:** N = 194 CTX/RTX + individuelle homöopathische Behandlung mit Globulis und Dilutionen (am häufigsten Phosphor N=133), oral steigende Q-Potenz ab Q1 + zusätzlich C- und LM-Potenzen täglich Dauer: kA **Arm (B):** N = 179 CTX/RTX	**Primärer Endpunkt:** 1. Globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30: Baseline, Monat 2, Monat 4) 2. Subj, Wohlbefinden (VAS, Baseline, Monat 2, Monat 4) **Sekundäre Endpunkte** 3. Toxizität CTX/RTX (EORTC QLQ-C30: Funktions- und Symptomskalen)	Zu 1. (MW Veränderung letztes Follow-Up - Baseline, [95% KI]) B: 7.7 [2.3, 13.0]; p = 0.005 → A sign. positiverer Verlauf als B Zu 2. (MW Veränderung letztes Follow-Up-Baseline, [95% KI]) 14.7 [8.5, 21.0]; p < 0.001 → A sign. positiverer Verlauf als B Zu 3. (MW Veränderung letztes Follow-Up-Baseline A vs. B, [95% KI] Funktionsskalen (je höher, desto mehr QoL) <u>Körperliche Leistung</u> A: sign. besser vs. B sign. schlechter 13.5 [8.6, 18.4]; p < 0.001 <u>Berufliche Leistung</u> in A sign. mehr Verbesserung als in B	Laut Angabe keine NW	Laut Angabe keine CoI	**PRO** Ethikvotum Große Stichprobe **CONTRA** Keine Placebo- oder aktive Kontrollgruppe und keine Verblindung deskriptive Unterschiede bezüglich Alter (Arm A: 55.4 ± 12.5 vs. Arm B: 58.1 ± 11.2) und der Anwendung anderer KAM-Methoden (z. B. Misteltherapie) Keine Angaben zu Baseline-Daten von QoL und subj. Wohlbefinden Hoher Drop Out Keine Angabe von Gründen für hohen Dropout (erstes	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					8.6 [0.4, 16.9]; p = 0.040 <u>Kognitive Leistung</u> A: sign. besser vs. B. keine Veränderung 13.7 [7.7, 19.7]; p < 0.001 <u>Soziales Eingebundensein</u> A: sign. besser vs. B. keine Veränderung 13.6 [6.7, 20.4]; p < 0.001 <u>Emotionalität</u> A: sign. besser vs. B. keine Veränderung 14.3 [8.0, 20.7]; p < 0.001 Symptomskalen (je niedriger, desto mehr QoL) <u>Fatigue</u> A: sign. besser vs. B. keine Veränderung −18.6 [−24.7, −12.4]; p < 0.001 <u>Schmerzen</u>			Follow-up: Arm A: 173/210 vs. Arm B: 162/200; zweites Follow-up Arm A: 137/210 vs. Arm B: 145/200); widersprüchliche Angaben zw. Text und Flussdiagramm, welche Patienten ausgewertet wurden: Laut Diagramm nur Pat., die an allen drei Erhebungen dabei (N = 282), laut Text wurden alle Pat, von denen Baseline-Daten vorhanden waren mit Hilfe “Linear imputation models” ausgewertet (N = 373) Keine Auswertung und Bericht des zweiten Messzeitpunkts	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					A: sign. besser vs. B sign. schlechter −17.0 [−23.8, −10.1]; p<0.001 <u>Dyspnoe</u> A: sign. besser vs. B. −11.9 [−19.6, −4.3]; p=0.002 <u>Schlaflosigkeit</u> A sign. besser als B −8.2 [−15.6, −0.9]; p=0.029 <u>Appetitlosigkeit</u> A: sign. besser vs. B sign. schlechter −9.9 [−17.1, −2.7]; p=0.007 <u>Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö:</u> ns Finanz. Schwierigkeiten kA **Schlussfolgerung der Autoren:** Results suggest that the global health status and subjective wellbeing of cancer patients improve			Breite Konfidenzintervalle	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					significantly when adjunct classical homeopathic treatment is administered in addition to conventional therapy.				
Frass (2015). In dieser Studie mit verschiedenen Krebspatienten vorangeschrittener Stadien werden zwei Gruppen im Zeitraum von 4 Monaten miteinander verglichen. Eine Gruppe bekommt neben Chemo- und Radiotherapie eine individuelle homöopathische Behandlung und die andere Gruppe nur Chemo- und Radiotherapie. Die Homöopathie-Gruppe weist einen positiveren Verlauf bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands und des subjektiven Wohlbefindens auf. Zudem weist die Homöopathiegruppe laut dieser Studie eine stärkere Verbesserung im körperlichen, beruflichen, kognitiven, sozialen und emotionalen Bereich und weniger unerwünschte Symptome (d.h. Gefühl der Erschöpfung, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit) auf. Die Methodik der Studie ist sehr schlecht. Es ist unklar, ob sich beiden Gruppen hinsichtlich dieser Aspekte schon zu Beginn unterschieden haben und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die positiven Effekte der Homöopathie-Behandlung nur an der erhöhten Aufmerksamkeit der Homöopathie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe liegen. Zudem ist unklar, welche Patienten mit in die Auswertung eingeschlossen wurden.									
Jacobs (2005). Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. Journal of alternative and complement	Prospektiv mono-zentrisch doppelt, randomisiert, 3 Arme, Eingeschlossen: N = 83 , Ausgewertet: N = 83,	Mammakarzinom mit Hitzewallungen Stadium I-III postop/post-CTX/post-RTX 100% Weiblich Alter: Mittelwert = 55.55	**Arm A:** N = 30 Individuelles homöopathisches Singlepräparat (i.d.R. monatlich oder alle 2 Monate) + Placebo-Kombipräparat (3x täglich s. Arm B) **Arm B:** N = 26	**Primärer Endpunkt:** 1. Schweregrad der Hitzwallungen (gemessen mit Symptomtagebücher zum Studienbeginn und 1, 2, 3, 6, 9 und 12 Monate nach	Zu 1.: Univariates Modell (kontrolliert für Baseline, Zeit und Tamoxifeneinnahme): Mittelwertdifferenz (95% KI) A vs. C: -12.0 (-34.3, 10.3); p = 0.3 B vs. C: -0.4 (-22.3, 10.3); p = 1 B vs. A: 11.6 (-33.4, 10.2); p = 0.3 Subgruppenanalyse:	Laut Angabe keine NW	Bereitstellung der Studienpräparate: Standard Homeopathic Company, Los Angeles, CA.	**PRO** Ethikvotum Doppelte Verblindung **CONTRA** Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse (va. in Subgruppenanalysen teilweise nur 10 Pat. je Gruppe) Hohe Dropoutrate (A: 40%, B: 31%, C:	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
ary medicine. Ref.ID: 22	USA, 01.12.99-31.03.01		Hyland's Menopause (Kombipräparat aus Amyl nitrate 3X, Sanguinaria canadensis 3X und Lachesis) 3xtäglich + Placebo-Singlepräparat (s. Arm A) **Arm C:** N = 27 Placebo-Singlepräparat (s. Arm A) + Kombipräparat (s. Arm B)	Randomisierung) 2. Gesamtanzahl an Hitzwallungen **Sekundäre Endpunkte:** 3. Kupperman Menopausal Index (KMI) 4. QoL (SF-36 Quality of Life Score)	<u>Tamoxifen:</u> A vs. C: - 6.5 (-41.6, 28.6); p = 0.7 B vs. C: -13.3 (-47.5, 20.9); p = 0.4 A vs. B: -6.8 (-29.1, 42.7); p = 0.7 <u>Kein Tamoxifen</u> A vs. C: - 6.8 (-27.1, 13.6); p = 0.5 B vs. C: 26.7 (6.2, 47.1); p = 0.01 B stärkere Zunahme an Hitzewallungen als C A vs. B: -33.5 (-51.9, -15.0); p < 0.001 B stärkere Zunahme an Hitzewallungen als A Zu 2.: Keine signifikanten Unterschiede jeweils zwischen A vs. C; B vs. C und A vs. B (steht nur im Text, Zahlen nicht angegeben)			44%), keine Angaben zum Umgang mit dem Dropout, vermutlich intention to treat, weil alle eingeschlossenen Patienten ausgewertet Keine Angabe, wie hoch Compliance, aber vergleichbar zw. den drei Armen Schlechte Berichtqualität (u.a. teilweise wichtige Zahlen nicht angegeben, fehlerhafte Ergebnisse, teilweise unklar, in welche Richtung der Vergleich geht, d.h. welche Gruppe besser und welche schlechter)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Subgruppenanalyse: <u>Tamoxifen:</u> Keine sign. Unterschiede (Zahlen kA) <u>Kein Tamoxifen</u> A vs. C: ns B vs. C: p = 0.006 A vs. B: p = 0.002 B jeweils mehr Hitzewallungen als C und A (Zahlen kA) **Zu 3.:** A vs. C: p = 0.1 Symptome: ns außer Anstieg an Kopfschmerzen in B (nach 6 Mon.: p = 0.04, nach 12 Mon.: p = 0.03) **Zu 4.:** Körperliche Funktion:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					A vs. C/ B vs. C: p = 0.1 (A und B besserer Verlauf) Allgemeiner Gesundheitszustand: A vs. C: p = 0.02 B vs. C: p = 0.03 A und B jeweils besserer Verlauf) **Schlussfolgerung der Autoren:** This preliminary study suggests that homeopathy may have a role in reducing the number and severity of hot flashes in breast cancer survivors, as well as improving overall menopausal symptoms and general health, especially in subjects not taking tamoxifen.				

Jacobs (2005). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit homöopathischer Behandlung hinsichtlich von Hitzewallungen bei Brustkrebspatientinnen nach der Operation, Chemotherapie oder Radiotherapie untersucht. Es wurden drei verschiedene Gruppen verglichen. Eine Gruppe bekam eine individuelle homöopathische Behandlung, eine Gruppe nahm 3xtäglich ein homöopathisches Kombipräparat und die dritte Gruppe nur ein Placebo. Es fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich Schweregrad und Auftretenshäufigkeit der

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Hitzewallungen zwischen den drei Gruppen. In einer Untergruppenanalyse wurde unterschieden, ob Patientinnen eine Tamoxifen (d.h. ein antitumoraler Wirkstoff, der in der adjuvanten Brustkrebsbehandlung eingesetzt wird) einnahmen oder nicht. In der Untergruppe der Patientinnen ohne Tamoxifen nahmen der Schweregrad und die Anzahl an Hitzewallungen in der Gruppe mit dem Kombipräparat jeweils stärker zu als in der Placebogruppe und der Gruppe mit der individuellen Behandlung. Hinsichtlich der Entwicklung der Lebensqualität gab es kaum Unterschiede, außer dass beide Homöopathie-Gruppen jeweils im Vergleich zur Placebogruppe einen besseren Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustands berichteten. Kritikpunkte dieser Studie sind die kleine Stichprobengröße, vor allem in Analysen mit Untergruppen,									
Pérol (2012). 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.	Prospektiv multi-zentrisch, doppelt, randomisiert, Phase 3, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 431 , Ausgewertet: N = 403, 09.05-01.08 Land: kA,	Mammakarzinom T_1-T_4, N_0-N_1, M_0 weiblich Alter: Median:52.8 Range: 20-74 CTX: Cyclophosphamide/Adriamycin/ 5-Fluorouracil, 5-Fluorouracil/ Epirubicin/Cyclophosphamide, Taxotere/ Adriamycin/Cyclophosphamid	**Arm A:** N = 214 (201) CTX + Cocculine® + Antiemetische Therapie oral Tag -1 CTX: 2 Tabletten, Tag 1 CTX: 6 Tabletten, Tag 2 CTX: 4 Tabletten **Arm B:** N = 217 (202) CTX + Placebo (Saccharose, Laktose, Magnesium) +	**Primärer Endpunkte:** 1. CINV während 1. CTX-Zyklus (FLIE, Patiententagebuch und nach CTCAE) **Sekundäre Endpunkte:** 2. CINV während 2. und 3. CTX-Zyklus (FLIE, Patiententagebuch und nach CTCAE)	Zu 1. <u>FLIE-Fragebogen</u> A: N = 201, B: N = 202 A. Median: 6.02 (1.11-7); MW(SD) = 5.43 (1.57); B: Median: 6.07 (1.22-7), MW(SD) = 5.45 (1.57); p = 0.84 keine signifikanten Subgruppenanalysen nach CTX-Stratum oder Suszeptibilität für Übelkeit und Erbrechen <u>Pat. Selbsteinschätzung</u> Häufigkeit (Anzahl mind. 1 Episode): Übelkeit A. 155 (79.5%) vs. B: 164 (81.6%); p = 0.59 Erbrechen	Laut Angabe keine NW	Laut Angabe keine CoI Teilweise finanziert durch Boiron aboratories (u.a. Bereitstellung von Cocculine® und Placebo).	**PRO** Ethikvotum Doppelte Verblindung Große Stichprobe gemäß Power-Analyse Geringer Dropout (A: 6.9%; B: 6.0%) und Intention to treat Analyse **CONTRA** Keine Angaben zu Compliance-Raten getrennt für die beiden Arme Keine Konfidenzintervalle und nicht alle Daten zu den Ergebnissen	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 35		Antiemetische Therapie Ondansetron 8 mg (oder Granisetron 3 mg bei Intoleranz von Ondansetron) und Methylprednisolon 80 mg	Antiemetische Therapie s. Arm A		A. 42 (24.7%) vs. B: 51 (27.4%); p = 0.56 Schwere (Median, (min-max)) Übelkeit A. 0.58 (0–8.3) vs. B: 0.56 (0–8.5); p = 0.61 Erbrechen A. 0.00 (0–5.0) vs. B: 0.00 (0–7.60); p = 0.44 NW nach CTCAE Häufigkeit (Anzahl mind. 1 NW): Übelkeit A: 92 (47.4%) vs. B: 91 (51.1%); p = 0.48 Erbrechen: A. 41 (21.1%) vs. B: 35 (19.7%); p = 0.72 Häufigkeit (Anzahl mind. 1 schwere NW Grad > 2): Übelkeit: A: 29 (15.7%) vs. B: 30 (17.6%); p = 0.62			berichtet (z.B. zum 3.CTX Zyklus) Viele verschiedene Einzeltests, die fast das Gleiche messen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Erbrechen: A: 23 (12.0%) vs. B: 19 (10.8%); p = 0.72 Zu 2. <u>FLIE-Fragebogen</u> 2. und 3. Zyklus: laut Autoren keine sign, Unterschiede → keine Daten berichtet <u>Pat. Selbsteinschätzung</u> Häufigkeit (% mind. 1 Episode): Übelkeit: A: 23.4% vs. B: 34.2%; p = 0.03 Erbrechen: kA Schwere (Median) Übelkeit: 2. Zyklus: A. 0.60 vs. B: 0.52; p = 0.36 3. Zyklus: A. 0.40 vs. B: 0.93; p = 0.45 Erbrechen: 2.+3. Zyklus: A. 0 vs. B: 0 <u>NW nach CTCAE</u>				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Häufigkeit (Anzahl mind. 1 NW): Übelkeit: 2. Zyklus: A: 48.9% vs. B: 42.3%; p = 0.21 3. Zyklus: A: 45.8% vs. B: 43.2%; p = 0.63 Erbrechen: 2. Zyklus: A: 15.2% vs. B: 13.7%; p = 0.7 3. Zyklus: A: 16.9% vs. B: 22.2%; p = 0.22 **Schlussfolgerung der Autoren** This double-blinded, placebo-controlled, randomised Phase III study showed that adding a complex homeopathic medicine (Cocculine®) to standard anti-emetic prophylaxis does not improve the control of CINV in early breast cancer patients.				

Pérol (2012). In dieser Studie mit Brustkrebspatienten ohne Metastasen werden zwei Gruppen während drei Chemotherapie-Zyklen hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen miteinander verglichen. Beide Gruppen bekommen zur Chemotherapie Standardmedikamente, um Übelkeit und Erbrechen zu vermindern, eine Gruppe bekommt jedoch zusätzlich dazu ein homöopathisches Mittel und die andere nur ein Placebo-Mittel. In dieser Studie gab es zwischen den beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt bedeutsame Unterschiede bezüglich der

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Häufigkeit und der Schwere von Übelkeit und Erbrechen. Positiv an dieser Studie war die große Stichprobe, die Verblindung (d.h. sowohl Patienten als auch Untersucher wussten nicht, ob Patient homöopathisches Mittel oder Placebo bekommen hat) und die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu Beginn der Studie.									
Sorrentino (2017). 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 patient undergoing total mastectomy. Journal of intercultural	Prospektiv, mono-zentrisch, doppelt randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 53, Ausgewertet: *N* = 53 (ITT Datensatz, alle die mind. eine Dosis Arnika bekommen haben), *N* = 43 (PP-Datensatz: nur mit Patientinnen, die nicht gegen das Protokoll verstoßen haben)	Mammakarzinom weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 56.19 (12.04) Median:52.93 Range: 33.91-73.22	**Arm A:** N = 26 (ITT), N = 23 (PP) OP + Arnica montana 1000K sublingual Tag -1 OP bis Tag 4 OP: 5 Drops in 30% hydro-alkoholischer Lösung 3x täglich, Dauer: 6 Tage **Arm B:** N = 27 (ITT), N = 20 (PP) OP + Placebo s.o.	**Primärer Endpunkte:** 1. Verminderung der Sekretion in die Drainage nach OP (5 Tage), aller 12h **Sekundäre Endpunkte** → bis 4 Tage nach OP: 2. Dauer der Drainage 3. Dauer bis gesammelten Volumen unter 10ml 4. Selbstberichteter Schmerz (VAS)	Zu 1. ANOVA mit Messwiederholung ITT: Kein sign. Unterschied zw. den beiden Gruppen (F = 0.09; p = 0.7715) PP: insgesamt kein sign. Unterschied zw. den beiden Gruppen (F = 2.52; p = 0.1224), aber am Tag 2 (A: 77.61, B: 111.0; p < 0.05) und Tag 3 (A: 48.91, B: 83.50; p < 0.05) Regressionsmodell des gesamten Volumens kontrolliert für das Volumen am Tag der OP und das Körpergewicht ITT: b = −28.69 [95% KI: −138.27,80.89]; p = 0.60 → kein sign. Unterschied	Laut Angabe keine NW	Unabhängige statistische Analyse finanziert durch Scientific Department of Laboratories Boiron S.r.l. (Mailand, Itaien), sonst keine Angaben zu CoI	**PRO** Ethikvotum Gruppen vergleichbar Intention-to-treat Analysis **CONTRA** Sehr kleine Stichprobe Ungleicher Dropout: A: N = 3 (12%), B: N = 7 (26%), deswegen PP-Datensatz wahrscheinlich verzerrt Möglicherweise keine vergleichbaren Gruppen zu T0, kaum Daten berichtet	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
lethnopharmacology. Ref.ID: 44	Italien, 2012-2014			5. Hospitalisierungszeit nach der OP 6. Blutergüsse, Hämatome, Schwellungen der Brüste 7. Toxizität	PP: b = −106.28 [95% KI −203.11,−9.45]; p = 0.03 → Arnikagruppe sign. weniger gesamte Drainageflüssigkeit Zu 2.: keine sign. Unterschiede bezüglich Dauer, p = 0.7287 (ITT), p = 0.8653 (PP) Zu 3.: keine sign. Unterschiede bezüglich Dauer, p = 0.8653 (ITT), p = 0.6138 (PP) Zu 4.: keine sign. Unterschiede (p > 0.05) Zu 5.: kA Zu 6.: keine sign. Unterschiede, Hämatome p = 0.67, Brustschwellung p = 0.57, Zu 7: (Anzahl Patienten mind. 1 NW) A. 5; B: 4 ns „Keine schweren NW“			Insgesamt schlechte Berichterstattung (u.a. nicht alle Ergebnisse berichtet, die als Endpunkte am Anfang beschrieben, keine Krebsstadien)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Schlussfolgerung der Autoren: A. montana 1000 K could reduce post-operative blood and seroma collection in women undergoing unilateral total mastectomy. Larger studies are needed with different dilutions of A. montana to further validate these data				
Sorrentino (2017). In dieser Studie mit Brustkrebspatienten wurden innerhalb von sechs Tagen zwei Gruppen vor und nach der Brust-Operation miteinander verglichen. Die Homöopathie-Gruppe bekam ein Tag vor bis 4 Tage nach der Operation täglich homöopathische Arnika-Medikamente, während die Kontrollgruppe stattdessen Placebos erhielt. Es fanden sich so gut wie keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Drainageflüssigkeit nach der OP, des selbstberichteten Schmerzerlebens, Blutergüssen und Schwellungen und der Anzahl von Nebenwirkungen durch die OP. Die fehlenden Effekte erklären die Autoren mit der kurzen Studiendauer und mit der aus ethischen Gründen sehr geringen Dosierung des homöopathischen Medikaments (Arnica montana 1000K). Es sind einige Kritikpunkte dieser Studie zu nennen. An erster Stelle wurde nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht. Abgesehen davon kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die beiden Gruppen zu Beginn der Studie hinsichtlich relevanter Merkmale unterscheiden, weil nur sehr wenig dazu angegeben ist. Insgesamt wurden viele wichtige Details nicht berichtet, z.B. wurden zu einem Endpunkt keine Ergebnisse dargestellt.									
Thompson (2005). A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled	Prospektiv, mono-zentrisch, doppelt randomisiert, 2 Arme,	Mammakarzinom, ohne Metastasen, mit Hitzewallungen (> 3x täglich)	**Arm A:** N = 28 Individuelle homöopathische Behandlung 5 Besuche alle 4 Wochen	T0: 2 Wochen vor Randomisierung, T1: Randomisierung, T2-T5: alle 4 Wochen	Mittelwertdifferenz (95% KI) Zu 1.: Aktivitätsscore: -0.4 (-1.0, 0.2); p = 0.17	Insgesamt berichteten ca. 1 Viertel der Pat NW, kA welche A vs. B:	Laut Angabe keine CoI Finanziert durch Homeopathi	**PRO** Ethikvotum Doppelte Verblindung (mit Test der Verblindung)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
trial of individualized homeopathy for symptoms of estrogen withdrawal in breast-cancer survivors. Journal of Alternative and Complementary Medicine. Ref. ID: 49	Eingeschlossen: N = 53, Ausgewertet: N = 53 Großbritannien, 01.00-08.00	weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 52.66 (6.50)	Dauer: 16 Woche **Arm B:** N = 25 Placebo	**Primärer Endpunkt** 1. Aktivitätsscore und Profilscore des Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP; 2 Symptomitems, 1 Items zur Unterbrechung täglicher Aktivitäten durch Symptome, 1 Item zum allgemeinen Wohlbefinden): T0-T6 **Sekundäre Endpunkte:** 2. Menopausal	Profilscore: -0.4 (-0.9, 0.1); p = 0.13 Interaktion zw. Zeit und Gruppe: Aktivitätsscore: p = 0.59 Profilscore: p = 0.44 d.h. A und B unterschieden sich nicht im zeitlichen Verlauf Zu 2.: keine sign. Unterschiede <u>Nachtschweiß</u> Häufigkeit: 0.1 (-0.3, 0.4); p = 0.75 Einfluss auf Schlaf: 0.03 (-0.4, 0.4); p = 0.87 <u>Tagschweiß:</u> Häufigkeit: -0.2 (-0.5, 0.1); p = 0.30 Einfluss auf tägl. Funktionieren: -0.2 (-0.4, 0.1); p = 0.22 Zu 3.: kA	Verschlechterung: OR = 1.22, (95% KI: 0.43, 3.45), Auftreten neuer Symptome: OR = 1.65 (95% KI :0.52, 5.19) Rückkehr alter Symptome: OR = 1.07 (95% KI: 0.44, 2.60)	c Research Committee Bereitstellung der Präparate: Helios Homeopathic Pharmacy	**CONTRA** Kleine Stichprobe (weniger als in Poweranalyse berechnet < 30 pro Gruppe) Dropout: A: 18%, B: 12% (Dropout mit ausgewertet) Keine Kontrolle des multiplen Testens Schlechte Berichtqualität (u.a. keine Angaben zu wichtigen Charakteristiken wie Stadium, Schweregrad der Hitzewallungen)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				Symptom Questionnaire: T0-T6 3. Hitzewallungen Schweregrad und Häufigkeit erhoben mit Patiententagebüchern: T0-T6 4. QoL (EORTC QLQC30 + Mammakarzinommodul): T1, T3, T5 5. Angst und Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale): T1, T3, T5 6. Zufriedenhei	Zu 4.: keine sign. Unterschiede Allgemeine Gesundheit: -0.2 (-0.8. 0.5); p = 0.62 Allgemeine QoL: -0.1 (-0.7, 0.6); p = 0.85 Zeit-Gruppe-Interaktion: p = 0.03, Mittelwerte stiegen in A über Zeit an und in B nahmen sie ab Zu 5.: keine sign. Unterschiede Depression: 0.9 (-0.3, 2.2); p = 0.14 Angst: 0.4 (-0.8, 1.7); p = 0.49 Zu 6.: Zufriedenheit: -0.1 (-0.2, -0.02); p = 0.01 A weniger zufrieden als B, ansonsten keine sign. Unterschiede				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				t mit Homöopathie (Final Assessment Questionnaire (FAQ)): T5 7. Glasgow Homeopathic Hospital Outcome Scale (GHHOS, Einfluss des Ergebnisses auf tägliche Aktivitäten): T5	Zu 7.: Wahrgenommene Verbesserung: -0.03 (-1.1, 0.6); p = 0.52 **Schlussfolgerung der Autoren:** Improvements were seen for symptom scores over the study period. However, presuming these improvements were caused by the individualized homeopathic approach, the study failed to show clearly that the specific effect of the remedy added further to the nonspecific effects of the consultation. Future trial design must ensure adequate power to account for the nonspecific impact of such complex individualized interventions while pragmatic designs may more readily answer				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					questions of clinical and cost effectiveness.				

Thompson (2005). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit individueller homöopathischer Behandlung bei Brustkrebspatientinnen untersucht. Während eine Gruppe 5 Sitzungen mit individueller homöopathischer Behandlung erhielt, bekam die andere Gruppe zusätzlich zu den 5 Sitzungen nur ein Placebo. Es fanden sich so gut wie keine bedeutsamen Gruppenunterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich verschiedener Messungen der täglichen Aktivität, des allgemeinen Gesundheitszustands, typischer Symptome wie Nachtschweiß und des subjektiven Wohlbefindens bei Brustkrebspatientinnen. Positiv an dieser Studie ist die doppelte Verblindung (d.h. Untersucher/Patienten wissen nicht, zu welcher Gruppe sie gehören). Negativ waren jedoch die kleine Stichprobengröße und die schlechte Berichtqualität (z.B. fehlen wichtige Angaben zu Patientencharakteristiken).

2.1.5. Klassiche Naturheilverfahren

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Yeung (2018): Aquatic Therapy for People with Lymphedema: A Systematic	SR Suchzeitraum: Anfang offen bis April 2015 2. Suche Januar 2016 Datenbanken:	RCTs (N=3) Primäres oder sekundäres Lymphödem des Armes Lymphödem seit mind. 6 Monaten	<u>Tidhar (2010):</u> **Arm A:** 1mal wöchentlich Aquatic lymphatic therapy (ALT) für jeweils 45 min + Usual Care	**Endpunkte** 1.Lymphödem (durch Wasser-verdrängung gemessen) 2.Physikalische Funktion:	<u>Tidhar (2010):</u> 1. kein Langzeiteffekt von ALT nachgewiesen: Wasser-verdrängung SMD (95% KI) =	Laut Angabe keine NW/WW (Infektionen etc)	Keine Angaben zu den Col	SR **PRO:** Ausführliche systematische Suche Studienprotokoll 2 der Studien zu Metaanalysen	1b-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Review and Meta-analysis Eingeschlossen: **Ref.ID: 1583** Tidhar (2010); Johanson (2013); Letellier (2014) Ausgeschlos-Sen: Hayes 2009 (multiple Interventio-nen)	PubMed, CINAHL, EMBASE, COCHRANE, PEDro Ein- & Ausschlusskriterien: RCTs auf Englisch, publiziert in peer- reviewed Journals, Personen mit diagnostiziertem primären oder sekundärem Lymphödem, Outcome: Status des Lymphödems Studien insgesamt: N=4 (alle RCTs) Patienten insgesamt: N= 134	bis zu mehr als 5 Jahren <u>Tidhar (2010):</u> Patientinnen: N=48 Ausgewertet 48 Alter: Mittelwert (SD) = 56.6 (8.8) Stadium k.A Volumen des Lymphödems 12.8% Post-OP Israel <u>Johanson (2013):</u> Patientinnen N=29 Ausgewertet 25 Alter: Mittelwert (Range) = 64 (56-74) (Interventionsgruppe), 62 (58-71) (Kontrollgruppe) Stadium k.A. Post-OP USA	**Arm B:** usual care Dauer insg. 3 Monate <u>Johanson (2013):</u> **Arm A:** 3mal wöchentlich 30min jeweils 6 Wasserübungen **Arm B:** Usual Care Dauer insg. 8 Wochen <u>Letellier (2014):</u> **Arm A:** 1mal wöchentlich 60min ALT Kompressionsärmel 25-30min selbstständiges Workout täglich (auf DVD vorgegeben) **Arm B:** Kompressionsärmel	Kraft, ROM (range of motion) 3.Symptome: Schmerz, Schwere, Enge 4.Lebensqualität	0.12 (-0.48,0.72) 4. QoL mit ULL27 (Gruppenunterschied SMD [95 % KI]): Kein signifikanter Gruppenunterschied in allen 3 Qualitäten Körperliche QoL: -0.34 (-0.95, 0.26) Emotionale QoL: -0.53 (-1.14, 0.08) Soziale QoL: -0.48 (-1.09, 0.13) <u>Johanson (2013)</u> Vergleich der beiden Arme: 1. geringfügige, aber nicht signifikant			zusammengefasst (Tidhar und Letellier) Qualität der Studien durch PEDro eingeschätzt **CONTRA:** Moderate Qualität aller eingeschlossenen Studien laut PEDro Kleine Patientengruppen (N <50) Keine Langzeitergebnisse Keine einheitliche Diagnostik des Lymphödems Keine Angaben von COI Keine Angaben zur Verblindung Primärstudien (nach Yeung und Adam): <u>Tidhar (2010)</u>	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		Letellier (2014) : Patientinnen: N=25 Ausgewertet: 18 Alter: Mittelwert (SD)= 53.4 (9.35) Kontrollgruppe, 56.4 (9.76) Interventionsgruppe Stadium k.A. Post-OP Kanada	25-30min selbstständiges Workout täglich (auf DVD vorgegeben) Dauer: 12 Wochen insg.		bessere Werte in Arm A als in Arm B nach der Behandlung SMD (95% KI) = 0.04 (-0.75, 0.83); P >0.05 2. keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen nach 3 Monaten Abduktion SMD (95% KI) = -0.06 (-0.85, 0.73) Externe Rotation -0.51 (-1.32, 0.29) Flexion -0.92 (-1.76, -0.08) Letellier (2014): Vergleich der beiden Arme:			PEDro Score: 7 Punkte erfüllt, d.h. moderate Methodische Qualität Gruppen zur Baseline vergleichbar, Ausnahme: höhere Chemo- und Radiotherapie in Kontrollgruppe, Mastektomierate höher in Interventionsgruppe Johanson (2013) PEDro- Score: 7/10 Punkten erfüllt, d.h. moderate methodische Qualität Allokation nicht untersucht Gruppen zur Baseline vergleichbar Letellier (2014) PEDro- Score: 6/10 Punkten erfüllt, d.h. moderate methodische Qualität	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen 1. Wasserverdrängung SMD (95% KI) = 0.19 (-0.74, 1.13) 2. Griffstärke Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen. Gesunder Arm: SMD (95% KI) = -0.29 (-1.22, 0.65) Beeinträchtigter Arm: 0.01 (-0.92, 0.94) Oberarm physikalische Funktion			Allocation nicht untersucht Hohe Drop- out- Rate (28%) Gruppen zur Baseline vergleichbar, Ausnahme: Interventionsgruppe lebte schon länger mit Lymphödem, Lymphödem trat nach OP in Kontrollgruppe eher auf als in Interventionsgruppe	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					-0.11 (-1.04, 0.82) 3. signifikante Verbesserung Schmerz durch PPI mit MPQ: SMD (95% KI) = 0.71 (-0.25-1.68); p=0.04 4. keine signifikanter Unterschied der QoL zwischen den Gruppen FACT-B SMD (95% KI) = -0.61 (-1.56, 0.35) **Zusammenfassung der Autoren:** „Obwohl dieses Review moderate Evidenz				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					aufweist, dass Hydrotherapie nicht effektiv ist in der Reduktion von Lymphödemen sowie niedrige Evidenz für einen kleinen nicht signifikanten Vorteil zur Verbesserung der Armfunktion nachweist, war es aufgrund der limitierten Daten der RCTs nicht möglich, Schlussfolgerungen zur allgemeinen Effektivität von Hydrotherapie zu ziehen.“				

Yeung (2018): Die Autoren haben in diesem systematischen Review eine ausführliche und gut nachvollziehbare Recherche in mehreren Datenbanken durchgeführt. Letztendlich wurden drei Studien gefunden, welche Hydrotherapie zur Behandlung von Lymphödemen bei Krebspatientinnen untersucht haben. Diese haben jeweils eine Hydrotherapiegruppe mit einer Kontrollgruppe, welche keine Wassertherapie erhalten hat, verglichen. Alle Studien weisen einige methodische Mängel (keine Angabe zu Studienabbrechern, keine aktive

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

Überwachung der Kontrollgruppe, keine Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline, keine einheitliche Diagnostik des Lymphödems) sowie ein Verzerrungsrisiko (mangelnde Verblindung) auf. Die Autoren fassen selbst zusammen, dass auf der Grundlage dieser Evidenz keine Aussage über die Wirksamkeit von Hydrotherapie getroffen werden kann.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cantarero-Villanueva (2012) Effectiveness of water physical therapy on pain, pressure pain sensitivity, and myofascial trigger points in breast cancer	Monozentrisch Offen Randomisiert Zweiarmig Eingeschlossen: N= 66 Ausgewertet: N= 65 Spanien, Juni 2010 bis September 2011	Brustkrebs Stadium 1-3a (partielle) Mastektomie mit Brust-Rekonstruktion 100 % weiblich Alter: Range 18-65; Mittelwert (SD) Arm A 48 (8), Arm B 47 (9)	**Arm A:** N=33 Wasserübungen: Aerobic, Kraftübungen, Dehnung/ Entspannung 3mal wöchentlich 1h Dauer: 8 Wochen Fragebogen zur Kontrolle (MLTPAQ) **Arm B:**	T0 vor der Intervention, T1 nach 8 Wochen **Prim. Endpunkt** 1.Nacken bzw Schulterschmerz mit VAS **Sekund. Endpunkte** 2.PTT (pressure pain treshold): Minimaler Druck, bei dem Schmerz verspürt wird	Zu 1. (Differenz der Mittelwertsunterschiede T1-T0 für Arm A und Arm B (KI 95%), p- Wert der Gruppen- Zeit-Interaktion aus ANOVA) Signifikant bessere Entwicklung der Nacken- und Schulterschmerzen in der Hydrotherapiegruppe Nackenschmerz: -31(-49, -22) Schulterschmerz -19 (-40, -4);	3 Fälle von kurzzeitigem Ödem 4 Patientinnen mit Fatigue direkt nach er ersten Behandlung Keine Angabe zur Methode der Erhebung dieser NW Sonst keine weiteren	Laut Angabe keine CoI, Finanzierung durch einen Projektzuschuss des Gesundheits-institutes Carlos 2 in Madrid und des Andalusischen Gesundheits-dienstes-	**PRO:** Relativ große Stichprobe Poweranalyse durchgeführt Randomisierung Strukturiertes Trainingsprogramm für Arm A Objektive Outcomes mit validen Messungen	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
survivors: a randomized, controlled clinical trial **Ref.ID: 1584**			N= 33 Usual Care Dossier als Vorlage: Empfehlungen eines Onkologen zu Ernährung, Lebensstil und Übungen Fragebogen zur Kontrolle (MLTPAG wie Arm A)	mit elektronischem Algometer, gemessen an Facettengelenken, an der Schulter, Hand und Beinmuskulatur 3.TrPs (myofasziale Triggerpunkte) Als aktiv gewertet, wenn sowohl lokaler und übertragener Schmerz durch Druck ausgelöst wurden und dieser Schmerz vom Patient als bekannt angegeben wurde	P <0.05 Zu 2. (Differenz der Mittelwertsunterschiede T1-T0 für Arm A und Arm B (KI 95%), p- Wert der Gruppen- Zeit-Interaktion aus ANOVA) Signifikant positiver Effekt für Facettengelenke in Hydrotherapiegruppe Betroffene Seite 27.7 (3.9, 50.4) Nicht betroffene Seite 18.1 (6.1, 52.2); P< 0.05 Nicht signifikant für die anderen 3 PPT level (-0.5 < d < 0.11) Zu 3. (p-Werte der Unterschiede zwischen den Gruppen) Signifikant weniger TrPs in Hydrotherapie-	Angaben zu NW/WW		Intention- to treat Analyse Gruppen zur Baseline vergleichbar in demografischen Aspekten und klinischen Messwerten **CONTRA:** Keine Verblindung Kein vergleichbares Programm für Arm B Adhärenz mit Fragebögen überprüft: hoher Risk of Bias Keine Angaben zu Methoden der Erhebung der NW Keine Berücksichtigung anderer Faktoren, ZB Zeit mit dem	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Gruppe an einigen Stellen Trapezius (betroffene Seite p=0.011; nicht betroffene Seite p=0.042) Levator scapulae (bS p=0.039, nbS p=0.048) Scalenus (bS p=0.014, nbS p=0.001) Pectoralis major (bS p=0.017, nbS p=0.021) Infraspinatus (bS p=0.041, nbS p=0.034) Sternocleidomastoideus (bS p=0.0737, nbS p=0.787) **Zusammenfassung der Autoren:** „Unser Ergebnis belegt, dass physikalische Therapie klinisch nützlich sein könnte, um persistierenden Schmerz und Sensibilitätsstörungen bei Brustkrebspatien-tinnen zu vermeiden.“			Therapeuten (performance bias) Nur kurzzeitige Effekte untersucht	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cantarero-Villanueva (2012): In dieser Studie wurden zwei randomisierte Gruppen von Patientinnen mit Brustkrebs hinsichtlich des Auftretens von Nacken- und Schulterschmerzen, Druckpunkten sowie myofaszialen Triggerpunkten miteinander verglichen. Während eine Gruppe dreimal wöchentlich aktiv angeleitete Wasserübungen durchführte, war die andere Gruppe dazu angehalten, allgemeine Empfehlungen zu Ernährung, Bewegung und Lebensstil nach eigenem Ermessen durchzuführen. Nach der Behandlungsdauer von 8 Wochen zeigte die aktive Hydrotherapiegruppe sowohl einen Rückgang der Schmerzen als auch weniger Triggerpunkte als in der anderen Gruppe. Allerdings liegen einige methodische Mängel vor, die die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse einschränken: Ein fehlendes vergleichbares Programm für die Kontrollgruppe führt dazu, dass die positiven Effekte in der Hydrotherapiegruppe auch auf die intensive Betreuung oder die Bewegung zurückgeführt werden können und nicht auf die Wirkung des Wassers. Dies wird umso relevanter, da die Durchführung des gesunden Lebensstils in der Kontrollgruppe nicht kontrolliert wurde und nicht bekannt ist, was die Kontrollgruppe gemacht hat oder eben auch nicht gemacht hat.									

Abkürzungsverzeichnis: Medizinische Systeme

AB: Attrition bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch zu hohe Anzahl Studienabbrecher, keine Intention-to-treat Analyse); AE: Adverse Event = Unerwünschtes Ereignis ohne genauere Definition ob ein UE oder SUE vorliegt; AMSTAR: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews: 0 bis 11 mögliche Punkte: höhere Punkte = höhere Qualität; AVLT: Auditory-Verbal Learning Test; BDI: Beck Depression Inventory; BFI: Brief Fatigue Inventory; BMQ: Basler Mood-Questionnaire; BPI: Brief Pain Inventory; BSC: bestmögliche unterstützende (= supportive) Behandlungsmaßnahmen (engl. best supportive care); BSF = Bristol Stool Form; CAS: Constipation Assessment Scale; CBTI: Cognitive behavioral therapy for Insomnia; CDT: Clock Drawing Test; CES-D: Centers for Epidemiological Studies-Depression Measure; CFS-D: Cancer Fatigue Scale – Deutsch; CI: Konfidenzintervall (engl.: confidence intervall); CINV: Durch Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen (engl.: chemotherapy-induced nausea and vomiting); CIPN: Chemotherapie- induzierte periphere Neuropathie; COI: Conflict of Interest (Interessenskonflikt); CRF: Cancer-related Fatigue; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTX: Chemotherapie; DB: Detection bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch fehlende Verblindung der Datenerheber); DFS: Krankheitsfreies Intervall (engl. Disease-free survival); EORTC-QLQ: EORTC Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire; EORTC QLQ-LC13: Zusatzmodul des Lebensqualitätsfragebogen zum Lungenkarzinom der European Organisation for Research on Treatment of Cancer (Aaronson et al., 1993); EORTC QLQ-STO22: Zusatzmodul des Lebensqualitätsfragebogen zum Magenkarzinom der European Organisation for Research on Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: Lebensqualitätfragebogen der European Organisation for Research on Treatment of Cancer (engl.: Quality of Life of Cancer Patients); EPHPP Tool: Effective Public Health Practice Project; ET: Endokrine Therapie; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-G/ES/G/B/COG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Cancer Therapy-General/Breast Cancer/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity/Cognitive Function; FLIE: Fragebogen zur Erfassung des Einfluss von Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie auf tägliche Funktionalität (engl.: Functional Living Index – Emesis) (Lindley et al., 1992; GCS: Greene Climacteric Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HFS: Hot Flush Score, Zahl der Hitzewallungen/24h x Schwere; HRQoL: health-related Quality of Life; INVR: Rhodes Index of Nausea, Vomiting, and Retching; ISI: Insomnia Severity Index; kA: keine Angabe; KI: Kuppermann Index; LSQ: The Life Satisfaction Questionnaire; LTQL: Long-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

Term Quality of Life Instrument; MA: Metaanalyse; MAC: Mental Adjustment to Cancer; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; MenQoL: Menopause Quality of Life Score; MFSI: Fatigue Symptom Inventory; MLTPAQ: Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire; MMSE: Mini-Mental State Examination; MW: Mittelwert; MYMOP: Fragebogen (englisch: Measure Yourself Medical Outcome Profile) (http://www.bris.ac.uk/primaryhealthcare/resources/mymop/); N: Anzahl der Patienten; NA: fehlender Wert/ nicht berichtet (engl. no answer, not available); NCI CTCS: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Scale; NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory; NRS; Numeric Rating Scale; ns: nicht significant; NSCLC: Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (engl. Non-small cell lung cancer); NW: Nebenwirkungen; OAG: Oral Assessment Guide; OB: Other bias (andere Gründe des Risikos für systematische Verzerrungen); OR: Odds Ratio; PB: Performance bias (Risiko für systematische Verzerrungen Entblindung der Patienten oder Therapeuten); ORTC-QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Core Quality of Life Questionnaire; OS: Gesamtüberleben (engl. Overall survival); PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation-Quality of Life; PB: Performance bias (Risiko für systematische Verzerrungen Entblindung der Patienten oder Therapeuten); PFS: Progressionsfreies Überleben; PGWB: Psychological and General Well-Being Index; PIRS: Pittsburgh Insomnia Rating Scale; PNQ: Patients' Needs Questionnaire; PROMIS-GHS: The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Global Health Survey; PSA: prostataspezifische Antigen; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; PTT: Pressure Pain Threshold; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); QST: Quantitativ sensorische Testung; RB: Reporting bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch selektive Berichterstattung); RCT: Randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie); RoB: Risk of Bias; RR: Risk Ratio; RTx: Radiotherapie; SAS: Self-Rating-Anxiety Scale; SB: Selection bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch Fehler in der Erstellung der Randomisierungssequenz oder der verblindeten Gruppenzuordnung); SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modality Test; SELT-M: modifizierte Version der deutschen 'Skalen zur Erfassung von Lebensqualität bei Tumorpatienten'; SF-36/12: Medical Outcomes Study 36/12-item Short-Form Survey; SHAM: Scheinakupressur/ Scheinakupunktur; SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz mit [95% Konfidenzintervall]; SR=Systematischer Review/ systematische Übersichtsarbeit; STAI-S: State Trait Anxiety Inventory-State Subskala; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TENS: Transkutane elektrische Nervenstimulation; TESS: reatment-emergent signs and symptoms (Beginn der Symptome mit Start der Behandlung); TMT: Trail-Making Test; T0: erster Zeitpunkt der Erhebung/ Baseline; T1/T2: weitere Zeitpunkte der Erhebung, eventuell Follow-up; UC: Usual Care (Weiterführung der bisherigen Therapie ohne aktive Studienintervention); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; VFT: Verbal Fluency Test; WCCNR: Western Consortium Cancer Nursing Research; WHOQOL: World Health Organization's Quality of life Questionnaire; WHQ: Women´s Health Questionnaire; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; WW: Wechselwirkungen

2.2. Mind-Body-Verfahren

2.2.1. Meditation

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Latorraca (2017): Mindfulness for palliative care patients. Systematic review. ***Int J Clin Pract.*** **Ref.ID: 1015 [1]** Eingeschlossene Primärstudien: Ng (2016)	MA Suchzeitraum: bis Oktober 2016 Datenbanken: MEDLINE (via Pudmed), LILACS, EMBASE CENTRAL, CINAHL, PEDro, PsycINFO, clinicaltrials.gov, (ICTRP), Open Grey platform Einschluss-kriterien: RCTs zu Achtsamkeit Erwachsene in der palliativeren Situation	RCT Sample mit verschiedenen Krebsdiagnosen (Mamma-Karzinom, Knochen-Karzinom, Lungen-Karzinom, Prostata-Karzinom, Hoden-Karzinom, Speiseröhren-Karzinom, Hirn-Karzinom und weitere) in palliativer Situation Geschlecht: 51.7% weiblich Alter: 47	Achtsamkeits-basierte Atem-meditation + UC Länge der Intervention: Einmalig für 5 Minuten Kontrollgruppe: Aufmerksam-keits-/Zuwen-dungskontrolle (Gespräch mit Arzt) + UC	**Endpunkt:** 1. Akuter Distress	**In palliativer Situation:** 1. Akuter Distress: → Meditation + UC versus erweitertes UC: Post Intervention und 10 Minuten Follow-up: signifikante Gruppenunterscheide zugunsten Meditation zu beiden Zeitpunkten (p=0.02)	RCT macht keine Anga-ben zu UEs/SUEs	**Primär-studie:** nicht berichtet **Review:** Coordena-ção de Aperfeiçoa mento de Pessoal de Nível Superior (Brasilien) Laut Angaben kein COI	**Primärstudie:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 0 PB: 0 DB: 0 AB: 1 RB: 1 OB: 1 **Review:** AMSTAR: 9 2 RCTs ausge-schlossen: Gründe: – Lehto (2015) ist Pilot-Studie und untersucht eine multimo-dale Interven-tion – Tsang (2012) hat quasi-	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Anzahl RCTs: 1 Patienten: N=60	Länder: Malaysia						experimentelles Design	

Latorraca (2017): Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Achtsamkeitsmeditation für Palliativpatienten zu untersuchen. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), bei denen Teilnehmer zufällig einer Interventionsgruppe (Teilnehmer erhalten Meditation) oder einer Kontrollgruppe (Teilnehmer erhalten Standardversorgung ohne aktive Studienintervention) zugeteilt wurden, eingeschlossen. Zielgruppe waren Erwachsene mit verschiedenen Krebsdiagnosen in palliativer Situation. Vier RCTs mit 234 Teilnehmern wurden eingeschlossen. Alle Studien zeigten ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen in verschiedenen Kriterien, das bedeutet sie wiesen eine geringe methodische Qualität auf. Die hier einbezogene Studie untersuchte die Wirksamkeit einer einzelnen 5-minütigen Achtsamkeitssitzung für erwachsene Krebspatienten in der Palliativversorgung zur Reduktion von akutem Stress. Die Studie fand einen bedeutsamen Unterschied zwischen der Meditationsgruppe und der Kontrollgruppe, welche ein einzelnes Gespräch mit einem Arzt als Zuwendungskontrolle erhielt. Teilnehmer in der Meditationsgruppe gaben bedeutsam geringere Stresslevel direkt nach der Meditation, sowie 10 Minuten im Anschluss an. Aufgrund der geringen methodischen Qualität, muss das Ergebnis jedoch zunächst mit Vorbehalt interpretiert werden.

Treanor (2016): Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* Ref.ID: 1016 [2] Eingeschlossene Primärstudien: Milbury (2013)	Cochrane SR Suchzeitraum: bis September 2015 Datenbanken: CENTRAL, MEDLINE, Embase, PubMed, CINAHL, PsycInfo, Trial registries, Dissertation und Kongressabstracts	RCT Mamma-Karzinom (Stadium I-IIIA) nach Chemotherapie, aktuell unter anti-hormoneller Therapie, 30% mit objektivierbaren kognitiven Einschränkungen Geschlecht: 100% weiblich Alter: 54 Länder: USA	Tibetian Sound Meditation (Atem-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsübungen, Visualisierung, Mantrasingen) + CD und schriftliche Anleitungen + UC Länge der Intervention: 6 Wochen, 2 x wöchentlich Kontrollgruppe:	**Primäre Endpunkte:** 1. Kognitive Beeinträchtigung (objektive Fremdeinschätzung) 2. Kognitive Beeinträchtigung (subjektive Selbsteinschätzung) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Lebensqualität (global) 4. Depressivität	**Nach Abschluss von Chemo-/Radiotherapie:** 1. Kognitive Beeinträchtigung (objektiv): → Meditation + UC versus UC: 10-Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterscheide (p≥0.05) mit kleinen bis moderaten SMDs für Verarbeitungsgeschwindigkeit (SMD=0.25) und verbales Gedächtnis (SMD=0.56) 2. Kognitive Beeinträchtigung (subjektiv):	Keine SUEs/UEs oder Drop-Outs durch SUEs/UEs in beiden Gruppen	**Primärstudie:** Wolff Family Foundation + Hines Family Foundation (USA) **Review:** Northern Ireland Health and Social Care Research and Development	**Primärstudie:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 0 PB: 0* DB: 0 AB: 1* RB: 1* OB: 0 **Review:** AMSTAR: 10 *Abweichende RoB-Bewertung durch Autoren der Leitlinie: ursprüngliches	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Einschluss-kriterien: RCTs zu nicht-pharmakolo-gischen Therapien, Erwachsene Krebsdiagnose nach Abschluss Chemo-/Radio-therapie Anzahl RCTs: 1 Patienten: N=47		UC/Warteliste	5. Fatigue 6. Schlafqualität 7. Sicherheit	→ Meditation + UC versus UC: Post Intervention und 10-Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterscheide (p≥0.05) <u>3./4. Lebensqualität (global)/Depressivität:</u> → Meditation + UC versus UC: Post Inter-vention: signifikante Gruppenunterscheide zugunsten Meditation für <u>emotional/mentale Lebensqualität</u> (SMD=0.57; p=0.04), <u>spirituelle Lebensqualität</u> (SMD=0.52; p=0.05) und <u>Depressivität</u> (SMD=0.59; p=0.05) → Meditation + UC versus UC: 10-Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterscheide (p≥0.05) <u>5./6. Fatigue/Schlaf-qualität:</u> → Meditation + UC versus UC: Post		Division of the Public Health Agency + National Institute for Health Research (Großbri-tannien) Laut Angaben kein COI	Cochrane-RoB von PB: low, AB und RB: unclear Milbury (2013) eventuell unter-powert für Effektivitäts-nachweis, da Feasibility-Trial und nur 30% mit kognitiven Einschrän-kungen zur Baseline, für Endpunkt 1 keine Vergleiche post Inter-vention berich-tet, p-Werte von 0.05 in Originalstudie und Cochrane-SR als signifi-kante Ergeb-nisse gewertet.	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Intervention und 10-Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterscheide (p≥0.05)				

Treanor (2016): Das Ziel der Studie war es, die kognitiven Auswirkungen, nicht-kognitiven Auswirkungen, Dauer und Sicherheit nicht-pharmakologischer Interventionen bei Krebspatienten, die darauf abzielen, die kognitive Funktion aufrechtzuerhalten oder kognitive Beeinträchtigungen infolge von Krebs oder Erhalt einer systemischen Krebsbehandlung (dh Chemotherapie oder Hormontherapien isoliert oder in Kombination mit anderen Behandlungen) zu verbessern, zu untersuchen. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu nicht-pharmakologischen Therapien mit Erwachsenen mit einer Krebsdiagnose nach Abschluss der Radio-/Chemotherapie eingeschlossen. Die hier eingeschlossene Studie zu Meditation untersuchte die Wirksamkeit einer 6-wöchigen Tibetischen Klang Meditation (Atem-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsübungen, Visualisierung, Mantrasingen), welche zweimal wöchentlich stattfand, bei Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste. Die Studie fand keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf Verbesserungen der kognitiven Beeinträchtigungen. Im Hinblick auf die emotionale/mentale Lebensqualität gaben Teilnehmer in der Meditationsgruppe an, eine bedeutsame Verbesserung im Anschluss an die Intervention zu bemerken, im Vergleich zu den Warteliste-Patienten. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch eingeschränkt, sodass die Wirkung von Meditationsinterventionen auf die kognitive Beeinträchtigung bei Krebspatienten unklar bleibt.

Einzelstudien

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Black (2017): Mindfulness practice reduces cortisol blunting during chemotherapy: a randomized controlled study	RCT prospektiv, bizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=57	Kolorektal-Karzinom (Stage II bis IV) während Chemo-therapie Geschlecht: 0 % weiblich	Arm A: N=16 Achtsamkeits-basierte Medi-tation (audio-	**Primärer Endpunkt:** 1. Stress (DASS) **Sekundärer Endpunkt:**	**Während Chemo-therapie:** 2. Speichelkortisol → Meditation + UC versus UC: Post Intervention:	Keine Angaben zu UEs/ SUEs	National Institute on Aging (USA) + Center on Biodemo-graphy	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
of colorectal cancer patients. *Cancer.* Ref.ID: 1017 [3]	Ausgewertet: N=51 Land: USA 2014-2017	Alter: Mittelwert: 54	video Instruk-tionen zum Bodscan) einmalig zu Beginn der Chemotherapie, 12 Minuten + schriftliche Informationen zur Edukation 20 Minuten + UC Arm B: N=35 schriftliche Informationen zur Edukation 20 Minuten + UC	2. Speichelkortisol (CR über 60 Minuten)	signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation (p=0.03)		and Popu-lation Health +National Center for Comple-mentary and Integrative Health + Ameri-can Mind-fulness Research Associa-tion + Keck School of Medicine COI mit Boehringer Ingelheim, Roche, Merck, Novartis, Bayer, Taiho,	Primärer Endpunkt nicht berichtet. Die Hälfte der Kontrollgruppe erhielt nur UC ohne Edukation. Die Autoren fassten zwei ursprünglich getrennte Kon-trollgruppen für die Analysen zusammen.	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							Bristol-Myers Squibb.		
Black (2017): Das Ziel dieser randomisierten klinischen Studie war es, den Einfluss einer Achtsamkeitsmeditationspraxis auf die akute Speichel-Cortisol-Reaktion als objektiven Marker für das Stresslevel bei Krebspatienten zu testen, welche als Sitzung während einer aktiven Chemotherapie verabreicht wurde. Zu Beginn der Chemotherapie wurde 57 englisch- oder spanischsprachigen Darmkrebspatienten in 1 Onkologieklinik des Landkreises und 1 Onkologieklinik der Universität einer Achtsamkeits-, Aufmerksamkeitskontroll- oder Ruheexposition zugewiesen. Die Interventionsgruppe erhielt eine achtsamkeitsbasierte Meditation (audio-video Instruktionen zum Bodyscan) einmalig zu Beginn der Chemotherapie für 12 Minuten mit anschließend 20minütiger schriftlicher Edukation. Speichelproben wurden zu Beginn der Chemotherapie und in den nachfolgenden 20-Minuten-Intervallen während der ersten 60 Minuten der Chemotherapie gesammelt (insgesamt 4 Proben). Die Ergebnisse legen nahe, dass Achtsamkeitspraktiken während der Chemotherapie das Abstumpfen von neuroendokrinen Profilen verringern können, die typischerweise bei Krebspatienten beobachtet werden. Zu den Implikationen gehört die Unterstützung des Einsatzes von Achtsamkeitspraxis in der integrativen Onkologie. Die methodische Qualität ist für viele Kriterien überwiegend unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.									
Cole (2012): A randomised clinical trial of the effects of spiritually focused meditation for people with metastatic melanoma. *Ment Health Relig Cult*. Ref.ID: 1018 [4]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=83 Ausgewertet: N=46/34/30 Land: USA 2004-2008	Melanom (Stage IV) in palliativer Situation Geschlecht: 45% weiblich Alter: Mittelwert: 54	Arm A: N=29/13/10/9 Spiritually focused Meditation, 1:1 Betreuung, 16 Wochen, 5 Stunden pro Session, Anzahl Sessions nicht berichtet + Hausaufgaben (mit CD) + UC Arm B: N=27/14/12/11	**Endpunkte:** 2. Depressivität (CESD) 2. Lebensqualität (global) (MQOL)	**In palliativer Situation:** <u>1. Depressivität</u> → Meditation + UC versus UC: Post Intervention und 8-16 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten spiritueller Meditation (p=0.023), keine signifikanten Gruppenunterschiede für säkularisierte Meditation (p≥0.05) <u>2. Lebensqualität (global)</u>	30 SUEs (23 Todesfälle und 7 Progressionen) in gesamter Studie, nicht berichtet in welcher Gruppe	Keine Angaben zur Finanzierung Keine Angaben zum COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: high RB: unclear OB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Säkularisierte Meditation, 1:1 Betreuung, 16 Wochen, 5 Stunden pro Session, Anzahl Sessions nicht berichtet + Hausaufgaben (mit CD) + UC Arm C: N=27/19/12/10 UC		→ Meditation + UC versus UC: Post Intervention und 8-16 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05)				
Cole (2012): Diese randomisierte klinische Studie untersuchte die Auswirkungen von spirituell fokussierter Meditation (SpM) und säkular fokussierter Meditation auf die Anpassung an die Erkrankung bei Patienten, die sich in Behandlung eines metastasierten Melanoms befinden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, welche die bisherige Therapie ohne aktive Studienintervention weiterführten. Das physische und psychische Wohlbefinden wurde zu Studienbeginn, nach der Intervention, zwei und vier Monate später beurteilt. Im Zeitverlauf reduzierte SpM die Depression und erhöhte den positiven Affekt im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Darüber hinaus zeigten Programmevaluierungen, dass die meisten Teilnehmer Programme mit spirituellem Material unter allen drei Gruppenbedingungen bevorzugten. Die Ergebnisse unterstreichen die potenzielle Bedeutung der Bereitstellung spiritueller Meditationsprogramme für todkranke Menschen und die Notwendigkeit weiterer Studien. Die methodische Qualität ist jedoch überwiegend unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.									
Kim (2013): Effects of meditation on anxiety, depression, fatigue, and quality of life of women undergoing	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme	Mamma Karzinom (Stage 0 bis III) während Radiotherapie Geschlecht:	Arm A: N=51 Korean Brain Wave Vibration Meditation (Meditation mit	**Primäre Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (HADS) 2. Depressivität (HADS)	**Während Radiotherapie:** <u>1. Ängstlichkeit</u> → Meditation + UC versus UC: Post Intervention:	Keine Angaben zu UEs/ SUEs	The Korea Breast Cancer Foundation (KBCF)	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: high AB: low RB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
radiation therapy for breast cancer. ***Complement Ther Med.*** **Ref.ID: 1019 [5]**	Eingeschlossen: N=102 Ausgewertet: N=102 Land: Südkorea 2011-2011	100 % weiblich Alter: Mittelwert: 47	Bewegungs-elementen, Musik, kognitiv-imaginative Techniken) 6 Wochen, 2 x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm B: N=51 UC/Warteliste	**Sekundäre Endpunkte:** 3. Fatigue (PFS) 4. Lebensqualität (global) (EORTC QLQ-C30 Global Health Skala) 5. Lebensqualität (tumorspezifisch): Funktion und Symptome: (EORTC QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen)	signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation (p=0.032) <u>2. Depressivität</u> → Meditation + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) <u>3. Fatigue</u> → Meditation + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation (p=0.028) <u>4. Lebensqualität (global)</u> → Meditation + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation (p=0.028) <u>5. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u>		Laut Angaben kein COI	OB: unclear Keine Alpha-Level-Korrektur für multiple primäre Endpunkte	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Meditation + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppen-unterschiede für keine Subskala (p≥0.05)				
Kim (2013): Die Studie untersuchte die Auswirkungen von Meditation auf Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit und Lebensqualität bei Frauen, die eine Strahlentherapie gegen Brustkrebs erhielten. Die Probanden dieser Studie umfassten 102 Brustkrebspatientinnen, die sich einer brusterhaltenden Operation unterzogen hatten. Diese weiblichen Patienten wurden randomisiert (zufällig) in eine Meditationsgruppe oder eine Kontrollgruppe eingeteilt, wobei jede Gruppe aus 51 Patienten bestand. Die Testgruppe erhielt während ihrer 6-wöchigen Strahlentherapie insgesamt 12 Meditationstherapiesitzungen, die Kontrollgruppe unterzog sich nur einer konventionellen Strahlentherapie. Die Brustkrebspatientinnen, die Meditationstherapie erhielten, zeigten im Vergleich zur Nicht-Interventionsgruppe Verbesserungen bei der Verringerung der Angst, der Müdigkeit und der Verbesserung der globalen Lebensqualität. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch größtenteils schlecht bis unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Nidich (2009): A randomized controlled trial of the effects of transcendental meditation on quality of life in older breast cancer patients. *Integr Cancer Ther.* Ref.ID: 1020 [6]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=130 Ausgewertet: N=130 Land: USA 1999-2002	Mamma Karzinom (Stage II bis IV: 21.5% Fernmetastasen) nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie, 45.3% unter antihormoneller Therapie Geschlecht: 100 % weiblich Alter: Mittelwert: 64	Arm A: N=64 Transzendentale Meditation 18 Monate, 7 Gruppensessions, 60-90 Minuten, danach 1x monatlich Follow-up Gruppensessions + Hausaufgaben + UC Arm B: N=66 UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezifisch): Funktionen und Symptome (FACT-B Funktions- und Symptomskalen) 3. Lebensqualität (global) (SF-36)	**Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (tumor-spezifisch)</u> → Meditation + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation (p=0.037) <u>2. Lebensqualität (tumor-spezifisch): Funktionen und Symptome</u>	Arm: Medi-tation SUEs: 3/64 (3 Todes-fälle) Arm: UC SUEs: 6/66 (6 Todes-fälle) Keine Angaben zu UEs	The National Center for Compleme ntary and Alternative Medicine (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: unclear OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Meditation + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation für soziale (p=0.003) emotionale Funktionalität (p=0.046), keine signifikanten Gruppenunterschiede für körperliche Funktiona-lität, Funktionalität im Alltag/Beruf und brust-spezifische Symptome (p≥0.05) 3. Lebensqualität (global) → Meditation + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation für mental/ emotionale Lebensquali-tät (p=0.037), keine signifikanten Gruppen-unterschiede für alle anderen Subskalen (p≥0.05)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Nidich (2009): In dieser randomisierten kontrollierten Einzelblindstudie wurden die Auswirkungen des Transzendentalen Meditationsprogramms plus Standardversorgung im Vergleich zur Standardversorgung allein auf die Lebensqualität (QOL) älterer Frauen (> oder = 55 Jahre) mit Brustkrebs im Stadium II bis IV bewertet. 130 Frauen (Durchschnittsalter = 63.8) wurden zufällig entweder der Meditationsgruppe (n = 64) oder Kontrollgruppe (n = 66) zugeordnet. Frauen in der Meditationsgruppe erhielten über einen Zeitraum von 18 Monaten in Gruppensitzungen von 60-90 Minuten Transzendentale Meditationsübungen und Hausaufgaben, die Kontrollgruppe erhielt die Standartversorgung ohne eine aktive Studienteilnahme. Fragebögen zur funktionellen Bewertung der Brustkrebstherapie, der chronischen Krankheitstherapie (spirituelles Wohlbefinden) und ein Fragebogen zur Erfassung der psychischen Gesundheit und Vitalität wurden alle 6 Monate an die Teilnehmer ausgeteilt über eine durchschnittliche Interventionsdauer von 18 Monaten. In der Gruppe Transzendentale Meditation wurden bedeutsame Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich der globalen Lebensqualität, sowie des emotionalen und sozialen Wohlbefindens der tumorspezifischen Lebensqualität, sowie der psychischen Gesundheit festgestellt. Es wird empfohlen, dieses Stressreduzierungsprogramm mit seiner einfachen Umsetzung und Praxis zu Hause in Programme für die öffentliche Gesundheit aufzunehmen. Die Qualität der Studie ist als hochwertig einzustufen.									
Parsa Yekta (2017): 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.*** **Ref.ID: 1021[7]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=90 Ausgewertet: N=90 Land: Iran 2013-2014	Mamma Karzinom (Stage nicht angegeben) während Mastektomie Geschlecht: 100 % weiblich Alter: 30-50	Arm A: N=30 Benson's Relaxation (suggestiv-meditative Techniken) 2x 20 Minuten am Tag vor der Operation + UC Arm B: Rhythmische Atmenentspannung 2x 20 Minuten am Tag vor der Operation N=30 Arm C:	**Primärer Endpunkt:** 1. Ängstlichkeit (CSAQ)	**Post Operation:** 1. Ängstlichkeit → Meditation + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede für kognitive Ängstlichkeit (p≥0.05), signifikante Gruppenunterschiede für somatische Ängstlichkeit (p=0,02) → Meditation versus Entspannung: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs/ SUEs	Keine Angaben zur Finanzierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: high PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			N=30 UC						
Parsa Yekta (2017): Angst unter Patienten nach der Operation kann ihr physiologisches und psychisches Wohlbefinden beeinträchtigen. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von Bensons Entspannungs- und rhythmischen Atemtechniken auf die postoperative Angst bei Kandidaten für die Mastektomie zu untersuchen und zu vergleichen. Diese randomisierte kontrollierte klinische Studie wurde 2013 mit neunzig Patienten durchgeführt. Die Patienten wurden für die Mastektomie in drei chirurgischen Stationen in einem Lehrkrankenhaus in Teheran, Iran, ins Krankenhaus eingeliefert. Sie wurden zufällig in drei Gruppen eingeteilt: Bensons Entspannung einschließlich einer kognitiven Entspannungstechnik, rhythmische Atmung einschließlich einer somatischen Entspannungstechnik und einer Kontrollgruppe, welche Standardversorgung ohne aktive Studienteilnahme erhielt. Nach der Davidson- und Schwartz-Multiprozess-Theorie haben Benson´s Entspannungs- und die rhythmischen Atemtechniken je kognitive und somatische Effekte. Einen Tag vor der Operation wurden die Patienten in den Interventionsgruppen in Bezug auf Entspannungs- und Atemtechniken geschult und gebeten, die Techniken in der Nacht vor der Operation unter Aufsicht des Forschers durchzuführen. Der Fragebogen zur kognitiven somatischen Angst wurde verwendet, um die Angst vor dem Eingriff und eine halbe Stunde nach Wiedererlangung des Bewusstseins nach der Operation zu messen. Es gab keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der demografischen Merkmale. Die Anwendung beider Techniken verringerte die Angst der Patienten nach der Operation. Die Patienten in der Gruppe der Entspannungstechniken von Benson berichteten nur über die Linderung der somatischen Angst. Die Patienten in der Gruppe der rhythmischen Atementspannung berichteten über eine Verringerung sowohl der kognitiven als auch der somatischen Angst. Die Entspannungs- und rhythmischen Atemtechniken des Benson können die postoperative Angst bei Patienten nach der Mastektomie reduzieren. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch überwiegend schlecht oder unklar, sodass weitere Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit von Meditationstechniken zur Reduzierung der postoperativen Angst erforderlich sind.									
Zhang (2017): Effects of mindfulness-based psychological care on mood and sleep of leukemia patients in chemotherapy. ***Int J Nurs Sci.*** **Ref.ID: 1022 [8]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=65 Ausgewertet: N=65 Land: China	Leukämie während Chemo-therapie Geschlecht: 44.6% weiblich Alter: 17-70 Mittelwert: 38.4	Arm A: N=33 Achtsamkeits-basierte Meditation 5 Wochen, 1x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=32 UC	**Endpunkte:** 1. Schlafqualität (PSQI) 2. Ängstlichkeit (SAS) 3. Depressivität (SDS)	**Während Chemo-therapie:** 1./2./3. Schlafqualität/ Ängstlichkeit/Depres-sivität → Meditation + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Meditation ($p<0.05$)	Keine Angaben zu UEs/ SUEs	Basic and Frontier Technology Research Program of Henan Province (China) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wir-kungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Zeitraum nicht angegeben								

Zhang (2017): Ziel dieser Studie war es, die Vorteile einer auf Achtsamkeit basierenden psychologischen Versorgung (MBPC) zu untersuchen und zu bewerten, ob die Intervention bei der Verringerung von Schlaflosigkeit und emotionalen Symptomen von Leukämiepatienten, die eine Chemotherapie erhalten, von Vorteil ist.
Eine randomisierte Kontrolldesignstudie wurde in zwei hämatologischen Abteilungen eines Krankenhauses in Zhengzhou durchgeführt. Patienten in der Versuchsgruppe erhielten eine achtsamkeitsbasierte Meditation über 5 Wochen mit einer 90minütigen Sitzung einmal wöchentlich. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten eine konventionelle Betreuung. Angst-, Depressions- und Schlafprobleme wurden unter Verwendung von Selbstbewertungsskalen gemessen. Direkt nach der Intervention wurden statistisch bedeutsame Unterschiede bezüglich Angstzuständen, Depressionen und Schlafstörungen zwischen den beiden Gruppen beobachtet. In der Versuchsgruppe wurde zwischen Vor- und Nachinterventions-Messung eine bedeutsame Abnahme von Angstzuständen und Depressionen, sowie eine Verbesserung des Schlafes beobachtet.
Eine auf Achtsamkeit basierende psychologische Versorgung (MBPC) könnte eine wirksame ergänzende Therapie zur Behandlung von Leukämie sein. Aufgrund der größtenteils unklaren methodischen Qualität der Studie sind die Ergebnisse jedoch mit Vorbehalt zu interpretieren.

2.2.2. Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR)

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Haller (2017): Mindfulness-based interventions for women with breast cancer: an updated systematic review	MA Suchzeitraum: bis Oktober 2016 Datenbanken:	RCTs Frauen mit Mamma-Karzinom (Stage I bis III) + 4 Frauen mit	MBSR: Original 8 Wochen-MBSR Programm, adaptierte MBSR Programme (lediglich 6	**Primäre Endpunkte:** 1. Lebens-qualität **Sekundäre Endpunkte:**	**Während Chemo-/ Radiotherapie:** 1. Lebensqualität (global+tumospezifisch) → MBSR + UC versus UC: Post Intervention:	Keine SUEs in 2 RCTs berichtet 3 RCTs berichtet 3	**Primär-studien:** Nicht berichtet **Review:**	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 3 PB: 0 DB: 3 AB: 9	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
and meta-analysis. ***Acta Oncol.*** **Ref.ID: 1055 [1]** Eingeschlossene Primärstudien: Andersen (2013), Bower (2015), Carlson (2013, Carlson (2016), Henderson (2012), Hoffman (2012), Lengacher (2009), Lengacher (2012), Lengacher (2015), Lengacher (2016), Lerman (2012), Würtzen (2013), Zhang (2017/Epub 2016)	PubMed, Scopus, Central Einschluss-kriterien: RCTs, Frauen mit Brustkrebs (Stage I bis IV) Anzahl RCTs: 9 (13 Publika-tionen) Patienten: N=1580	Stage IV Mamma-Karzinom, während und nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 46-58 Median: 54 Länder: USA, Kanada, Groß-britannien, Dänemark, China	Wochen, ohne Hausaufgaben, ohne Retreattag), Mindfulness-based Cancer Recovery (MBCR) + UC Programm Länge der Interventionen: 6-8 Wochen Kontrollgruppen: UC/Warteliste, erweitertes UC (1 Tag Stress-management), Supportive Expressive Group Therapy, Group Nutrition Edu-cation Program	2. Fatigue 3. Schlaf 4. Stress 5. Ängstlichkeit 6. Depressivität	2 RCTs, N=153, I^2=45%, SMD=0.22 [-0.28/0.71] (p≥0.05) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=100: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>3. Schlaf</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=278: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.24 (p=0.03) 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=278: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>4. Stress</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=58: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten	SUEs und 9 UEs RCTs berichten UEs nicht systematisch	Keine externe Finan-zierung Laut Angaben keine COI	RB: 0 OB: 8 **Review:** AMSTAR: 9 Signifikante Heterogenität in 5 von 18 Metaanalysen Sensitivitäts-analysen: Effekte teil-weise robust gegenüber der möglichen Verzerrung durch high/ unclear Risk of SB/DB Publikations-bias: kann nicht ausge-schlossen werden	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					MBSR: SMD=-0.65 und SMD=-0.76 (p=0.04) <u>5. Ängstlichkeit</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=429, I^2=35%, SMD=-0.30 [-0.57/-0.04] (p=0.020) 26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=318, I^2=68%, SMD=-0.46 [-0.57/0.05] (p=0.080) 52 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=351, I^2=0%, SMD=-0.21 [-0.42/0.00] (p=0.050) → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention: Post Intervention: 1 RCT, N=87: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.58 (p=0.009) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=90: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					6. Depressivität → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N=375, I^2=0%, SMD=-0.34 [-0.54/-0.13] (p=0.001) 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=262: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.26 (p=0.030) 52 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=349, I^2=76%, SMD=-0.03 [-0.51/0.45] (p≥0.05) → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention: Post Intervention: 1 RCT, N=99: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.40 (p=0.049) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=97: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie: 1. Lebensqualität (global+tumospezifisch) → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 4 RCTs, N=728, I^2=24%, SMD=0.15 [-0.03/0.33] (p≥0.05) 26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=397, I^2=69%, SMD=0.22 [-0.19/0.63] (p≥0.05) → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention: Post Intervention: 1 RCT, N=140: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=126: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 2. Fatigue → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 5 RCTs, N=764, I^2=0%,				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					SMD=-0.28 [-0.43/-0.14] (p<0.001) 26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=358, I^2=83%, SMD=0.19 [-0.50/0.88] (p≥0.05) → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention: 1 RCT, N=142: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.40 (p<0.05) 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=137: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.43 (p<0.05) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=129: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.46 (p=0.001) 3. Schlaf → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=226, I^2=22%, SMD=-0.23 [-0.53/0.07] (p≥0.05)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=138, I^2=0%, SMD=-0.14 [-0.48/0.19] (p≥0.05) <u>4. Stress</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 4 RCTs, N=561, I^2=58%, SMD=-0.27 [-0.56/0.02] (p≥0.05) 26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=371, I^2=0%, SMD=-0.02 [-0.22/0.18] (p≥0.05) <u>5. Ängstlichkeit</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 5 RCTs, N=778, I^2=19%, SMD=-0.27 [-0.43/-0.11] (p=0.001) 26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=362, I^2=0%, SMD=-0.12 [-0.32/0.09] (p≥0.05) → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention: 1 RCT, N=142:				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.37 (p=0.030) 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=137: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=129: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>6. Depressivität</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: 5 RCTs, N=737, I^2=49%, SMD=-0.36 [-0.58/-0.15] (p=0.001) 26 Wochen-Follow-up: 2 RCTs, N=362, I^2=30%, SMD=-0.13 [-0.43/0.16] (p≥0.05) → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention: 1 RCT, N=142: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.39				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(p=0.020) 26 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=137: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 52 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=129: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Haller (2017): Ziel dieser Metaanalyse war es, die Evidenz für eine achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR) und eine achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie (MBCT) bei Frauen mit Brustkrebs systematisch zu aktualisieren. Verschiedene Datenbanken wurden systematisch nach Studien zu MBSR / MBCT bei Brustkrebspatientinnen durchsucht. Das primäre Ergebnis war die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Sekundäre Ergebnisse waren Müdigkeit, Schlaf, Stress, Depressionen, Angstzustände und Sicherheit. Die Literaturrecherche identifizierte 14 Artikel zu 10 Studien mit 1709 Teilnehmern. Die methodische Qualität der Studien war überwiegend unklar. Dabei wurden Original 8 Wochen-MBSR Programme oder adaptierte MBSR Programme (lediglich 6 Wochen, ohne Hausaufgaben, ohne Retreattag) und Mindfulness-based Cancer Recovery (MBCR) mit Kontrollgruppen bestehend aus Warteliste/Standardversorgung, erweiterter Standardversorgung (1 Tag Stressmanagement) oder anderen aktiven Interventionen wie Supportive Expressive Group Therapy oder Group Nutrition Education Program verglichen. Im Vergleich zur Standardversorgung wurden bedeutsame postinterventionelle Effekte von MBSR / MBCT für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Müdigkeit, Schlaf, Stress, Angst und Depression gefunden. Bis zu 6 Monate nach Studienbeginn waren die Effekte bedeutsam für Angst und Depression und für Angstzustände bis zu 12 Monate nach Studienbeginn. Im Vergleich zu anderen aktiven Interventionen wurden bedeutsame Effekte nur nach der Intervention und nur bei Angstzuständen und Depressionen festgestellt. Die durchschnittlichen Effekte lagen jedoch alle unter der Schwelle minimaler klinisch wichtiger Unterschiede. Die Effekte waren robust gegen mögliche methodische Verzerrungen. Unerwünschte Ereignisse wurden unzureichend gemeldet. Diese Metaanalyse ergab Hinweise auf die kurzfristige Wirksamkeit und Sicherheit von auf Achtsamkeit basierenden Interventionen bei Frauen mit Brustkrebs. Ihre klinische Relevanz bleibt jedoch unklar. Weitere Forschung ist erforderlich.

Einzelstudien

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Blaes (2016): Mindfulness-based cancer recovery in survivors recovering from chemotherapy and radiation. J Community *Support Oncol.* Ref.ID: 1034 [2]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=42 Ausgewertet: N=35 Land: USA 2012-2013	Mamma-Karzinom, Nieren-Karzinom und Lymphome nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 90% weiblich Alter: 36-79 Mittelwert: 55	Arm A: N=24 8 Wochen Mindfulness-based Cancer Recovery (MBCR) Programm + UC Arm B: N=11 UC/Warteliste	**Endpunkte:** 1. Schlaf (PSQI) 2. Fatigue (FACT-F) 3. Ängstlichkeit (STAI)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Schlaf</u> → MBCR + UC versus UC: 17 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR (p=0.03) <u>2. Fatigue</u> → MBCR + UC versus UC: 17 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>3. Ängstlichkeit</u> → MBCR + UC versus UC: 17 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	SUEs: 1/42 (keine An-gaben in welcher Gruppe der SUE aufge-treten ist)	National Institutes of Health (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: high AB: low RB: high OB: high Final weniger Patienten eingeschlossen als in apriori Berechnung von N kalkuliert, keine Definition primärer/ sekundärer Endpunkte, keine Alpha-levelkorrektur für multiple Endpunkte, weitere nicht berichtete Endpunkte (Lebensqualität, sexuelle Dysfunktionen)	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Blaes (2016): Schlafstörungen, Müdigkeit und Angstzustände sind häufige Zustände bei Überlebenden von Krebserkrankungen. Kleine Studien legen nahe, dass auf Achtsamkeit basierende Interventionen bei krebsbedingter Müdigkeit hilfreich sein können. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von einem 8-wöchigen Mindfulness-based Cancer Recovery (MBCR) Programm für Krebsüberlebende, die sich von einer Chemotherapie oder Strahlentherapie erholen, zu untersuchen. 42 Krebsüberlebende, die sich innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie oder Bestrahlung befanden, wurden nach dem Zufallsprinzip dem MBCR-Programm (n = 28) oder Wartelisten-Kontrollen (n = 14) zugeteilt. Schlaf, Müdigkeit und Angst wurden zu Studienbeginn, nach 2 Monaten (nach Abschluss des MBCR-Kurses) und 4 Monaten (2 Monate nach Abschluss des Kurses) mithilfe von Fragebögen erfasst. 32 von 42 Teilnehmern nahmen an einer optionalen Blutentnahme teil, um die Immunfunktion zu bewerten. 79% der MBCR-Gruppe nahmen an mindestens 7 der 9 MBCR-Sitzungen teil. Bei der 2-und 4-Monats-Bewertung verbesserte sich die Schlafqualität in der MBCR-Gruppe im Vergleich zur Wartelistengruppe bedeutsam. Es gab keine statistisch bedeutsame Verbesserung der Ermüdung oder der Ängstlichkeit. Immunfunktionsmessungen waren statistisch nicht bedeutsam. Es ist möglich, dass die psychologische Unterstützung durch einen Moderator und / oder anderen Krebsüberlebenden einen positiven Einfluss auf die Ergebnisse der MBCR-Gruppe hatte. MBCR führt möglicherweise zu einer nachhaltigen Verbesserung der Schlafqualität. Die methodische Qualität ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Bower (2015): Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. ***Cancer.*** **Ref.ID: 1035[3]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=71 Ausgewertet: N=71 Land: USA 2011-2012	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis III) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 28-60 Mittelwert: 47	Arm A: N=39 Adaptiertes 6 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=32 UC/Warteliste	**Primäre Endpunkte:** 1. Stress (PSS) 2. Depression (CES-D) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Fatigue (FSI) 4. Schlaf (PSQI) 5. Ängstlichkeit (QLACS) 6. Schmerz (BCPT-P) 7. Hitze-wallungen (BCPT-HF)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>6. Schmerz</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 19 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>7. Hitzewallungen</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR (p=0.015) 19 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede	Keine Angaben zu UEs	Susan G. Komen Breast Cancer Foundation + Petit Foundation + National Institutes of Health (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: low Endpunkte 1-5 bereits in Haller (2017) [1] einge-schlossen	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(p≥0.05)				
Bower (2015): Bei Frauen vor der Menopause, bei denen Brustkrebs diagnostiziert wurde, besteht nach der Krebsbehandlung ein Risiko für psychische Störungen und Verhaltensstörungen. Gezielte Interventionen sind erforderlich, um den Bedürfnissen dieser gefährdeten Gruppe gerecht zu werden. Diese Studie untersuchte die Wirkung einer kurzen, auf Achtsamkeit basierenden Intervention für jüngere Brustkrebsüberlebende, um Stress, Depressionen und entzündliche Prozesse zu reduzieren. Frauen, bei denen im Alter von 50 Jahren oder Älter Brustkrebs im Frühstadium diagnostiziert wurde und die die Krebsbehandlung abgeschlossen hatten, wurden nach dem Zufallsprinzip einer 6-wöchigen Interventionsgruppe für Mindful Awareness Practices (MAPS) (n = 39) oder einer Kontrollgruppe auf der Warteliste (n = 32) zugeordnet. Die Teilnehmer füllten vor und nach der Intervention Fragebögen aus, um Stress und depressive Symptome (primäre Ergebnisse) sowie körperliche Symptome, krebsbedingte Belastungen und positive Ergebnisse zu bewerten. Blutproben wurden gesammelt, um genomische und zirkulierende Entzündungsmarker zu untersuchen. Die Teilnehmer füllten auch Fragebögen bei einer 3-monatigen Nachuntersuchung aus. Die MAPS-Intervention führte zu einer bedeutsamen Verringerung des wahrgenommenen Stresses und einer geringfügigen Verringerung der depressiven Symptome, sowie zu einer bedeutsamen Verringerung der proinflammatorischen Genexpression und Entzündungssignale nach der Intervention. Zu den Verbesserungen der sekundären Endpunkte gehörten verringerte Müdigkeit, Schlafstörungen und vasomotorische Symptome, sowie mehr Frieden und Bedeutung sowie positive Affekte. Interventionseffekte auf psychologische und Verhaltensmaßnahmen wurden bei der 3-monatigen Nachuntersuchung nicht aufrechterhalten, obwohl bei dieser Beurteilung eine Verringerung der krebsbedingten Belastung beobachtet wurde. Eine kurze, auf Achtsamkeit basierende Intervention zeigte eine vorläufige kurzfristige Wirksamkeit bei der Reduzierung von Stress, Verhaltenssymptomen und proinflammatorischen Signalen bei jüngeren Brustkrebsüberlebenden. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Bränström (2010): Self-report mindfulness as a mediator of psychological well-being in a stress reduction intervention for cancer patients – a randomized study. ***Ann Behav Med.*** **Ref.ID: 1037 [4]** + **Bränström (2012): A randomized**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=85 Ausgewertet: N=71 Land: Sweden 2007-2008	Mama-Karzinom, Gynäkologisches Karzinom, Pankreas-Karzinom, Nacken-Karzinom, Lymphome, nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 99% weiblich	Arm A: N=32 Adaptiertes 8 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=39 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Stress (PSS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Ängstlichkeit (HADS) 3. Depressivität (HADS) 4. Speichel-kortisol (CS)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Stress</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.63 (p=0.004) 26 Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Arm A: MBSR SUEs: 0/32 UEs: 0/23 Arm B: UC SUEs: 0/39 UEs: 0/39	Swedish Council for Working Life and Social Research + Swedish Cancer Society + Cancer Och Trafikska-	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: high OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
study of the effects of mindfulness training on psycho-logical well-being and symptoms of stress in patients treated for cancer at 6-month follow-up. *Int J Behav Med.* **Ref.ID: 1038 [5]** **+** **Bränström (2013): Effects of mindful-ness training on levels of cortisol in cancer patients. *Psychosomatics.*** **Ref.ID: 1036 [6]**		Alter:30-65 Mittelwert: 52			2.-4. Ängstlichkeit / Depressivität/Speichel-kortisol → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 26 Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)		dades Riks-förbund (Sweden) Laut Angaben kein COI		

Bränström (2010, 2012, 2013): Es gibt zunehmend Hinweise auf positive Auswirkungen von Achtsamkeit und Achtsamkeitstraining auf verschiedene Indikatoren für die geistige und körperliche Gesundheit.
In dieser Studie wurden die 6-monatigen Follow-up-Effekte eines Trainingsprogramms zur Reduzierung von Achtsamkeitsstress bei Krebspatienten auf wahrgenommenen Stress, Depressionen, Angstzustände, posttraumatische Stresssymptome, positive Gemütszustände, Selbstwirksamkeitserleben und Achtsamkeit untersucht. Patienten mit einer früheren Krebsdiagnose wurden nach dem Zufallsprinzip in eine Interventionsgruppe oder eine Wartelisten-Kontrollgruppe eingeteilt. Die Intervention bestand aus einem 8-wöchigen Achtsamkeitstraining. Im Vergleich zu den Teilnehmern der Kontrollgruppe zeigte die Interventionsgruppe nach 6 Monaten eine größere Zunahme der Achtsamkeit und ein geringeres Stresserleben direkt nach der Intervention. Bei den anderen Ergebnissen gab es jedoch keine Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Fortgesetzte Meditationspraxis war mit einer bedeutsamen Verringerung der posttraumatischen Stresssymptome der Vermeidung verbunden. Die Studie macht auf die Notwendigkeit aufmerksam, die Wirkungsweise von Achtsamkeitstrainings besser zu verstehen und mögliche Änderungen der Achtsamkeitsinterventionen vorzunehmen, um im Laufe der Zeit nachhaltigen Nutzen zu erzielen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Carlson (2013): Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer (MINDSET). ***J Clin Oncol.*** **Ref.ID: 1039[7]**	RCT prospektiv, bizentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=271 Ausgewertet: N=271 Land: Kanada 2007-2010	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis IV) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 55	Arm A: N=113 8 Wochen Mindfulness-based Cancer Recovery (MBCR) Programm + UC Arm B: N=104 8 Wochen Supportive Expressive Group Therapy (SET) + UC Arm C: N=54 UC/Warteliste	**Primäre Endpunkte:** 1. Fatigue (POMS) 2. Ängstlichkeit (POMS) 3. Depressivität (POMS) 4. Speichel-kortisol (CS) **Sekundäre Endpunkte:** 5. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B) 6. Stress (SOSI)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** 1. Speichelkortisol → MBCR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBCR (p=0.014) → MBCR versus SET: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	Canadian Breast Cancer Research Alliance + Canadian Cancer Society + Alberta Cancer Foundation (Kanada) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: low Endpunkte 1-3 und 5-6 bereits in Haller (2017) [1] eingeschlossen	2b

Carlson (2013): Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von zwei empirisch unterstützten Gruppeninterventionen zur Unterstützung Brustkrebsüberlebender, Mindfulness-based Cancer Recovery (MBCR) und Supportive Expressive Group Therapy (SET), zu untersuchen. Es wurden 271 Überlebende von Brustkrebs im Stadium I bis III nach dem Zufallsprinzip dem MBCR-Programm, SET oder einer eintägigen Stressbewältigungs-Kontrollbedingung zugeordnet. MBCR konzentrierte sich auf das Training in Achtsamkeitsmeditation und sanftem Yoga, während sich SET auf den emotionalen Ausdruck und Gruppenunterstützung konzentrierte. Beide Interventionsgruppen umfassten 18 Stunden professionellen Kontakt. Die Messungen wurden zu Studienbeginn und nach Intervention erhoben. Primäre Zielgrößen waren Stimmung und tägliche Speichel-Cortisol-Steigungen. Sekundäre Ergebnisse waren Stresssymptome, Lebensqualität und soziale Unterstützung. Die Speichelkortisol-level wurden sowohl in SET als auch in MBCR-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger. Frauen in MBCR verbesserten sich im Laufe der Zeit in Bezug auf Stresssymptome stärker als Frauen sowohl in der SET als auch in der Kontrollgruppe. Analysen zeigten größere Verbesserungen in der MBCR-Gruppe in Bezug auf die Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe und in der sozialen Unterstützung im Vergleich zur SET-Gruppe. In der Studie war MBCR der anderen Intervention überlegen, um das Stressniveau, die Lebensqualität und die soziale Unterstützung bei Überlebenden von

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Brustkrebs zu verbessern. Sowohl SET als auch MBCR führten auch zu durchschnittlicheren täglichen Cortisolprofilen als die Kontrollbedingung. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Garland (2014): 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.*** **Ref.ID: 1040 [8]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=111 Ausgewertet: N=111 Land: Kanada 2008-2011	Mamma-Karzinom, Prostata-Karzinom, Lymphome, Gynäkologisches Karzinom, Kolon-Karzinom, Kopf-Karzinom, Lungen-Karzinom, Haut-Karzinom (Stage I bis III) mit Insomnie, nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 72% weiblich Alter: 35-88 Mittelwert: 59	Arm A: N=64 8 Wochen Mindfulness-based Cancer Recovery (MBCR) Programm + UC Arm B: N=47 Cognitive Behavioral Therapy (CBT) + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Insomnie (ISI)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** 1. Insomnie → MBCR versus CBT: Post Intervention: Unterlegenheit von MBCR (p=0.350) 22 Wochen-Follow-up: signifikante Nichtunterlegenheit von MBCR (p=0.020)	Arm A: MBSR SUEs: 1/64 UEs: 2/64 Arm B: CBT SUEs: 1/47 UEs: 0/47	Alberta Cancer Board + Mind & Life Institute + Canadian Cancer Society + Alberta Cancer Foundation (Kanada) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: low Für sekundäre Endpunkte (Aktigraphie, Stress und Schlafqualität) keine Zwischen-gruppen vergleiche getrennt für beide Follow-up Zeitpunkte berichtet	1b

Garland (2014): Unsere Studie untersuchte, ob eine auf Achtsamkeit basierende Stressreduktion (MBSR) mit der kognitiven Verhaltenstherapie bei Schlaflosigkeit (CBT-I) zur Behandlung von Schlaflosigkeit bei Krebspatienten vergleichbar ist. Patienten mit Schlaflosigkeit und verschiedenen Krebsdiagnosen wurden rekrutiert. Schlaflosigkeit wurde zu Studienbeginn, nach dem Programm und nach 3 Monaten gemessen. Schlaftagebücher und Aktigraphie maßen die Latenz des Schlafbeginns (SOL), das Aufwachen nach dem Einschlafen (WASO), die Gesamtschlafzeit (TST) und die Schlafeffizienz. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Schlafqualität, Schlafvorstellungen, Stimmung und Stress. 111 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip dem 8-wöchigen Achtsamkeitsbasierten Stressmeditationsprogramm (MBCR) oder der Kognitiven Verhaltenstherapie zugeordnet. MBSR

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
war CBT-I unterlegen, um den Schweregrad der Schlaflosigkeit unmittelbar nach dem Programm zu verbessern, aber MBSR zeigte bei der Nachuntersuchung keine Minderwertigkeit. Das im Schlaftagebuch gemessene SOL wurde in der CBT-I-Gruppe um 22 Minuten und in der MBSR-Gruppe bei der Nachuntersuchung um 14 Minuten reduziert. Ähnliche WASO-Reduktionen wurden für beide Gruppen beobachtet. Die TST erhöhte sich für CBT-I um 0.60 Stunden und für MBSR um 0.75 Stunden. CBT-I verbesserte die Schlafqualität und die Funktionsstörungen des Schlafes, während beide Gruppen weniger Stress und Stimmungsstörungen erlebten. Obwohl MBSR eine klinisch bedeutsame Veränderung des Schlafes und der psychischen Ergebnisse hervorrief, war CBT-I mit einer schnellen und dauerhaften Verbesserung verbunden.									
Hoffman (2012): 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 rando-mized, controlled trial. *J Clin Oncol.* Ref.ID: 1041 [9]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=229 Ausgewertet: N=209 Land: Großbritannien 2005-2006	Mamma-Karzinom (Stage I bis III) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 50	Arm A: N=102 Original 8 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=107 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (POMS) 2. Ängstlichkeit (POMS) 3. Depressivität (POMS) **Sekundäre Endpunkte:** 4. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B) 5. Menopausale Symptome: Hitzewallungen, vaginale Probleme, Schwindel, Durchfall, Schmerzen, Stimmungs-schwankungen (FACT-ES)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>5. Menopausale Symptome</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 14 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR (p<0.001)	Arm A: MBSR SUEs: 2/102 UEs: 1/102 Arm B: UC SUEs: 1/107 UEs: 0/107	Girdlers' Company (Florence Nightingale Founda-tion) (Groß-britanien) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: unclear OB: low Endpunkte 1-4 bereits in Haller (2017) [1] einge-schlossen	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hoffman (2012): Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit der auf Achtsamkeit basierenden Stressreduktion (MBSR) hinsichtlich der Verbesserung der Stimmung, der brust- und endokrinen Lebensqualität und des Wohlbefindens nach einer Krankenhausbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs im Stadium 0 bis III zu untersuchen. Die Studie wurde bei 229 Frauen nach Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie bei Brustkrebs durchgeführt. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip dem 8-wöchigen MBSR-Programm oder der Standardversorgung zugeordnet. Die Stimmungszustände, Lebensqualität und Stimmungsschwankungen wurden in den Wochen 0, 8 und 12 gemessen. Es gab statistisch bedeutsame Verbesserungen des Ergebnisses in der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl nach 8 als auch nach 12 Wochen für die Gesamtstimmungsstörung (und ihre Subskalen von Angst, Depression [nur 8 Wochen], Wut [nur 12 Wochen], Vitalität, Müdigkeit und Verwirrung [nur 8 Wochen]) und Lebensqualität für die Subskalen des körperlichen, sozialen [nur 8 Wochen], emotionalen und funktionellen Wohlbefindens). MSBR verbesserte die Stimmung, die brust- und endokrine Lebensqualität und das Wohlbefinden bei Frauen mit Brustkrebs im Stadium 0 bis III wirksamer als die Standardversorgung, und diese Ergebnisse blieben nach drei Monaten bestehen. MBSR kann möglicherweise dazu beitragen, langfristige emotionale und physische Nebenwirkungen medizinischer Behandlungen, einschließlich endokriner Behandlungen, zu lindern.									
Johns (2015): Randomized controlled pilot study of mindfulness-based stress reduction for persistently fatigued cancer survivors. *Psycho-Oncology*. Ref.ID: 1043 [10]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=35 Ausgewertet: N=35 Land: USA 2010	Mamma-Karzinom, Speiseröhren-Karzinom, Hämatologisches -Karzinom (Stage I bis IV) mit Fatigue, nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 94% weiblich Alter: Mittelwert: 57	Arm A: N=18 Adaptiertes 7 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=17 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (FSI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (global) (SDS) 3. Ängstlichkeit (GAD-7) 4. Depressivität (PHQ-8) 5. Schlaf (ISI)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Fatigue</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR für Schwere der Fatigue: SMD=-1.55 (p<0.001) und Beein-trächtigung durch Fatigue: SMD=-1.43 (p<0.001) 11 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR für Schwere der Fatigue: SMD=-1.54 (p<0.001) und Beein-trächtigung durch	Arm A: MBSR SUEs: 0/18 UEs: 0/18 Arm B: UC SUEs: 0/17 UEs: 0/17	Walther Cancer Foundation + National Cancer Institute (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: low OB: high Pilotstudie	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Fatigue: SMD=-1.34 (p<0.001) 2. Lebensqualität (global) → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 11 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=1.22 (p<0.001) 3. Ängstlichkeit → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 11 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.98 (p=0.002) 4. Depressivität → MBSR + UC versus UC: Post Intervention:				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-1.30 (p<0.001) 11 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-1.71 (p<0.001) <u>5. Schlaf</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.74 (p=0.001) 11 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-1.0 (p<0.001)				

Johns (2015): Krebsbedingte Müdigkeit (CRF) ist eines der häufigsten, anhaltendsten und einschränkensten Symptome im Zusammenhang mit Krebs und seiner Behandlung. Evidenzbasierte Behandlungen, die für Patienten akzeptabel sind, sind dringend erforderlich. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit der auf Achtsamkeit basierenden Stressreduktion (MBSR) bei CNI und verwandten Symptomen. Eine Stichprobe von 35 Krebsüberlebenden mit klinisch signifikantem CNI wurde nach dem Zufallsprinzip einer 7-wöchigen MBSR-basierten Interventions- oder Wartelisten-Kontrollgruppe zugeordnet. Die Interventionsgruppe erhielt Schulungen in Achtsamkeitsmeditation, Yoga und Selbstregulierungsreaktionen auf Stress. Ermüdungsstörungen (primäres Ergebnis) und eine Vielzahl von sekundären Ergebnissen (z. B. Schweregrad der Müdigkeit, Vitalität, Lebensqualität, Depression, Angst und Schlafstörung) wurden zu Studienbeginn, nach der Intervention und nach 1-monatiger Nachbeobachtung bewertet. Die Teilnehmer beider Gruppen wurden nach Abschluss ihrer jeweiligen MBSR-Kurse 6 Monate lang beobachtet, um die Aufrechterhaltung der Wirkungen zu untersuchen. Im Vergleich zu Kontrollen berichtete die MBSR-Gruppe über große Reduktionen nach der Intervention, hinsichtlich der Beeinträchtigung durch und der Schwere der Ermüdung, Verbesserung der Vitalität,

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Depression und Schlafstörung. Die Ergebnisse wurden nach 1-monatiger Nachbeobachtung beibehalten oder verbessert. Zu diesem Zeitpunkt traten bedeutsame Verbesserungen der Lebensqualität und der Angst auf. Verbesserungen in allen Ergebnissen wurden 6 Monate nach Abschluss des Kurses beibehalten. Die MBSR-Einhaltung war hoch, mit 90% Teilnahme in allen Gruppen und einer hohen Rate von Teilnehmern, die Achtsamkeitspraktiken zu Hause durchführten. Eine auf Achtsamkeit basierende Stressreduktion ist eine vielversprechende Behandlung für CNI und die damit verbundenen Symptome.									
Johns (2016): Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction for breast and colorectal cancer survivors: effects on cancer-related cognitive impairment. *J Cancer Surviv.* Ref.ID: 1042 [11] + **Johns (2016): Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction compared to psychoeducational support for persistently fatigued breast and colorectal cancer**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=71 Ausgewertet: N=71 Land: USA 2012-2013	Mamma-Karzinom, Kolorektal-Karzinom (Stage 0 bis III) mit Fatigue, nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 90% weiblich Alter: Mittelwert: 57	Arm A: N=35 Original 8 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=36 8 Wochen Edukationskurs + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue: Beeinträchtigung (FSI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Fatigue: Schwere (FSI) 3. Ängstlichkeit (GAD-7) 4. Depressivität (PHQ-8) 5. Schlaf (ISI) 6. Schmerz (BPI) 7. Kognitive Beeinträchtigung: subjektiv (AFI) 8. Kognitive Beeinträchtigung: objektiv: (STROOP)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1.-5. Fatigue: Beeinträchtigung+Schwere/Ängstlichkeit/Depressivität/ Schlaf</u> → MBSR versus Edukation: Post Intervention und 34 Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>6. Schmerz</u> → MBSR versus Edukation: Post Intervention: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.53 (p=0.014) 34 Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	Walther Cancer Foundation + National Institutes of Health (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: high OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
survivors. ***Support Care Cancer.*** **Ref.ID: 1044 [12]**					7. Kognitive Beeinträch-tigung: subjektiv → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.83 (p=0.001) 34 Wochen Follow-up: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR: SMD=-0.55 (p=0.021) 8. Kognitive Beeinträchti-gung: objektiv → MBSR versus Eduka-tion: Post Intervention und 34 Wochen Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR (p=0.005 und p=0.030)				

Johns (2016): Krebsbedingte kognitive Beeinträchtigungen (CRCI) sind ein häufiges, ermüdungsbedingtes Symptom, das die Lebensqualität von Krebsüberlebenden beeinträchtigt. Es gibt nur wenige Interventionen für CRCI. Im Rahmen einer randomisierten Pilotstudie zur Bekämpfung krebsbedingter Müdigkeit wurden die Auswirkungen einer auf Achtsamkeit basierenden Stressreduktion (MBSR) auf die kognitiven Ergebnisse der Überlebenden untersucht. Überlebende von Brust- und Darmkrebs (n = 71) mit mittelschwerer bis schwerer Müdigkeit wurden nach dem Zufallsprinzip MBSR (n = 35) oder einem Edukationskurs zur Aufklärung und Unterstützung bei Müdigkeit (ES; n = 36) zugeteilt. Der Aufmerksamkeitsfunktionsindex (AFI) und der Stroop-Test wurden verwendet, um die kognitive Funktion der Überlebenden zu Beginn nach der 8-wöchigen Intervention und 6 Monate später zu untersuchen. MBSR-Teilnehmer berichteten über eine bedeutsam größere Verbesserung des AFI-Gesamtscores im Vergleich zu ES-Teilnehmern bei nach der Intervention und 6 Monate später. MBSR übertraf ES in den meisten AFI-Subskalen ebenfalls bedeutsam, obwohl sich beide Gruppen im Laufe der Zeit verbesserten.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
MBSR erzeugte höhere Stroop-Genauigkeitsraten im Vergleich zu ES nach der Intervention und 6 Monate später, wobei die Genauigkeit im Zeitverlauf nur für die MBSR-Gruppe verbessert wurde. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede in der Stroop-Reaktionszeit zwischen den Gruppen. Sowohl für die subjektiven als auch die objektiven Einschätzungen der kognitiven Beeinträchtigung wurden also bedeutsame Verbesserungen in der MBSR-Gruppe im Vergleich zur ES-Gruppe gefunden, sowohl kurz-als auch langfristig. Zusätzliche kontrollierte Studien mit umfassenderen kognitiven Messungen sind erforderlich, um die Wirksamkeit von MBSR bei CRCI zu bewerten.									
Kenne Sarenmalm (2017): Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer. *Cancer Med.* Ref.ID: 1045 [13]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=177 Ausgewertet: N=166 Land: Schweden 2010-2020 (ongoing)	Mamma-Karzinom nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 34-80 Mittelwert: 57	Arm A: N=62 Original 8 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=52 UC Arm C: N=52 MBSR-Selbst-hilfemaual + UC	**Primäre Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (HADS) 2. Depressivität (HADS) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Symptome (MSAS) 4. Lebensqualität (global) (SF-36)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Ängstlichkeit</u> → MBSR + UC versus UC: 12 Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>2. Depressivität</u> → MBSR + UC versus UC: 12 Wochen Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR (p=0.015) <u>3. Symptome</u> → MBSR + UC versus UC: 12 Wochen Follow-up: signifikante Gruppenunterscheide für psychologische Symptome (p=0.019) und Gesamt-Distress (p=0.013), keine	SUEs: 2/177 (keine Angaben in welcher Gruppe die SUEs aufgetreten sind)	Swedish Cancer Society + Health & Medical Care Committee of the Regional Executive Board + Västra Götaland + Research Funds Skaraborg Hospital + Skaraborg Research Committee (Sweden) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: high AB: low RB: low OB: high Keine Alpha-levelkorrektur für multiple primäre Endpunkte, Ausschluss von Patienten, die die Intervention nicht vollständig absolviert haben, Vergleiche gegen die aktive Kontrolle (Arm C) nicht berichtet	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikanten Gruppen-unterschiede für physische Symptome und Gesamtbeeinträchti-gung durch die Sympto-matik (p≥0.05) 4. Lebensqualität (global) → MBSR + UC versus UC: 12 Wochen Follow-up: signifikante Gruppenunterscheide zugunsten MBSR für „Psychische Gesundheit“ (p=0.001), sonst keine Gruppenunterscheide (p≥0.05)				

Kenne Sarenmalm (2017): Viele Überlebende von Brustkrebs müssen sich mit einer Vielzahl von psychischen und physiologischen Folgen auseinandersetzen, einschließlich gestörter Immunreaktionen. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer auf Achtsamkeit basierenden Intervention zur Stressreduzierung (MBSR) bei Stimmungsstörungen bei Frauen mit Brustkrebs zu untersuchen. Sekundäre Ergebnisse waren Symptomerfahrung, Gesundheitszustand, Bewältigungsfähigkeit, Achtsamkeit, posttraumatisches Wachstum und Immunstatus. 166 Frauen mit Brustkrebs wurden nach dem Zufallsprinzip einer von drei Gruppen zugeordnet: MBSR (8 wöchentliche Gruppensitzungen von MBSR), aktive Kontrollen (Selbsthilfemanual zu MBSR) und Nicht-MBSR. Das primäre Ergebnis waren Ängstlichkeit und Depressivität. Sekundäre Ergebnisse waren Symptome und Beeinträchtigung dadurch und Lebensqualität. Die Ergebnisse liefern Hinweise auf vorteilhafte Wirkungen von MBSR auf psychologische und biologische Reaktionen. Frauen in der MBSR-Gruppe zeigten bedeutsame Verbesserungen der Depressionswerte im Vergleich zu Nicht-MBSR. Es wurden auch bedeutsame Verbesserungen der Werte für Stress, Symptombelastung und psychische Gesundheit beobachtet. Darüber hinaus verbesserte MBSR die Bewältigungskapazität, sowie Achtsamkeit und posttraumatisches Wachstum. MBSR haben möglicherweise das Potenzial, Depressionen und Symptomerfahrungen zu lindern und die Bewältigungskapazität, Achtsamkeit und das posttraumatische Wachstum zu verbessern, was das Überleben von Brustkrebs verbessern kann. MBSR führte auch zu einer vorteilhaften Wirkung auf die Immunfunktion. Die methodische Qualität ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Lengacher (2012): Mindfulness based stress reduction in post-treatment breast cancer patients: an examination of symptoms and symptom clusters. ***J Behav Med.*** **Ref.ID: 1049 [14]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=84 Ausgewertet: N=84 Land: USA 2006-2007	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis III) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 58	Arm A: N=41 Adaptiertes 6 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=43 UC/Warteliste	**Endpunkte:** 1. Lebensqualität (global) (SF-36) 2. Fatigue (MDASI) 3. Schlaf (MDASI) 4. Stress (PSS) 5. Ängstlichkeit (STAI) 6. Depressivität (CES-D) 7. Schmerz (MDASI) 8. Kognitive Beeinträchtigung (MDASI)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** 7./8. Schmerz/Kognitive Beeinträchtigung → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	National Cancer Institute (USA) Keine Angaben zum COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: low Endpunkte 1-6 bereits in Haller (2017) [1] einge-schlossen	2b

Lengacher (2012): Ziel der Studie war es, die Prävalenz und Schwere von Symptomen und Symptomclustern bei Brustkrebsüberlebenden, die an MBSR (BC) teilnahmen zu untersuchen. Frauen wurden nach dem Zufallsprinzip in MBSR (BC) oder Standardversorgung (UC) eingeteilt. Geeignete Frauen waren ≥ 21 Jahre alt, hatten Brustkrebs diagnostiziert und die Behandlung innerhalb von 18 Monaten nach der Aufnahme abgeschlossen. Die Symptome und Störungen des täglichen Lebens wurden vor und nach der MBSR (BC) gemessen. Die Symptome wurden als sehr häufig bewertet, aber der Schweregrad war gering. Müdigkeit war das am häufigsten berichtete und schwerwiegendste Symptom unter den Gruppen. Die Symptome verbesserten sich in beiden Gruppen. Zu Studienbeginn zeigten sowohl MBSR (BC) als auch die Kontrollgruppen einen ähnlichen mittleren Schweregrad und eine ähnliche Beeinträchtigung durch die Symptome. Nach der 6-wöchigen Intervention zeigte die MBSR (BC) -Gruppe jedoch eine statistisch bedeutsame Reduktion von Müdigkeit und Schlafstörungen und verbesserte Symptombeeinträchtigung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse legen nahe, dass MBSR (BC) Müdigkeit und Schlafstörungen geringfügig verringert, jedoch möglicherweise einen größeren Einfluss auf das Ausmaß hat, in dem Symptome viele Facetten des Lebens beeinträchtigen. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Lengacher (2015): The effects of mindfulness-based stress reduction on objective and subjective sleep parameters in women with breast cancer: a rando-mized controlled trial. *Psycho-Oncology.* **Ref.ID: 1046 [15]** + **Lengacher (2016): Examination of Broad Symptom Improvement Resulting From Mindfulness-Based Stress Reduction in Breast Cancer Survivors: a Rando-mized Controlled Trial. *J Clin Oncol.*** **Ref.ID: 1047 [16]** + **Lengacher (2018): A Large Randomized Trial: Effects of Mindfulness-Based**	RCT prospektiv, bizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=322 Ausgewertet: N=313 (79 für Aktigraphie) Land: USA 2009-2013	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis III) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 57	Arm A: N=167 Adaptiertes 6 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=155 UC/Warteliste	**Endpunkte:** 1. Lebensqualität (global) (SF-36) 2. Fatigue (FSI) 3. Schlaf (PSQI) 4. Stress (PSS) 5. Ängstlichkeit (STAI) 6. Depressivität (CES-D) 7. Schlaf (Aktigraphie) 8. Schmerz (BPI) 9. Speichel-kortisol (CS)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>7. Aktigraphie</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 12-Wochen Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR für SE (p=0.040) und NWB (p=0.01), keine signifikanten Gruppenunterschiede für OL, TST und WASO (p≥0.05) <u>8. Schmerz</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 12-Wochen Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>9. Speichelkortisol</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 12-Wochen Follow-up: keine	Keine Angaben zu UEs	National Cancer Institute (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: low Endpunkte 1-6 bereits in Haller (2017) [1] einge-schlossen	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Stress Reduction (MBSR) for Breast Cancer (BC) Survivors on Salivary Cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs.* Ref.ID: 1048 [17]					signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
Lengacher (2015): Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer auf Achtsamkeit basierenden Stressreduktion bei Brustkrebsüberlebenden (MBSR (BC)) auf mehrere Messungen objektiver und subjektiver Schlafparameter, sowie die Verbesserung der psychischen und physischen Symptome, der Lebensqualität und Stress bei Brustkrebsüberlebenden (BCS) zu untersuchen. 79 Brustkrebspatienten Stadien 0 bis III wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einem 6-wöchigen MBSR (BC) -Programm mit einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit oder einer Kontrollgruppe welche Standardversorgung erhielt, zugeordnet. Subjektive Schlafparameter (SSP) (dh Schlaftagebücher und Fragebögen) und objektive Schlafparameter (OSP) (dh Aktigraphie), sowie die psychischen (Depressionen, Angstzustände, Stress und Angst vor einem erneuten Auftreten) und körperlichen Symptome (Müdigkeit und Schmerzen), sowie die Lebensqualität (in Bezug auf die Gesundheit) und das Speichelkortisollevel wurden zu Studienbeginn, 6 Wochen und 12 Wochen nach Abschluss der Intervention gemessen. Die Ergebnisse zeigten Hinweise auf eine positive Wirkung von MBSR (BC) auf OSP nach 12 Wochen auf die Schlafeffizienz, Prozent der Schlafzeit und geringere Anzahl an Wachphasen gegenüber der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der MBSR (BC) -Gruppe im Vergleich zur üblichen Behandlung, sowohl bei psychischen Symptomen der Angst, der Angst vor einem erneuten Auftreten insgesamt als auch bei der Angst vor Rezidivproblemen und körperlichen Symptomen, der Schwere der Müdigkeit und der Ermüdungsstörung. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Schellekens (2017): Mindfulness-based stress reduction added to care as usual for lung cancer patients and/or their partners: A multi-centre randomized	RCT prospektiv, multizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=63 Ausgewertet: N=63	Lungen-Karzinom (Stage I bis IV) während und nach adjuvanter Therapie sowie palliative Patienten Geschlecht: 52% weiblich	Arm A: N=31 Original 8 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=32 UC/Warteliste	**Primäre Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (HADS) 2. Depressivität (HADS) **Sekundär Endpunkt:**	**Während/nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie:** 1. Ängstlichkeit → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 20 Wochen Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede	Arm A: MBSR SUEs: 8/31 UEs: 0/31 Arm B: UC SUEs: 9/32 UEs: 0/32	Foundation Alpe d'Huzes (Nieder-lande) + Dutch Cancer Society	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: high Final weniger Patienten	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
controlled trial. *Psycho-Oncology*. Ref.ID: 1050 [18]	Land: Niederlande 2012-2015	Alter: Mittelwert: 59		3. Lebensqualität (tumorspezifisch) (EORTC-QLQ-C30)	zugunsten MBSR: SMD=0.62 (p=0.007) 2. Depressivität → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 20 Wochen Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR: SMD=0.69 (p=0.027) 3. Lebensqualität (tumorspezifisch) → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 20 Wochen Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR: SMD=0.60 (p=0.047)		Laut Angaben kein COI	eingeschlossen als in apriori Berechnung von N kalkuliert	

Schellekens (2017): Die vorliegende Studie untersuchte die Wirksamkeit einer zusätzlichen achtsamkeitsbasierten Stressreduktion im Vergleich zu ausschließlich Standardversorgung, um die psychische Belastung bei Lungenkrebspatienten und / oder ihren Partnern zu verringern. Die auf Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion ist eine 8-wöchige gruppenbasierte Intervention, die Achtsamkeitspraxis und Lehren zu Stress umfasst. Die Standardversorgung umfasste eine Krebsbehandlung, medizinische Konsultationen und unterstützende Maßnahmen. Das primäre Ergebnis war psychische Belastung. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Lebensqualität, Belastung der Pflegekräfte, Zufriedenheit mit der Beziehung, Achtsamkeit, Selbstmitgefühl, Grübeln und posttraumatische Stresssymptome. Die Ergebnisse wurden zu Studienbeginn, nach der Intervention und nach 3 Monaten bewertet. Insgesamt 31 Patienten und 21 Partner wurden nach dem Zufallsprinzip MBSR und 32 Patienten und 23 Partner der Standardversorgung zugeteilt. Nach der Intervention berichteten Patienten über bedeutsam weniger psychische Belastungen im Vergleich zur Standardversorgung allein. Diejenigen mit mehr Belastung zu Beginn der Intervention profitierten am meisten von MBSR. Darüber hinaus zeigten Patienten nach nach MBSR mehr Verbesserungen in Bezug auf Lebensqualität, Achtsamkeit, Selbstmitgefühl und Grübeln als nach Standardversorgung. Bei den Partnern wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Die Ergebnisse legen nahe, dass

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
psychische Belastungen bei Lungenkrebspatienten möglicherweise effektiv mit MBSR behandelt werden können. Bei den Partnern wurde keine Wirkung festgestellt, möglicherweise weil sie sich mehr auf das Wohlbefinden der Patienten als auf ihr eigenes konzentrierten. Die Studienberichterstattung, sowie die methodische Qualität sind jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Speca (2000): A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mind-fulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. ***Psychosom Med.*** **Ref.ID: 1051 [19]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=109 Ausgewertet: N=90 Land: Kanada Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom, Ovarial-Karzinom, Prostata-Karzinom, Lymphome, Melanome, Endometrial-Karzinom, Kolon-Karzinom, Cervical-Karzinom (Stage I bis IV) während/nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 79% weiblich Alter: 27-75 Mittelwert: 51	Arm A: N=53 Adaptiertes 7 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=37 UC/Warteliste	**Primäre Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (POMS) 2. Depression (POMS) 3. Fatigue (POMS) 4. Stress (SOSI)	**Während/nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie:** <u>1./2./4. Ängstlichkeit/ Depression/Stress</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBSR ($p<0.05$) <u>3. Fatigue</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$)	SUEs: 9/109 (keine An-gaben in welcher Gruppe die SUEs aufge-treten sind)	Alternative Cancer Research Foundation of Calgary (Kanada) + Social Sciences and Humanities Research Council of Canada + National Cancer Institute (Kanada) + Canadian Cancer Society Keine Angaben zum COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low	2b
Speca (2000): Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der Teilnahme an einem auf Achtsamkeitsmeditation basierenden Stressreduktionsprogramm auf Stimmungsstörungen und Stresssymptome bei ambulanten Krebspatienten zu untersuchen. 109 Krebspatienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder dem adaptierten MBSR-									

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Programm oder einer Wartelisten-Kontrollbedingung zugeordnet. Die Patienten bewerteten ihre Stimmung und das Stressempfinden, sowohl vor als auch nach der Intervention. Die Intervention bestand aus einer wöchentlichen Meditationsgruppe von 1.5 Stunden über 7 Wochen plus Hausmeditationspraxis. Nach der Intervention hatten Patienten in der Behandlungsgruppe bedeutsam niedrigere Werte für Depression, Angst, Wut und Verwirrung und mehr Kraft als Kontrollpersonen. Die Behandlungsgruppe hatte auch insgesamt weniger Stresssymptome, weniger emotionale Reizbarkeit und kognitive Desorganisation, sowie weniger gewohnheitsmäßige Stressmuster. Die Gesamtverringerung der gesamten Stimmungsstörung betrug 65%, die Verringerung der Stresssymptome 31%. Dieses Programm war möglicherweise wirksam bei der Verringerung von Stimmungsstörungen und Stresssymptomen bei männlichen und weiblichen Patienten mit einer Vielzahl von Krebsdiagnosen, Krankheitsstadien und Altersgruppen. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Victorson (2017): 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.*** **Ref.ID: 1052 [20]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=43 Ausgewertet: N=38 (Post) N=31 (Follow-up) Land: USA 2010-2013	Prostata-Karzinom im Frühstadium während Active Surveillance Geschlecht: 0% weiblich Alter: 57-83 Mittelwert: 70	Arm A: N=21/17 Original 8 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=17/14 UC/Achtsam-keitsbuch	**Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (MAX-PC) 2. Lebensqualität (global) (PGH-10)	**Während Active Surveillance:** 1./2. Ängstlichkeit /Lebensqualität (global) → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 52 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	John and Carol Walter Center for Urological Health, North Shore University Health System (USA) + American Cancer Society Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: low AB: low RB: unclear OB: low Pilotstudie	2b

Victorson (2017): Ziel dieser Studie war es, die Durchführbarkeit und Wirksamkeit eines 8-wöchigen Achtsamkeitstrainingsprogramms (Mindfulness Based Stress Reduction) auf die Ängstlichkeit und Lebensqualität bei einer Stichprobe von Männern mit Prostatakrebs zu untersuchen. Männer wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einem 8-wöchigen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
MBSR_Programm oder einer Kontrollgruppe zugeteilt, welche ein Achtsamkeitsbuch erhielt. Die Patienten führten selbst berichtete Messungen zu Angst vor Prostatakrebs, der Unsicherheit vor Unverträglichkeit, der globalen Lebensqualität, der Achtsamkeit und des posttraumatischen Wachstums zu Studienbeginn, nach 8 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten aus. Die Teilnehmer am MBSR zeigten eine bedeutsame Abnahme der Angst vor Prostatakrebs und der Unsicherheit vor Unverträglichkeit, sowie eine bedeutsame Zunahme der Achtsamkeit, der globalen psychischen Gesundheit und des posttraumatischen Wachstums. Die Teilnehmer an der Kontrollbedingung zeigten im Laufe der Zeit auch eine bedeutsame Zunahme der Achtsamkeit. Zwischen den Gruppen wurden keine bedeutsamen Unterschiede gefunden. Achtsamkeitstraining kann Männern möglicherweise helfen, mit einigen der mit aktiver Überwachung verbundenen Stressfaktoren und Unsicherheiten besser umzugehen. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Würtzen (2015): 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.* Ref.ID: 1053 [21]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=168 Ausgewertet: N=168 Land: Dänemark 2008-2011	Mamma-Karzinom (Stage I bis III) während und nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 54	Arm A: N=168 Original 8 Wochen-MBSR Programm + UC Arm B: N=168 UC	**Primäre Endpunkte:** 1. Ängstlichkeit (SCL-90-R) 2. Depression (CES-D) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Schlaf (MOS-SS) 4. Lebensqualität (tumorspezifisch): Symptome: Schmerz, Kognition, vasomotorische Symptome, Übelkeit, sexuelle, urologische und vaginale Probleme (BCPT)	**Während/nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie:** <u>4. Lebensqualität (tumorspezifisch)</u> → MBSR + UC versus UC: Post Intervention und 26 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten MBSR (p=0.010 und p=0.002) 52 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	Danish Cancer Society + University of Copenhagen + Danish Cancer Research Foundation + Danish Cancer Society Research Centre Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: high OB: low Endpunkte 1-3 bereits in Haller (2017) [1] eingeschlossen	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Würtzen (2015): In dieser Studie wurde die Wirkung von MBSR, einem achtsamkeitsbasierten Stressreduktions-Programm, auf die Belastung durch mit Brustkrebs verbundenen somatischen Symptome, Leiden, Achtsamkeit und geistiges Wohlbefinden untersucht. Eine Gruppe von 336 dänischen Frauen, die im Brustkrebsstadium I - III operiert wurden, wurde nach dem Zufallsprinzip einem 8-wöchigen MBSR-Programm oder üblicher Behandlung zugeteilt und nach der Intervention, sowie nach sechs und 12 Monaten auf somatische Symptome, Leiden, Achtsamkeit und geistiges Wohlbefinden hin untersucht. Es zeigte sich ein bedeutsamer Effekt von MBSR auf die Belastung durch somatische Symptome nach der Intervention und nach 6 Monaten Follow-up. Nach 12-monatiger Nachbeobachtungszeit wurde kein bedeutsamer Effekt von MBSR auf die Belastung durch somatische Symptome festgestellt. Zu allen Zeitpunkten wurde ein statistisch bedeutsamer Effekt von MBSR auf Stress/Überlastung festgestellt. Nach sechs und zwölf Monaten wurden bedeutsame Auswirkungen auf die Achtsamkeit beobachtet, es wurden keine bedeutsamen Auswirkungen auf das geistige Wohlbefinden beobachtet. Diese Studie über die Langzeitwirkung von MBSR zeigt einen positiven Effekt auf die somatische Symptombelastung im Zusammenhang mit Brustkrebs nach sechs, jedoch nicht nach zwölf Monaten, was die Evidenz von MBSR bei dieser Patientengruppe unterstützt.									
Zernicke (2014): 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.*** **Ref.ID: 1054 [22]**	RCT prospektiv, online, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=64 Ausgewertet: N=64 Land: Kanada 2011-2012	Mamma-Karzinom, Lymphome, Kolon-Karzinom, Prostata-Karzinom, Gynäkologische Karzinoms, Schilddrüsen-Karzinom, Knochen-Karzinom, Gehirn-Karzinom, Speiseröhren-Karzinom, Nieren-Karzinom, Leber-Karzinom, Lungen-Karzinom, Hoden-Karzinom (Stage I bis IV)	Arm A: N=30 Online 8 Wochen-MBCR Programm + UC Arm B: N=32 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Feasibility **Sekundäre Endpunkte:** 2. Psycholo-gsicher Distress (POMS) 3. Stress (CSOSI)	**Während/nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie:** <u>2. Psychologischer Distress</u> → MBCR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBCR: SMD=0.44 (p=0.024) <u>3. Stress</u> → MBCR + UC versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten MBCR: SMD=0.49 (p=0.009)	Arm A: MBCR SUEs: 0/30 UEs: 1/30 Arm B: UC SUEs: 0/32 UEs: 0/32	Canadian Cancer Society + Alberta Cancer Foundation + Canadian Institutes of Health + Mind and Life Francisco J. Varela Research Award (Kanada)	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: low OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 73% weiblich Alter: 29-79 Mittelwert: 58					Laut Anga-ben COI von zwei Autoren (Entwickler/ Angestellte des Online-MBCR Pro-gramms)		

Zernicke (2014): Ziel der Studie war es, die Machbarkeit und die Auswirkungen eines Online-Gruppenprogramms zu achtsamkeitsbasierter Krebsgenesung (MBCR) für unterversorgte belastete Krebsüberlebende zu untersuchen. 62 Männer und Frauen, die innerhalb von 3 Jahren nach Abschluss der primären Krebsbehandlung ohne Zugang zu persönlicher MBCR eine mittelschwere bis hohe Belastung zeigten, wurden nach dem Zufallsprinzip entweder dem sofortigen Online-MBCR (n = 30) oder einer Warteliste (n= 32) zugeteilt. Die Teilnehmer füllten Fragebögen vor und nach der Intervention zur Psychologischen Belastung und Stress aus. Programmevaluierungen wurden nach MBCR abgeschlossen. Die Machbarkeitsziele für Rekrutierung und Bindung der Teilnehmer wurden erreicht, und die Teilnehmer waren zufrieden und würden Online-MBCR empfehlen. Es gab bedeutsame Verbesserungen und moderate Effekte in der Online-MBCR-Gruppe im Vergleich zu Kontrollen für die Gesamtpunktzahl der Stimmungsstörungen, psychologische Belastung, Stresssymptome, Spiritualität und achtsames Handeln. Die Ergebnisse bestätigen die Machbarkeit und mögliche Wirksamkeit einer Online-Anpassung von MBCR zur Verringerung von Stimmungsstörungen und Stresssymptomen, sowie eine Steigerung der Spiritualität und des achtsamen Handelns im Vergleich zu einer Warteliste.

2.2.3. Multimodale Verfahren

Einzelstudien

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Domnick (2017): Evaluation of the Effectiveness of a Multimodal Complementary Medicine Program for Improving the Quality of Life of Cancer Patients during Adjuvant Radiotherapy and/or Chemo-therapy or Out-patient Aftercare. *Oncology*. Ref.ID: 1023 [1]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=113 Ausgewertet: N=100 Land: Deutschland 2009-2010	Mamma-Karzinom, Ovarial-Karzinom, gastrointestinale Karzinoms, urologische Karzinoms, Lungen-Karzinom, hämatologische Karzinoms und andere Karzinoms (Stadium I-IV: 5% Fernmetastasen) während und nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie Geschlecht: 67% weiblich Alter: Mittelwert: nicht berichtet	Arm A: N=50 Standardisiertes, multimodales Mind-Body Gruppenpro-gramm LOTUS Care Cure Project (Yogaasanas, Pranayama und Entspannung, Aromaölmassage, Fußrereflexzonen massage mit Anleitungen für Zuhause, Mediation mit Visualisierung, Edukation zu Ernährung und Kraft der Ge-danken, Kunst-therapie, Physio-therapie), 3 Wochen, 1-4x wöchentlich + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (global) (EORTC-QLQ-C30 Global Health Skala) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezi-fisch): Funktion und Symptome: Kognition, Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerz, Dysp-noe, Schlaf, Appetit, Konsti-pation, Diarrhoe (EORTC-QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen) 3. Depressivität (BDI-II)	**Während/nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (global)</u> → CIM versus UC: Post Intervention und 26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM (p=0.02) → CIM versus Beratung + UC: Post Intervention und 12-26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) <u>2. Lebensqualität (tumor-spezifisch): Funktion und Symptome:</u> → CIM versus UC: Post Intervention und 26 Wochen-Follow-up: keine	CIM redu-ziert UEs, sodass weniger Patienten als in den UC-Gruppen die adju-vante Chemo-/ Radio-therapie abbrechen	Keine Angaben zur Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low Der zur Messung von Schmerz zusätzlich eingesetzte Fragebogen (SES) eignet sich nicht zur Erhebung von Schmerzinten-sität oder Beeinträchti-gung durch den Schmerz und wurde deshalb nicht aufgenommen.	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		(92% zwischen 40-60)	Arm B: N=33 Konventio-nelles Beratungs-gespräch mit Arzt/Therapeut 3 Wochen, 1x wöchentlich + UC/Warteliste Arm C: N=17 UC/Warteliste		signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM für soziale Funktio-nalität (p=0.013) und kognitive Beeinträch-tigung (p=0.048), sonst keine signifikanten Gruppenunterscheide (p≥0.05) → CIM versus Beratung + UC: Post Intervention und 26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 12 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM für kognitive Beein-trächtigung (p=0.02), sonst keine signifikanten Gruppenunterscheide (p≥0.05) 3. Depressivität → CIM versus UC: Post Intervention und				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					12 und 26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) → CIM versus Beratung + UC: Post Intervention und 12 und 26 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
Domnick (2017): Die Evidenz für ergänzende Therapien als wichtige Strategien zur Linderung von Symptomen im Zusammenhang mit der Krebsbehandlung nimmt zu. Meistens beginnen diese ergänzenden Therapien am Ende der adjuvanten Behandlungen, was zu einer langen Verzögerung führt, bis das Wohlbefinden der Patienten angegangen wird. Darüber hinaus behindern große Entfernungen zwischen dem Rehabilitationszentrum und dem Wohnort des Patienten die Compliance des Patienten. Das multimodale ambulante LOTUS Care Cure Project (LCCP) wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit verschiedenen Krebsarten und -stadien unter adjuvanter Chemotherapie und / oder Strahlentherapie oder ambulanter Nachsorge getestet. Dies standardisierte Programm umfasst Yogaasanas, Pranayama und Entspannung, Aromaölmassage, Fußrereflexzonenmassage mit Anleitungen für Zuhause, Mediation mit Visualisierung, Edukation zu Ernährung und Kraft der Gedanken, Kunsttherapie und Physiotherapie über einen Zeitraum von 3 Wochen, 1-4 Mal wöchentlich. Die Interventionsgruppe erhielt das LCCP zusätzlich zur konventionellen Behandlung (LCCP-Gruppe, n = 50). Die Kontrollgruppe (CG) wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, mit (CG1, n = 33) und ohne (CG2, n = 17) wöchentlichen Beratungsgesprächen mit Ärzten/Therapeuten. Der primäre Endpunkt war die Lebensqualität (QoL) nach 3 Monaten. In der LCCP-Gruppe verbesserte sich die Lebensqualität nach 3 Monaten bedeutsam im Vergleich zu CG2, jedoch nicht im Vergleich zu CG1. Andere Parameter, die eine bedeutsame Verbesserung zeigten, waren kognitive (gegenüber CG1 und CG2) und soziale Funktion (gegenüber CG2). Diese Pilotstudie beschreibt ein multimodales ambulantes Komplementärtherapieprogramm, das parallel zu herkömmlichen Therapien durchgeführt wird, um die Lebensqualität zu verbessern und behandlungsbedingte Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Studienberichterstattung der Studie ist überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Um diese Daten zu belegen, sind weitere Studien erforderlich.									
He (2008): The effect of a complex healing treatment on 2-year survival rate of patients	Quasi-RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme	Mamma-Karzinom, Nasopharynx-Karzinom, intestinale	Arm A: N=254 Semistandardi-siertes, multi-modales Mind-	**Endpunkte:** 1. Lebensqualität (tumorspezifisch) (EORTC-QLQ-C30)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (tumor-spezifisch)</u> → CIM versus UC:	Keine Angaben zu UEs/SUEs	Keine Angaben zur Finan-zierung oder COI	Risk of Bias SB: high PB: unclear DB: low AB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
with malignant tumors. *Integr Cancer Ther.* Ref.ID: 1024 [2]	Eingeschlossen: N=639 Ausgewertet: N=584 Land: China 2001-2004	Karzinoms, Lungen-Karzinom, andere Karzinomes (Stadium I-IV: 0.5% Fernmetas-tasen) Geschlecht: 42.9% männlich Alter: 18-68	Body-TCM-Reha-bilitationspro-gramm (Edukation zu medizinischen & psychosozialen Themen, Qigong, Tai Chi, Xiangong Atemtherapie, Bewegung in der Gruppe z.B. Rad-touren, soziale Gruppen/Arbeits-aktivitäten zur beruflichen Wiederein-gliederung) 2 Jahre + UC Arm B: N=330 UC	2. Mortalität (OS)	2 Jahres-Follow-up: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM (p<0.01) <u>2. Mortalität</u> → CIM versus UC: 2 Jahres-Follow-up: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM: 94.7% versus 80.7%: RR=0.37 [0.23/0.59] (p<0.001) Subgruppenanalyse nach Krebsstadium: signifi-kante Gruppenunter-schiede zugunsten CIM für Patienten mit Stadium I und II, nicht für Stadium III und IV			RB: unclear OB: low Eingesetzter Lebensquali-tätsfrage-bogen entspricht nicht genau dem EORTC-QLQ-C30 Weitere signifikante Faktoren der Reduktion des RR für Mortalität: Einkommen und Ehestand	

He (2008): Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer multimodalen Interventionsmaßnahme aus Onkologie, Psychologie und Soziomedizin auf das Überleben und die Lebensqualität von Krebspatienten zu untersuchen. 639 Patienten mit bösartigen Tumoren wurden nach dem Zufallsprinzip in Interventions- und Kontrollgruppen unterteilt. Die Intervention bestand aus systematischen Aufklärungs- und Rehabilitationsmaßnahmen gegen Krebs, die von Spezialisten über einen Zeitraum von 2 Jahren geleitet wurden: Semistandardisiertes, multimodales Mind-Body-TCM-Rehabilitationsprogramm (Edukation zu medizinischen & psychosozialen Themen, Qigong, Tai Chi, Xiangong Atemtherapie, Bewegung in der Gruppe z.B. Radtouren, soziale Gruppen/Arbeitsaktivitäten zur beruflichen Wiedereingliederung) während die Kontrollgruppe Standardversorgung erhielt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen in der Lebensqualität, sowie dem Überlebensstatus und in der Überlebensrate für verschiedene Krankheitsstadien wurden nach 2 Jahren überprüft. Es gab einen bedeutsamen Unterschied in der 2-Jahres-Überlebensrate zwischen den Gruppen zugunsten TCM für Patienten mit Stadium I und II. Außerdem wurde eine

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Verbesserung der Lebensqualität in der TCM-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beim 2-Jahres Follow-up gefunden. Die Studienberichterstattung der Studie ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Um diese Daten zu belegen, sind weitere Studien erforderlich.									
Hébert (2012): A diet, physical activity, and stress reduction intervention in men with rising prostate-specific antigen after treatment for prostate cancer. *Cancer Epidemiol.* Ref.ID: 1025 [3]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=54 Ausgewertet: N=47 Land: USA 2004-2006	Prostata-Karzinom nach Abschluss Chemo-/Radio-therapie Geschlecht: 0% weiblich Alter: Mittelwert: 70.3	Arm A: N=21 Standardisiertes, multimodales Mind-Body Gruppen-programm (pflanzlich basierte Voll-werternährung, weniger Fleisch, Stretching und Walking ≥ 30min ≥ 5 Tage/Woche, MBSR-Elemente zur Stressreduk-tion und Lebens-stilveränderung) 1x wöchentlich über 12 Wochen, danach Booster 1x alle 4 Wochen über 12-14 Wochen + UC Arm B: N=26 UC/Warteliste	**Endpunkte:** 1. Aktivitätslevel (CHAMPS)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** 1. Aktivitätslevel → CIM versus UC: 12-26 Wochen-Follow-up: signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion (p=0.02) und signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CIM zum 12 Wochen-Follow-up (p=0.006)	Keine Angaben zu UEs/SUEs	US Depart-ment of Defense Army + National Cancer Institute + Center to Reduce Cancer Health Disparities (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hébert (2012): Fast 35% der Männer, die wegen Prostatakrebs (PrCA) behandelt werden, werden innerhalb von 10 Jahren nach der endgültigen Therapie ein Rezidiv erleben. Ernährung, körperliche Aktivität und Stressabbau können die Tumorförderung und das Fortschreiten der Krankheit beeinflussen. Die Studie untersuchte ein standardisiertes, multimodales Mind-Body Gruppenprogramm (pflanzlich basierte Vollwerternährung, weniger Fleisch, Stretching und Walking ≥ 30min ≥ 5 Tage/Woche, MBSR-Elemente zur Stressreduktion und Lebensstilveränderung) bei Männern nach der Prostata-Krebs-Behandlung. 54 Männer wurden nach dem Zufallsprinzip dem Gruppen-Programm oder einer Kontrollgruppe zugeordnet. Gemessen wurde das Aktivitätslevel nach Abschluss der Intervention und 12-26 Wochen danach. Bei der Intervention wurden positive gesundheitliche Veränderungen bei einer Reihe von Lebensstilparametern beobachtet. Das Aktivitätsniveau nahm in beiden Gruppen zu, es wurde jedoch ein bedeutsamer Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe zwischen den Gruppen nach 12 Wochen gefunden. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Klafke (2019): 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.*** **Ref.ID: 1026 [4]**	RCT prospektiv, bizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=251 Ausgewertet: N=231 Land: Deutschland 2014-2016	Mamma-Karzinom und gynäkologische Karzinomes (Stage IA bis IIB) unter Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 52.2	Arm A: N=126/118 Individualisierte, CM-Pflegeinter-vention CONGO (CM-Edukation und evidenz-basiertes Infor-mationsmaterial, individualisierte CM-Therapien: Aromaöltherapie, Einreibungen und Bäder, Wickel, Mund-spülungen, Tees, Akupressur, Rhythmische Massagen), 24 Wochen + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (global) (EORTC-QLQ-C30 Global Health Skala) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezi-fisch): Funktion und Symptome: Kognition, Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerz, Dysp-noe, Schlaf, Appetit, Konsti-pation, Diarrhoe (EORTC-QLQ-C30	**Während Chemo-therapie:** 1. Lebensqualität (global) → CIM versus UC: Post Intervention: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) 48 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM (p=0.01) 2. Lebensqualität (tumor-spezifisch): Funktion und Symptome: → CIM versus UC: Post Intervention: signifikante Gruppenunterschiede zu-gunsten CIM für Dyspnoe (p<0.05), sonst keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs/SUEs	Bundes-minis-terium für Bildung und For-schung/ BMBF (Deutsch-land) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low* PB: high DB: unclear AB: low RB: low OB: low *Die Informa-tion wurde aus dem Studien-protokoll des RCTs entnom-men	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Arm B: N=125/113 UC	Funktions- und Symptomskalen)	48 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM für emotionale Funktionalität ($p<0.05$), Fatigue ($p<0.05$) und Dyspnoe ($p<0.05$), sonst keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p\geq0.05$)				
Klafke (2019): Ziel der Studie war es, die Auswirkungen einer komplexen, von Krankenschwestern geleiteten unterstützenden Intervention unter Verwendung von Complementary and Integrative Medicine (CIM) auf die Lebensqualität der Patienten (QoL) zu untersuchen. Frauen mit Brust- oder gynäkologischem Krebs, die sich einer neuen Chemotherapie (CHT) unterzogen, wurden nach dem Zufallsprinzip einer routinemäßigen unterstützenden Behandlung plus Intervention (Interventionsgruppe, IG) oder einer alleinigen Routineversorgung (Kontrollgruppe, CG) zugeordnet. Die Intervention bestand aus CIM-Anwendungen (Aromaöltherapie, Einreibungen und Bäder, Wickel, Mundspülungen, Tees, Akupressur, Rhythmische Massagen) und Beratung für das Symptommanagement sowie CIM-Informationsmaterial über einen Zeitraum von 24 Wochen. Der primäre Endpunkt war die globale Lebensqualität, die vor und nach der CHT gemessen wurde. Insgesamt wurden 126 Patienten nach dem Zufallsprinzip der IG und 125 Patienten der CG zugeordnet (Durchschnittsalter 51 Jahre). Nach Abschluss der CHT wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen bei der gloablen Lebensqualität gefunden aber 6 Monate später gab es einen bedeutsamen Gruppenunterschied zugunsten der IG. IG-Patienten zeigten auch eine bedeutsam bessere emotionale Funktionalität und weniger Müdigkeit und Dyspnoe. Die getestete unterstützende Intervention verbesserte die Lebensqualität-Ergebnisse der Patienten nicht direkt nach der Intervention, war jedoch mit bedeutsamen Verbesserungen nach 6 Monaten nach Abschluss der Intervention verbunden. Dieser verzögerte Effekt kann möglicherweise auf eine Stärkung der Selbstmanagementkompetenzen der Patienten zurückzuführen sein.									
Spahn (2013): Can a multimodal mind-body program enhance the treatment effects of physical activity in breast cancer survivors with	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=64	Mamma-Karzinom (Stage I bis III) mit Fatigue nach Abschluss von Chemo-/Radio-therapie	Arm A: N=32/25 Standardisiertes, multimodales Mind-Body Gruppenpro-gramm (MBSR, Meditation,	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (VAS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (global) (EORTC-	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** 1./2./3./5/6. Fatigue/ Lebensqualität (global)/Depres-sivität/menopausale Symptome:	Keine UEs/SUEs in beiden Gruppen	Karl und Veronica Carstens Stiftung (Deutsch-land)	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high* OB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
chronic tumor-associated fatigue? A randomized controlled trial. *Integr Cancer Ther.* Ref.ID: 1027 [5]	Ausgewertet: N=55 Land: Deutschland Zeitraum nicht berichtet	Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 56.7	Ernährungsedu-kation und Lehr-küche, Edukation in naturheilkund-lichen Selbst-hilfestrategien, Hydrotherapie, kognitive Re-strukturierung, Yoga, Entspan-nung), 10 Wochen, 1x wöchentlich, 6 Stunden + Walking 10 Wochen, 3x mit Therapeut + UC Arm B: N=32/30 Walking 10 Wochen, 3x mit Therapeut + UC	QLQ-C30 Global Health Skala) 3. Fatigue (MFI) 4. Ängstlichkeit (HADS) 5. Depressivität (HADS) 6. Menopausale Symptome (MRS)	→ CIM + Walking versus Walking: Post Interven-tion und 12 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>4. Ängstlichkeit</u> → CIM + Walking versus Walking: Post Interven-tion: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CIM (p=0.042) 12 Wochen-Follow-up: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)		Laut Angaben kein COI	*kein veröf-fentlichtes Protokoll, aber Abweichungen zu Ethikantrag (nicht alle sekundären Zielparameter in Publikation berichtet) Studie even-tuell nicht ausreichend gepowert, da Effekt des Walking als zu klein in der apriori Stichproben-berechnung angenommen wurde.	

Spahn (2013): Ziel der Studie war es, die Auswirkungen eines multimodalen Mind-Body-Programms (MMMT), einschließlich mäßiger körperlicher Aktivität im Vergleich zu einer alleinigen Gehintervention, auf chronische Müdigkeitssymptome von Frauen mit Brustkrebs im Stadium I bis IIIA zu bewerten. 64 Frauen, die nach aktiver Tumorbehandlung an chronischer Müdigkeit litten, wurden nach dem Zufallsprinzip entweder dem MMMT-Programm oder einer Kontrollintervention (jeweils n = 32) zugeordnet. Die Intervention umfasste Meditation, Ernährungsedukation und Lehrküche, Edukation in naturheilkundlichen Selbsthilfestrategien, Hydrotherapie, kognitive Umstrukturierung, Yoga, Entspannung, sowie Walking über einen Zeitraum von 10 Wochen. Die Kontrollgruppe umfasste Walking in gleichem Umfang. Müdigkeit, Lebensqualität (QoL), funktionelles

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Wohlbefinden, Angstzustände und Depressionen wurden zu Studienbeginn, nach 10 Wochen und nach 3 Monaten mit Standardfragebögen gemessen. Im Vergleich zum Ausgangswert hatten beide Gruppen nach der Behandlung verringerte Ermüdungswerte ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen. Alle Patienten verbesserten sich auch hinsichtlich der Lebensqualität und des allgemeinen funktionellen Wohlbefindens. In Bezug auf Ängstlichkeit wurden nach der Intervention bedeutsame kurzzeitige Unterschiede zugunsten der Intervention gefunden, jedoch keine Langzeitunterschiede. Da beide Interventionen die Müdigkeitssymptome reduzierten und die Lebensqualität in ähnlichem Maße verbesserten, konnte kein nachweisbarer Zusatzeffekt der MMMT in Bezug auf Müdigkeitssymptome gefunden werden. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Targ (2002): The efficacy of a mind-body-spirit group for women with breast cancer: a randomized controlled trial. ***Gen Hosp Psychiatry.*** **Ref.ID: 1028 [6]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=181 Ausgewertet: N=134 Land: USA Zeitraum nicht angegeben	Mamma-Karzinom (Stage I bis IV: 5.2% Fernmetastasen) während und nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 26-78 Mittelwert: 48	Arm A: N=93/74 Standardisiertes, multimodales Mind-Body Gruppen-programm (Psychoeduca-tion, Yoga, Integrative Tanz-therapie, Medi-tation, Guided Imagery, Mal- und Schreib-therapie), 12 Wochen, 2x wöchentlich + UC Arm B: N=88/60 Psychoedukation 12 Wochen, 1x wöchentlich	**Endpunkte:** 1. Lebensqualität (FACT-B) (tumor-spezifisch) 2. Ängstlichkeit (POMS) 3. Depressivität (POMS) 4. Fatigue (POMS)	**Während/nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie:** 1./2./3./4. Lebensqualität (tumorspezifisch)/ Ängstlichkeit/Depressivität/Fatigue → CIM versus Edukation: Post Intervention: keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu SUEs/UEs	United States Department of Defense Materiel Command + New Vision of Breast Care grant Keine Angaben zum COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: high RB: unclear OB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			+ UC						
Targ (2002): Immer mehr Frauen mit Brustkrebs suchen nach Alternativen zur Standardgruppenunterstützung bei der Bewältigung ihrer Krankheit. Diese Studie untersuchte die Ergebnisse von 181 Frauen mit Brustkrebs, die entweder an einer 12-wöchigen Standardgruppenunterstützung oder einem 12-wöchigen multimodalen Mind-Body Programm (CAM) teilnahmen. Die Teilnehmer der CAM-Gruppe erhielten Psychoedukation, Yoga, Integrative Tanztherapie, Meditation, Guided Imagery, Mal- und Schreibtherapie. Die kontrollgruppe erhielt kombinierte kognitiv-verhaltensbezogene Ansätze mit Gruppenaustausch und Unterstützung. Beide Unterstützungsprogramme dauerten 12 Wochen. Es wurde festgestellt, dass beide Interventionen mit einer verbesserten Lebensqualität, einer verringerten Depression und einer verringerten Angst verbunden waren. Standard. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Am Ende der Intervention zeigte die CAM-Gruppe eine höhere Zufriedenheit und weniger Programm-Abbrecher im Vergleich zur Standardgruppe. Zusammenfassend ergab die Studie eine Gleichwertigkeit der meisten psychosozialen Ergebnisse zwischen den beiden Interventionen. Die methodische Qualität der Studie, sowie die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Witt (2015): 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.*** **Ref.ID: 1029 [7]**	Pragmatic RCT prospektiv, multizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=275 Ausgewertet: N=234 Land: Italien 2011-2012	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis IV: 4% Fernmetastasen) während und nach Abschluss von Chemo-/Radio-Therapie, 59% unter endokriner Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 56	Arm A: N=136/117 Individualisierte CM-Therapie (Akupunktur, Vitamingaben, Hyperthermie, Qigong, Enzym-therapie, Laser-therapie, Mistel-therapie, Ortho-molekulare Therapie, Osteo-pathie, Phyto-therapie und Chinesische Kräutertherapie, Healing Touch, Homöopathie,	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (FACT-B) (tumor-spezifisch) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezi-fisch): Funktion und Symptome: Schmerz, Schlaf, Übelkeit (FACT-G Funktions- und Symptomskalen) 3. Lebensqualität (global) (SF-36) 4. Fatigue	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (tumor-spezifisch)</u> → CIM versus UC: 12 und 26 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CIM (p<0.001/p<0.001) <u>2. Lebensqualität (tumor-spezifisch): Funktion und Symptome:</u> → CIM versus UC: 12 und 26 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CIM für	Arm: CIM SUEs: 1 UEs: 71 Arm: UC SUEs: 3 UEs: 89	Federal State Govern-ment Trentino-Alto Adige (Italien) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: low OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Ernährungsbe-ratung, Neural-therapie, Shiatsu, Meditation, Yoga) 26 Wochen + UC Arm B: N=139/117 UC	(FACT-F) 5. Sicherheit	Funktionalität im Beruf/ Alltag (p=0.03/p=0.001), körperliche Funktionalität (p<0.001/p<0.001), emotionale Funktionalität (p=0.24/p=0.005) und Schmerz (p=0.04/p=0.04) sonst keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 3. Lebensqualität (global) → CIM versus UC: 12 und 26 Wochen-Follow-up: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CIM bezüglich körperlicher Lebens-qualität (p=0.003/ p=0.001), für mentale bzw. emotionale Lebens-qualität: signifikante Gruppenunterschiede zugunsten CIM nur zu Woche 12 (p=0.006) 4. Fatigue → CIM versus UC: 12 und 26 Wochen-Follow-up:				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten CIM (p<0.001/p<0.001)				

Witt (2015): Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer zusätzlichen, individualisierten, multimodalen Komplementärmedizin-Behandlung für Brustkrebspatientinnen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit Standardbehandlung zu untersuchen. Frauen mit bestätigten Brustkrebsdiagnosen erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder eine individualisierte Komplementärmedizin (CM-Gruppe) oder die übliche Standardbehandlung. Die CM-Behandlung umfasste Akupunktur, Vitamingaben, Hyperthermie, Qigong, Enzymtherapie, Lasertherapie, Misteltherapie, Orthomolekulare Therapie, Osteopathie, Phytotherapie und Chinesische Kräutertherapie, Healing Touch, Homöopathie, Ernährungsberatung, Neuraltherapie, Shiatsu, Meditation und Yoga über einen Zeitraum von 26 Wochen. Primärer Endpunkt war die Lebensqualität nach 6 Monaten. Insgesamt 275 Patienten wurden in die CM-Gruppe oder die Kontrolle eingeteilt. Nach der Intervention war die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der CM-Gruppe bedeutsam höher als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich Funktionen und Symptomen berichtete die CM-Gruppe über bedeutsam bessere Funktionalität im Alltag und Beruf, bessere körperliche und emotionale Funktionalität, sowie geringere Schmerzen und weniger Müdigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine zusätzliche individualisierte und komplexe komplementärmedizinische Intervention verbesserte somit die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen im Vergleich zur üblichen alleinigen Versorgung. Weitere Studien zur Untersuchung der spezifischen Wirkungen von Behandlungskomponenten sollten folgen, um die Behandlung von Brustkrebspatientinnen zu optimieren.

2.2.4. Tai Chi und Chiqong

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hilfiker (2018): Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after	Netzwerk-MA Suchzeitraum: bis Januar 2017 Datenbanken: PubMed,	RCTs Krebspatienten (Mamma-Karzinom, Prostata-	Tai Chi Chuan, Tai Chi Chih, Qigong/Tai Chi Easy, Eight-Form Yang Style Tai Chi + Qigong, Medical Qigong,	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue	**Während Chemo-/ Radiotherapie:** 1. Fatigue → Tai Chi + UC versus UC: Post Intervention: 4 RCTs (direkte Evidenz), I^2=51%, SMD=-0.23	Keine Angaben zu UEs	**Primär-studien:** Nicht berichtet **Review:**	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 3 PB: 0 DB: 1 AB: 4	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med.* Ref.ID: 1032 [1] Eingeschlossene Primärstudien: Campo (2013), Campo (2014), Chen (2013), Larkey (2014), Loh (2014), McQuade (2016), Oh (2008), Oh (2010), Sprod (2012), Zhang (2016)	CENTRAL Trials Einschluss-kriterien: RCTs, Krebs-patienten Anzahl RCTs: 245 (4 zu Tai Chi, 2 zu Tai Chi/Qigong, 4 zu Qigong) Patienten: N=700	Karzinom, Lungen-Karzinom und Stichproben mit gemischten Karzinomes), während und nach Abschluss der Chemo-/Radio-therapie Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht angegeben) Länder: USA, China, Kuala-Lumpur, Australien	Eight-Form Easy Tai Chi + UC Länge der Interventionen: 4-12 Wochen Kontrollgruppen: UC, Ausdauer-training, Kraft-training, Entspannung, Meditation, CBT, Tai Chi, Tanz-therapie, Musiktherapie, Massage, Healing Touch		[-0.99/0.54] (p≥0.05) → Tai Chi + UC versus UC: Post Intervention (Ausschluss kleiner Studien): 2 RCTs (direkte Evidenz), I^2=82%, SMD=-0.15 [-1.35/1.04] (p≥0.05) **Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie:** 1. Fatigue → Tai Chi + UC versus UC: Post Intervention: 5 RCTs (direkte Evidenz) + 1 RCT (indirekte Evidenz), I^2=12%, SMD=-0.45 [-0.84/-0.06] (p<0.05) → Tai Chi + UC versus UC: Post Intervention (Ausschluss kleiner Studien): 4 RCTs (direkte Evidenz), I^2=51%, SMD=-0.39 [-0.83/0.05] (p≥0.05) Allen indirekten Metaanalysen fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen		Nicht berichtet Laut Angaben kein COI	RB/OB: keine Angaben **Review:** AMSTAR: 8 Signifikante Heterogenität in fast allen Metaanalysen Sensitivitäts-analysen/ Publikations-bias: Effekte nicht robust gegenüber Verzerrungen durch kleine Studien (unter 25 Patienten pro Gruppe), kleinere Studien zeigen größere Effekte	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Tai Chi und den aktiven Kontrollgruppen. SUCRA: im Vergleich zu anderen aktiven Kontroll-gruppen rankt Tai Chi während Chemo-/Radio-therapie Therapie auf Platz 11/12 (gesamtes Sample) bzw. 9/11 (Aus-schluss kleiner Studien) und nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie auf Platz 6/11 (gesamtes Sample) bzw. 4/10 (Aus-schluss kleiner Studien)				
Hilfiker (2018): Ziel der Studie war es, die Auswirkungen verschiedener Arten von Bewegung und anderer nicht-pharmazeutischer Interventionen auf die krebsbedingte Müdigkeit (CRF) bei Patienten während und nach der Krebsbehandlung zu untersuchen. Verschiedene Datenbanken wurden systematisch nach Literatur untersucht. Studien zu verschiedenen Arten von Bewegung oder anderer nicht-pharmazeutischer Interventionen zur Reduzierung der CNI bei verschiedenen Krebsarten während oder nach der Behandlung wurden eingeschlossen. Es wurden 245 Studien eingeschlossen. Davon untersuchten 4 Studien Tai Chi, 2 Tai Chi/Qigong und 4 Qigong. Verschiedene Tai Chi/Qigong-Programme (Tai Chi Chuan, Tai Chi Chih, Qigong/Tai Chi Easy, Eight-Form Yang Style Tai Chi + Qigong, Medical Qigong, Eight-Form Easy Tai Chi) wurden mit verschiedenen aktiven Kontrollgruppen (Ausdauertraining, Krafttraining, Entspannung, Meditation, CBT, Tai Chi, Tanztherapie, Musiktherapie, Massage, Healing Touch) oder Standardversorgung verglichen. Die Interventionsdauer betrug 4-12 Wochen. Tai-Chi und Qigong zeigten alle kleine bis moderate Effektgrößen. In Bezug auf Müdigkeit fanden 6 Studien eine bedeutsame Verbesserung der Müdigkeit in der Tai Chi-Gruppe im Vergleich zur Standardversorgung. Nach dem Ausschluss kleinerer Studien wurde dieser Effekt nicht mehr gefunden. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Tai Chi und den aktiven Kontrollgruppen gefunden. Weitere Studien mit größeren Stichproben und einem einheitlichen Studiendesign sind erforderlich.									
Wayne (2018): Tai Chi and Qigong for cancer-related	MA	RCTs	Tai Chi, Qigong und Tai Chi + Qigong	**Endpunkte:** 1. Fatigue	**Während/nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie:**	4 RCTs berichten keine UEs	**Primär-studien:**	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
symptoms and quality of life: a systematic review and meta-analysis. ***J Cancer Surviv.*** **Ref.ID: 1033 [2]** Eingeschlossene Primärstudien: Campo (2013), Campo (2014), Chen (2013), Chuang (2017), Larkey (2015 & 2016), Loh (2014), McQuade (2016), Mustian (2008), Natma (2015), Oh (2008), Oh (2010), Robins (2013), Zhang (2016), Vanderbyl (2017)	Suchzeitraum: bis Januar 2017 Datenbanken: PubMed, CINAHL, Web of Science, Embase Einschluss-kriterien: RCTs, Krebs-patienten Anzahl RCTs: 14 (15 Publika-tionen) Patienten: N=1283	Patienten mit Mamma-Karzinom, Ovarial-Karzinom, Kolorektal-Karzinom, Prostata-Karzinom, Lungen-Karzinom, Lymphom und Stichproben mit gemischten Karzinomes), während und nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie Geschlecht: 75% weiblich Alter: Mittel-werte: 46-72 Länder: USA, Thailand, China, Australien, Malaysia, Taiwan, Kanada	+ UC Länge der Interventionen: 3-12 Wochen Kontrollgruppen: UC/Warteliste, Edukation, konventionelle Bewegungs-interventionen, Sham-Qigong	2. Schlafqualität 3. Depressivität 4. Schmerz 5. Lebens-qualität (global + tumorspezi-fisch) 6. Sicherheit	<u>1. Fatigue</u> → Tai Chi/Qigong + UC versus UC: Post Intervention: 8 RCTs, N/I^2 nicht berichtet, SMD=-0.75 [-1.35/-0.14] (p<0.05) → Tai Chi/Qigong versus aktive Kontrollinterven-tionen: Post Intervention: 4 RCTs, SMD=-0.48 [-0.98/-0.14] (p<0.05) <u>2. Schlafqualität</u> → Tai Chi/Qigong + UC versus UC: Post Intervention: 4 RCTs, N/I^2 nicht berichtet, SMD=-0.84 [-2.13/0.44] (p≥0.05) → Tai Chi/Qigong versus aktive Kontrollinterven-tionen: Post Intervention: 3 RCTs, N/I^2 nicht berichtet, SMD=-0.45 [-0.87/-0.03] (p<0.05) <u>3. Depressivität</u> → Tai Chi/Qigong + UC versus UC: Post Intervention:	durch Tai Chi/Qigong 10 RCTs machen keine Angaben zu UEs/SUEs	Nicht berichtet **Review:** National Center for Compleme ntary and Integrative Health (USA) + Osher Center for integrative Medicine (USA) + Korea Institute for Oriental Medicine + National Research Foundation of Korea's Ministry of Education +	SB: 1 PB: 2 DB: 3 AB: 7 RB: 9 OB: 14 **Review:** AMSTAR: 6 Heterogenität nicht berichtet Keine Sensitivitäts-analysen durchgeführt Publikations-bias: kann nicht ausge-schlossen werden	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					4 RCTs, N/I² nicht berichtet, SMD=-0.32 [-0.54/-0.09] (p<0.05) → Tai Chi/Qigong versus aktive Kontrollinterven-tionen: Post Intervention: 4 RCTs, N/I² nicht berichtet, SMD=-0.22 [-0.47/0.02] (p≥0.05) <u>4. Schmerz</u> → Tai Chi/Qigong + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N/I² nicht berichtet, SMD=-1.39 [-3.64/0.87] (p≥0.05) → Tai Chi/Qigong versus aktive Kontrollinterven-tionen: Post Intervention: 2 RCTs, N/I² nicht berichtet, SMD=-0.33 [-0.85/0.19] (p≥0.05) <u>5. Lebensqualität (global + tumorspezifisch)</u> → Tai Chi/Qigong + UC versus UC: Post Intervention: 7 RCTs, N/I² nicht berichtet, SMD=0.73		Canadian Cancer Society Laut Angaben keine COI		

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					[0.23/1.23] (p<0.05) → Tai Chi/Qigong versus aktive Kontrollinterven-tionen: Post Intervention: 6 RCTs, N/I² nicht berichtet, SMD=0.23 [-0.03/0.49] (p≥0.05)				

Wayne (2018): Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von Mind-Body-Übungen mit Tai Chi und Qigong (TCQ) auf Symptome und Lebensqualität (QOL) bei Krebsüberlebenden zusammenzufassen und kritisch zu bewerten. Eine systematische Suche in vier elektronischen Datenbanken zielte auf klinische Studien ab, in denen die TCQ auf Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen, Schmerzen und Lebensqualität bei Krebspatienten untersucht wurde. Die Suche ergab 22 Studien, darunter 15 randomisierte kontrollierte Studien, in denen insgesamt 1283 Teilnehmer, 75% Frauen, bewertet wurden. Vergleichsgruppen umfassten aktive Intervention, Standardversorgung oder beides. Die Dauer des TCQ-Trainings lag zwischen 3 und 12 Wochen. Die methodische Verzerrung war in 12 Studien gering und in 3 Studien hoch. TCQ war mit einer bedeutsamen Verbesserung der Müdigkeit, der Schlafstörung, der Depression und der allgemeinen Lebensqualität verbunden. Im Vergleich zu den verschiedenen Gruppen waren die Ergebnisse jedoch teilweise inkonsistent. Um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen und krebs- und symptomspezifische Empfehlungen abzugeben, sind größere und methodisch fundierte Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen und geeigneten Vergleichsgruppen erforderlich.

Einzelstudien

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Irwin (2017): Tai Chi Chih Compared With Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Insomnia in Survivors of Breast	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=90	Mamma Karzinom (Stage nicht angegeben) nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie	Arm A: N=45 Tai Chi Chih 12 Wochen, 1 x wöchentlich, 120 Minuten + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Schlafqualität (PSQI, AISI) **Sekundäre Endpunkte:**	**Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie:** 1. Schlafqualität → Tai Chi versus CBT-I: Post Intervention: keine Unterlegenheit von Tai Chi (p≥0.05)	Arm: Tai Chi SUEs: 0/45 UEs: 0/45 Arm: CBT-I SUEs: 0/45 UEs: 0/45	National Institutes of Health Grants, the Cousins Center	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: low OB: low	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cancer: A Randomized, Partially Blinded, Noninferiority Trial. ***Clin Oncol.*** **Ref.ID: 1030[3]**	Ausgewertet: N=90 Land: USA 2008-2012	Geschlecht: 100 % weiblich Alter: 42-83 Mittelwert: 59.8	Arm B: N=45 Kognitive Verhal-tenstherapie für Insomnie (CBT-I) 12 Wochen, 1 x wöchentlich, 120 Minuten + UC	2. Depressivität (HADS)	2. Depressivität → Tai Chi versus CBT-I: Post Intervention: keine Unterlegenheit von Tai Chi (p≥0.05)		for Psycho-neuro-immuno-logy	Non-inferiority Design	
Irwin (2017): Ziel der Studie war es, Kognitive Verhaltenstherapie bei Schlaflosigkeit (CBT-I) und Tai Chi Chih (TCC), eine Bewegungsmeditation, hinsichtlich der Verbesserung von Schlaflosigkeitssymptomen bei Krebspatienten zu untersuchen. 90 Überlebende von Brustkrebs nach Abschluss der Krebstherapie, die an Schlaflosigkeit litten, nahmen teil. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einem 3 monatigen TCC-Programm oder CBT-I zugeordnet und in den Monaten 2, 3 (Nachbehandlung), 6 und 15 hinsichtlich der Schlafqualität bewertet. Das primäre Ergebnis war das Ansprechen auf die Behandlung von Schlaflosigkeit – d.h. eine deutliche klinische Verbesserung der Symptome-nach 15 Monaten. Sekundäres Ergebnis war Depressivität. Tests der Nichtunterlegenheit zeigten, dass die TCC nach 15 Monaten und nach den Monaten 3 und 6 der CBT-I hinsichtlich der Schlafqualität und der Depressivität nicht unterlegen war. CBT-I und TCC führten zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Schlaflosigkeit. Es wurde festgestellt, dass TCC, eine achtsame Bewegungsmeditation, CBT-I, dem Goldstandard für die Verhaltensbehandlung von Schlaflosigkeit, statistisch nicht unterlegen ist.									
Liu (2017): The efficacy of Guolin-Qigong on the body-mind health of Chinese women with breast cancer: a randomized controlled trial. ***Qual Life Res.*** **Ref.ID: 1031 [4]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=158 Ausgewertet: N=112 Land: China 2012-2013	Mamma Karzinom (Stage 0 bis IIIb) nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie, 31.1% unter antihormoneller Therapie Geschlecht: 100 % weiblich	Arm A: N=79 Gua Lin Qigong 24 Wochen, 2 x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm B: N=79 Stretching	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Depressivität (HADS)	**Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie:** 1. Lebensqualität (tumorspezifisch) → Qigong versus Stretching: Post Intervention: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05) 2. Depressivität	Arm: Qigong SUEs: 0/79 UEs: 4/79 Arm: Stret-ching: keine Anga-ben zu UEs/SUEs	Keine externe Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: high AB: low RB: unclear OB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		Alter: 21-80 Mittelwert: 51.1	24 Wochen, 2 x wöchentlich, 60 Minuten + UC		→ Qigong versus Stretching: Post Intervention: keine signifikanten Gruppen-unterschiede (p≥0.05)				

Liu (2017): Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit einer komplementären chinesischen Behandlungsmethode Guolin-Qigong (GLQG) für Patienten mit Brustkrebs hinsichtlich der Gesundheit von Körper und Geist. 158 Frauen mit Brustkrebs wurden nach dem Zufallsprinzip einer GLQG-Gruppe oder einem Dehnungsprogramm (Kontrollgruppe) zugeteilt. GLQG- und Stretching-Interventionen wurden über 24 Wochen zweimal pro Woche durchgeführt. Das primäre Ergebnis war die Veränderung der Lebensqualität (QoL). Zu den sekundären Zielgrößen gehörten Angstzustände, Depressionen und klinische Indikatoren. Alle Teilnehmer wurden zu vier Zeitpunkten zu Beginn der Studie (T1), nach 12 Wochen der Intervention (T2), unmittelbar nach der 24-wöchigen Intervention (T3) und nach 48 Wochen Follow-up-untersucht (T4). Verbesserungen der Lebensqualität waren in beiden Gruppen festzustellen, aber es gab keinen bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse bei Probanden, die mehr als 4 Mal und 6 Stunden pro Woche übten, waren ähnlich wie bei allen Probanden. Sowohl GLQG als auch körperliche Dehnung sind während der Genesung nach Brustkrebs möglicherweise von Vorteil. Beide Programme brachten Verbesserungen bei Angstzuständen oder Depressionen und der Lebensqualität mit sich. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

2.2.5. Yoga

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cramer (2017): Yoga for improving health-related quality of life,	Cochrane MA Suchzeitraum: bis Januar 2016	RCTs Frauen mit Mamma-	Hatha Yoga, Anusara Yoga, Gitananda Yoga, Integrated Yoga,	**Primäre Endpunkte:** 1. Lebens-qualität	**Während Chemo-/ Radiotherapie:** 1. Lebensqualität (global+tumorspezifisch)	Keine SUEs berichtet	**Primär-studien:** Nicht berichtet	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 13	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. ***Cochrane Database Syst Rev.*** **Ref.ID: 1056 [1]** Eingeschlossene Primärstudien: Banasik (2011), Banerjee (2007), Bernardi (2013), Bower (2012), Carson (2009), Chakrabarty (2015), Chandwani (2010), Chandwani (2014), Cramer (2015), Danhauer (2009), Kiecolt-Glaser (2014), Kovacic (2013), Littman (2012), Loudon (2014), Lötzke (2016), Moadel (2007), Mustian (2013), Pruthi (2012), Raghavendra (2007), Siedentopf (2013),	Datenbanken: Cochrane Breast Cancer Specialised Register, MEDLINE via PubMed, Embase, CENTRAL Trials, IndMED, WHO ICTRP, Clinicaltrials.gov, conference proceedings Einschluss-kriterien: RCTs, Frauen mit Brustkrebs (Stage I bis IV) Anzahl RCTs: 24 Patienten: N=2166	Karzinom (Stage I bis III), lediglich ein RCT mit ebenfalls Stage IV Brustkrebs), während und nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 44–63 Länder: USA, Indien, Deutschland, Brasilien, Slowenien, Australien, Türkei, China, Taiwan	Iyengar Yoga, Restorative Yoga, Sivananda Yoga, Yoga nach Patanjali, Yoga in Daily Life®, Yoga for Cancer Survivors (YOCAS®), Yoga of Awareness + UC 21x komplexe Yogaprogramme, 2x bewegungs-basiertes Yoga, 1x meditations-basiertes Yoga Länge der Interventionen: 2–26 Wochen Median: 8 Kontrollgruppen: UC, Edukation, Konventionelle Bewegungs-intervention	(global+tumor-spezifisch) 2. Depressivität 3. Ängstlichkeit 4. Fatigue 5. Schlaf **Sekundärer Endpunkt:** 6. Sicherheit	→ Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N=155, I^2=72%, SMD=0.09 [-0.53/0.71] (p≥0.05) 30 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=89, SMD=0.03 [-0.38/0.45] (p≥0.05) → Yoga versus Edukation: Post Intervention: 2 RCTs, N=153, I^2=93%, SMD=0.81 [-0.50/2.21] (p≥0.05) → Yoga versus konventionelle Bewegung: Post Intervention: 2 RCTs, N=193, I^2=35%, SMD=-0.08 [-0.43/0.27] (p≥0.05) <u>2. Depressivität</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=215, I^2=0%, SMD=-0.02 [-0.29/0.24] (p≥0.05) → Yoga versus Edukation: Post Intervention: 3 RCTs, N=195, I^2=97%, SMD=-2.94 [-5.27/-0.60]	RCTs berichten UEs nicht systematisch	**Review:** Rut- and Klaus-Bahlsen-Stiftung (Deutsch-land) Laut Angaben kein COI	PB: 1 DB: 5 AB: 15 RB: 18 OB: 18 **Review:** AMSTAR: 10 Signifikante Heterogenität in 6 von 26 Metaanalysen Sensitivitäts-analysen: Effekte robust gegenüber einem bzw. mehreren Risk of Bias-Domänen Publikations-bias: keine Evidenz Höhere SMDs in indischen gegenüber	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Taso (2014), Vadiraja (2009), Vardar Yagli (2015), Wang (2014)					(p=0.014) <u>3. Ängstlichkeit</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=150, I^2=92%, SMD=-1.15 [-2.43/0.13] (p≥0.05) → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention: 3 RCTs, N=195, I^2=0%, SMD=-2.21 [-3.90/-0.52] (p=0.010) <u>4. Fatigue</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 5 RCTs, N=460, I^2=84%, SMD=-0.68 [-1.18/-0.19] (p=0.007) 30 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=89, SMD=0.08[-0.33/0.50] (p≥0.05) → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention: 1 RCT, N=75, SMD=-0.90 [-1.37/-0.42] (p<0.001)			westlichen RCTs	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Yoga versus konventionelle Bewegung: Post Intervention: 2 RCTs, N=193, I^2=67%, SMD=-0.06 [-0.55/0.43] (p≥0.05) <u>5. Schlaf</u> → Yoga versus UC: Post Intervention: 2 RCTs, N=155, I^2=0%, SMD=-0.11 [-0.43/0.20] (p≥0,05) → Yoga versus Edukation: Post Intervention: 1 RCT, N=88, SMD=-0.43 [-0.85/-0.01] (p=0.046) **Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (global+tumorspezifisch)</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 5 RCTs, N=290, I^2=3%, SMD=0.36 [0.11/0.60] (p=0.004) 48 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=57, SMD=0.20 [-0.32/0.72]				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(p≥0.05) → Yoga versus konventionelle Bewegung: Post Intervention: 1 RCT, N=40, SMD=0.18 [-0.44/0.80] (p≥0.05) 2. Depressivität → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 3 RCTs, N=253, I^2=8%, SMD=-0.21 [-0.49/0.06] (p≥0.05) → Yoga versus Edukation: Post Intervention: 1 RCT, N=31, SMD=-0.59 [-1.31/0.13] (p≥0.05) 3. Ängstlichkeit → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 1 RCT, N=40, SMD=0.11 [-0.51/0.73] (p≥0.05) 4. Fatigue → Yoga + UC versus UC: Post Intervention:				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					4 RCTs, N=267, I^2=0%, SMD=-0.40 [-0.64/-0.15] (p=0.001) 48 Wochen-Follow-up: 1 RCT, N=57, SMD=-0.23 [-0.75/0.29] (p≥0.05) → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention: 1 RCT, N=31, SMD=-0.93[-1.67/-0.18] (p=0.015) → Yoga versus konven-tionelle Bewegung: Post Intervention: 1 RCT, N=40, SMD=-0.63 [-1.26/0.01] (p≥0.05) 5. Schlaf → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: 4 RCTs, N=502, I^2=0%, SMD=-0.29 [-0.46/-0.11] (p=0.002) → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention: 1 RCT, N=31, SMD=0.15 [-0.55/0.86] (p≥0.05)				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cramer (2017): Ziel der Studie war es, die Wirkung von Yoga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die psychische Gesundheit und die krebsbedingten Symptome bei Frauen mit Brustkrebsdiagnose, die eine aktive Behandlung erhalten oder die Behandlung abgeschlossen haben, zu untersuchen. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden insgesamt 24 Studien mit 2166 Teilnehmern eingeschlossen, wenn sie (1) Yoga-Interventionen mit keiner Therapie oder einer anderen aktiven Therapie bei Frauen mit der Diagnose eines nicht metastasierten oder metastasierten Brustkrebses verglichen und (2) mindestens eine der primären bewerteten Ergebnisse die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Depressionen, Angstzuständen, Müdigkeit oder Schlafstörungen untersucht wurden. Yoga schien Depressionen oder Angstzustände nicht zu reduzieren und hatte mittelfristig keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Müdigkeit. Die Forscher berichteten über keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Vier Studien, in denen Yoga mit psychosozialen / pädagogischen Interventionen verglichen wurde, lieferten mäßig gute Beweise dafür, dass Yoga Depressionen, Angst und Müdigkeit kurzfristig reduzieren kann. Daten von geringer Qualität zeigten keine kurzfristigen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Schlafstörungen In keiner Studie wurden ausreichend sicherheitsrelevante Daten angegeben. Drei Studien, in denen Yoga mit körperlicher Betätigung verglichen wurde, ergaben Ergebnisse von geringer Qualität, die keine kurzfristigen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Müdigkeit zeigten. Evidenz von mäßiger Qualität unterstützt die Empfehlung von Yoga als unterstützende Maßnahme zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verringerung von Müdigkeit und Schlafstörungen im Vergleich zu keiner Therapie, sowie zur Verringerung von Depressionen, Angstzuständen und Müdigkeit im Vergleich mit psychosozialen / pädagogischen Interventionen. Evidenz von sehr geringer Qualität deutet darauf hin, dass Yoga genauso effektiv sein kann wie andere Übungsinterventionen und als Alternative zu anderen Übungsprogrammen verwendet werden kann.									
Hilfiker (2018): 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.*** **Ref.ID: 1032 [3]**	Netzwerk-MA Suchzeitraum: bis Januar 2017 Datenbanken: PubMed, CENTRAL Trials Einschluss-kriterien: RCTs, Krebs-patienten Anzahl RCTs: 245 (25 zu Yoga)	RCTs Krebspatienten (Mamma-Karzinom, Lymphdrüsen-Karzinom, Kolorektal-Karzinom und Stichproben mit gemischten Karzinomes), während und nach adjuvanter Therapie	Hatha Yoga, Iyengar Yoga, Yoga of Awareness, Tibetan yoga, Restorative Yoga, Vini Yoga, Satyananda Yoga, Yoga for Cancer Survivors (YOCAS®), Anusara Yoga, Integrated Yoga, + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue	**Während Chemo-/ Radiotherapie:** 1. Fatigue → Yoga (direkte Evidenz: 9 RCTs + indirekte Evidenz: 2 RCTs) + UC versus UC (93 RCTs): Post Intervention: I^2=78%, SMD=-0.51 [-1.01/-0.00] (p<0.050) → Yoga (direkte Evidenz: 6 RCTs + indirekte Evidenz: 1 RCT) + UC versus UC (64 RCTs): Post Intervention (Ausschluss kleiner Studien):	Keine Angaben zu UEs	**Primär-studien:** Nicht berichtet **Review:** Nicht berichtet Laut Angaben kein COI	**Primärstudien:** RCTs mit low Risk of Bias SB: 12 PB: 0 DB: 3 AB: 13 RB: keine Angaben OB: keine Angaben **Review:** AMSTAR: 8	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Eingeschlossene Primärstudien: Banasik (2011), Bower (2012), Carson (2009), Chakrabarty (2014), Chandwani (2010), Chandwani (2014), Cohen (2004), Cramer (2015), Cramer (2016), Culos-Reed (2006), Danhauer (2009), Dhruva (2012), Kiecolt-Glaser (2014), Littman (2012), Loudon (2014), Lötzke (2016), Moadel (2007), Pruthi (2012), Sohl (2016), Sprod (2015), Stan (2016), Taso (2014), Vadiraja (2009), Vardar Yagli (2015), Wang (2014)	Patienten: N=1651	Geschlecht: weiblich und männlich (% nicht berichtet) Länder: Türkei, China, Indien, Taiwan, USA, Australien, Deutschland, Kanada	23x komplexes Yogaprogramm, 2x atem-basiertes Yoga 1x meditations-basiertes Yoga Länge der Interventionen: 4-24 Wochen Kontrollgruppen: UC, Ausdauer-training, Kraft-training, Entspannung, Meditation, CBT, Tai Chi, Tanz-therapie, Musiktherapie, Massage, Healing Touch		I^2=97%, SMD=-0.71 [-1.35/-0.08] (p<0.050) **Nach Abschluss der Chemo-/Radiotherapie:** 1. Fatigue → Yoga (direkte Evidenz: 14 RCTs + indirekte Evidenz: 2 RCTs) + UC versus UC (123 RCTs): Post Intervention: I^2=84%, SMD=-0.68 [-0.93/-0.43] (p<0.050) → Yoga (direkte Evidenz: 6 RCTs + indirekte Evidenz: 0 RCTs) + UC versus UC (81 RCTs): Post Intervention (Ausschluss kleiner Studien): I^2=94%, SMD=-0.74 [-1.10/-0.38] (p<0.050) → Yoga versus Ausdauer-training: Post Interven-tion: indirekte Evidenz: 42 RCTs, I^2=nicht berichtet, SMD=-0.35 [-0.65/-0.05] (p<0.050)			Signifikante Heterogenität in allen Meta-analysen Sensitivitäts-analysen/ Publikations-bias: Effekte robust gegen-über Verzer-rungen durch kleine Studien (unter N=25 pro Gruppe), kleine Studien zeigen keine größeren Effekte + SMDs vergleich-bar mit denen von Cramer (2017) [1] SUCRA: im Ver-gleich zu allen aktiven Kontroll-gruppen rankt Yoga während	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					→ Yoga versus Ausdauer-training: Post Interven-tion (Ausschluss kleiner Studien): indirekte Evidenz: 24 RCTs, I^2=nicht berichtet, SMD=-0.44 [-0.85/-0.02] (p<0.050) Allen weiteren indirekten Metaanalysen fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Yoga und anderen aktiven Kontrollgruppen.			Chemo-/Radio-therapie auf Platz 7/12 (gesamtes Sample) bzw. 4/11 (Aus-schluss kleiner Studien) und nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie jeweils auf Platz 1/11 (gesamtes Sample + Aus-schluss kleiner Studien)	

Hilfiker (2018): Ziel der Studies war, die Auswirkungen verschiedener Arten von Bewegung und anderer nicht-pharmazeutischer Interventionen auf die krebsbedingte Müdigkeit (CRF) bei Patienten während und nach der Krebsbehandlung zu untersuchen. Nach einer systematischen Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken wurden 245 Studien eingeschlossen, wovon 25 Yoga untersuchten. Die yoga-Gruppen erhielten über einen Zeitraum von 4-24 Wochen verschiedene Yoga-Interventionen und Programme. Die Kontrollgruppen erhielten Standardversorgung, Ausdauertraining, Krafttraining, Entspannung, Meditation, CBT, Tai Chi, Tanztherapie, Musiktherapie, Massage oder Healing Touch. Im Vergleich zu Standardbehandlung zeigte sich Yoga während der Krebsbehandlung in Bezug auf die Reduktion der Müdigkeit effektiver mit mittelgroßen bis großen Effektstärken. Nach der Krebsbehandlung zeigte Yoga den höchsten Effekt verglichen mit allen anderen Interventionen und zeigte sich ebenfalls effektiver als Standardbehandlung und Ausdauertraining. Im Vergleich zu anderen aktiven Kontrollgruppen wurden keine bedeutsamen Unterschiede gefunden. Im Vergleich zu allen aktiven Kontrollgruppen rankt Yoga während Chemo-/Radiotherapie auf Platz 7/12 bzw. 4/11 (Ausschluss kleiner Studien) und nach Abschluss der Chemo-/ Radiotherapie jeweils auf Platz 1/11 (gesamtes Sample + Ausschluss kleiner Studien).

Einzelstudien

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Anestin (2017): 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.* Ref.ID: 1059 [4]	RCT prospektiv, multizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=82 Ausgewertet: N=81 Land: Kanada 2011-2013	Mamma-Karzinom (Stage I bis III) während Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 50	Arm A: N=52 Bali yoga 8 Wochen, 1x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=30 UC/Warteliste	**Primäre Endpunkte:** 1. Übelkeit (MANE) 2. Erbrechen (MANE)	**Während Chemo-therapie:** <u>1. Übelkeit</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>2. Erbrechen</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Arm A: Yoga SUEs: 0/52 UEs: 0/52 Arm B: UC SUEs: 0/30 UEs: 0/30	Keine externe Finan-zierung Laut Angaben kein COI, aber Letzt-autor ist Begründer des unter-suchten Yogastils	Risk of Bias SB: high PB: high DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high 16/82 Patienten nicht randomi-siert zuge-ordnet, keine Alpha-levelkorrektur für multiple primäre End-punkte, keine apriori Be-rechnung von N	2b

Anestin (2017): Komplementäre und alternative Medizin hat sich als vorteilhaft bei der Reduzierung von durch Chemotherapie verursachter Übelkeit und Erbrechen erwiesen. Es fehlen jedoch schlüssige Ergebnisse, um die Effektivität zu bestätigen. Der Zweck dieser Studie war es zu bestimmen, ob eine standardisierte Yoga-Intervention diese nachteiligen Symptome reduzieren kann. In dieser Studie wurde eine standardisierte Yoga-Intervention mit Standardversorgung verglichen. Geeignete Patienten waren Erwachsene, bei denen Brustkrebs im Stadium I bis III diagnostiziert wurde und die eine Chemotherapie erhielten. Patienten, die der Versuchsgruppe durch Zufallsprinzip zugewiesen wurden, nahmen einmal wöchentlich für 90 Minuten an einem 8-wöchigen Yoga-Programm teil. Es gab keinen bedeutsamen Unterschied zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe bei durch Chemotherapie verursachter Übelkeit und Erbrechen nach 8 Wochen. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Yoga-Programm bei der Behandlung dieser nachteiligen Symptome nicht hilfreicher ist, als eine Standardversorgung. Die methodische Qualität ist jedoch als überwiegend schlecht bis unklar einzustufen, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ben-Josef (2017): 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.*** **Ref.ID: 1060 [5]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=68 Ausgewertet: N=50 Land: USA 2014-2016	Prostata-Karzinom (Stage I bis II) während Radiotherapie Geschlecht: 100% männlich Alter: 53-85 Mittelwert: 67	Arm A: N=22 Eischens yoga 6-9 Wochen, 2x wöchentlich, 75 Minuten + UC Arm B: N=28 UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (BFI) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-G) 3. Erektile Dysfunktion (IIEF) 4. Urologische Symptome (IPSS)	**Während Radio-therapie:** <u>1. Fatigue</u> → Yoga + UC versus UC: 2-9 Wochen-Follow-up: Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion ($p<0.001$) und signifikante Haupt-effekte der Gruppe zu-gunsten Yoga zu Woche 6, 8 und 9 ($p<0.050$) <u>2. Lebensqualität (tumor-spezifisch)</u> → Yoga + UC versus UC: 2-9 Wochen-Follow-up: Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion auf 3/4 FACT-G Skalen ($p<0.050$), signifikanter Haupteffekt der Gruppe zugunsten Yoga auf 1/4 FACT-G Skalen zu Woche 4 und 9 ($p<0.050$) <u>3. Erektile Dysfunktion</u> → Yoga + UC versus UC: 2-9 Wochen-Follow-up:	Arm A: Yoga SUEs: 0/22 UEs: 0/22 Arm B: UC SUEs: 0/28 UEs: 0/28	American Cancer Society (USA) + Cancer Foundation (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: low Signifikante Beselineunter-schiede	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion (p=0.033), signifikanter Haupteffekt der Gruppe zugunsten Yoga zu Woche 4 (p=0.047) 4. Urologische Symptome → Yoga + UC versus UC: 2-9 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
Ben-Josef (2017): Die Studie wurde durchgeführt, um die möglichen therapeutischen Auswirkungen von Yoga auf Müdigkeit, erektile Dysfunktion, Harninkontinenz und die allgemeine Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakrebs zu untersuchen, die sich einer externen Strahlentherapie unterzogen. Die Teilnehmer wurden durch ein Zufallsprinzip in eine Yoga-oder eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Yoga-Gruppe erhielt während der 6- bis 9-wöchigen Strahlentherapie zweimal wöchentlich Eischens Yoga. Die Kontrollgruppe erhielt Standardversorgung. Während der gesamten Behandlung berichteten diejenigen im Yoga-Arm über weniger Müdigkeit als diejenigen im Kontrollarm, wobei die globale Müdigkeit, die Auswirkung der Müdigkeit und die Schwere der Müdigkeit-Subskalen statistisch bedeutsame Wechselwirkungen zeigten. Die Yoga-Gruppe zeigte außerdem weniger sexuelle Dysfunktionen zu Woche 4. Bezüglich der urologischen Symptome zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Lebensqualität-Messungen zeigten gemischte Ergebnisse, wobei Yoga einen bedeutsamen Einfluss auf die emotionalen, physischen und sozialen Werte hatte, jedoch nicht auf die funktionellen Werte. Eine strukturierte Yoga-Intervention von zweimal wöchentlichem Unterricht während der Strahlentherapie war mit einer bedeutsamen Verringerung der vorbestehenden und Strahlentherapie-bedingten Müdigkeit sowie der Harn- und sexuellen Dysfunktion bei Prostatakrebs-Patienten verbunden. Die Studienberichterstattung war jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Bower (2012): Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis II) mit Fatigue, nach	Arm A: N=16 Iyengar yoga	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (FSI)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** 4./5. Stress/Speichel-kortisol	Arm A: Yoga SUEs: 0/16 UEs: 1/16	National Center for Comple-mentary	Risk of Bias SB: low PB: low DB: unclear AB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
controlled trial. *Cancer.* Ref.ID: 1061 [6] + Bower (2014): Yoga reduces inflammatory signaling in fatigued breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychoneuroendo-crinology.* Ref.ID: 1062 [7]	Eingeschlossen: N=31 Ausgewertet: N=31 Land: USA 2007-2010	adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 40-65 Mittelwert: 54	12 Wochen, 2x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=15 Edukation + UC	**Sekundäre Endpunkte:** 2. Depression (BDI-II) 3. Schlaf (PSQI) 4. Stress (PSS) 5. Speichel-kortisol (CS) 6. Kraft/Aus-dauer (STST)	→ Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>6. Kraft/Ausdauer</u> → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Arm B: Education SUEs: 0/15 UEs: 0/15	and Alternative Medicine (USA) Laut Angaben kein COI	RB: unclear OB: low Lediglich N=31 von 72 geplanten Patientinnen eingeschlossen Endpunkte 1-3 bereits in Cramer (2017) [1] einge-schlossen	

Bower (2012): Die Studie untersuchte die Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer Iyengar-Yoga-Intervention für Brustkrebsüberlebende mit anhaltender Müdigkeit nach der Krebsbehandlung. Die Teilnehmer waren Brustkrebsüberlebende, die mindestens 6 Monate vor der Aufnahme eine Krebsbehandlung (außer endokrine Therapie) abgeschlossen hatten, über bedeutsame krebsbedingte Müdigkeit berichteten und keine anderen Erkrankungen hatten, die die Müdigkeitssymptome erklären oder die Yoga-Praxis beeinträchtigen würden. Die Teilnehmer wurden durch Zufallsprinzip einer 12-wöchigen Iyengar-basierten Yoga-Intervention oder einer 12-wöchigen Gesundheits-Edukation (Kontrolle) zugeordnet. Das primäre Ergebnis war eine Änderung der Müdigkeit, gemessen zu Studienbeginn, unmittelbar nach der Behandlung und 3 Monate nach Abschluss der Behandlung. Weitere Ergebnisse waren Veränderungen der Vitalität, depressive Symptome, Schlaf, wahrgenommener Stress und körperliche Leistungsfähigkeit. Der Schweregrad der Müdigkeit nahm von Beginn bis zur Nachbehandlung und über einen Zeitraum von 3 Monaten in der Yoga-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen bedeutsam ab. Darüber hinaus berichtete die Yoga-Gruppe über eine bedeutsame Steigerung der Vitalität im Vergleich zu Kontrollen. Beide Gruppen hatten positive Veränderungen der depressiven Symptome und des wahrgenommenen Stresses zu berichten. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen des Schlafes oder der körperlichen Leistungsfähigkeit beobachtet. Eine gezielte Yoga-Intervention führte somit zu einer bedeutsamen Verbesserung der Müdigkeit und Vitalität bei Brustkrebsüberlebenden mit anhaltenden Müdigkeitssymptomen. Die Studienberichterstattung war teilweise unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Carson (2009): Yoga of Awareness program for	RCT	Mamma-Karzinom (Stage IA bis IIB) nach	Arm A: N=17	**Primärer Endpunkt:**	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Hitzewallungen</u>	Arm A: Yoga SUEs: 0/17 UEs: 0/17	Susan G. Komen Breast	Risk of Bias SB: low PB: unclear	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. ***Support Care Cancer.*** **Ref.ID: 1063 [8]**	prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=37 Ausgewertet: N=34 Land: USA 2005-2006	adjuvanter Therapie, 73% unter endokriner Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 54	Yoga of Awareness, 8 Wochen, 1 x wöchentlich, 120 Minuten + UC Arm B: N=20 UC/Warteliste	1. Hitze-wallungen (NRS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Gelenk-schmerzen (NRS) 3. Fatigue (NRS) 4. Schlaf (NRS)	→ Yoga + UC versus UC: Post Intervention und 20 Wochen-Follow-up: Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion bezüglich Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Hitzewallungen (p<0.010) zugunsten Yoga <u>2. Gelenkschmerzen</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention und 20 Wochen-Follow-up: Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion (p<0.001) zugunsten Yoga <u>4. Schlaf</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion (p=0.007) zugunsten Yoga 20 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Arm B: UC SUEs: 0/20 UEs: 1/20	Cancer Foundation (USA) Keine Angaben zum COI	DB: low AB: low RB: unclear OB: low Keine Analysen der Haupt-effekte der Gruppe berichtet Endpunkt 3 bereits in Cramer (2017) [1] einge-schlossen	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Carson (2009): Überlebende von Brustkrebs haben nur begrenzte Möglichkeiten zur Behandlung von Hitzewallungen und verwandten Symptomen. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer Yoga-Intervention auf die Wechseljahrsbeschwerden in einer Stichprobe von Brustkrebs-Überlebenden im Frühstadium (Stadium IA-IIB) zu untersuchen. 37 krankheitsfreie Frauen mit Hitzewallungen wurden per Zufallsprinzip einem 8-wöchigen Yoga of Awareness-Programm (sanfte Yoga-Posen, Meditation und Atemübungen) oder einer Wartelistenkontrolle zugeordnet. Das primäre Ergebnis waren tägliche Berichte über Hitzewallungen, die zu Studienbeginn, nach der Behandlung und 3 Monate nach der Behandlung über ein interaktives Telefonsystem gesammelt wurden. Bei der Nachbehandlung zeigten Frauen, die das Yoga-Programm erhielten, bedeutsam größere Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollbedingung in Bezug auf Hitzewallungshäufigkeit, Schweregrad und Gesamtwerte sowie in Bezug auf Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, symptombedingte Probleme und Kraft. Nach 3 Monaten zeigten die Patienten ihre Behandlungsgewinne bei Hitzewallungen, Gelenkschmerzen, Müdigkeit, symptombedingten Beschwerden und Vitalität und zeigten zusätzliche bedeutsame Gewinne bei negativer Stimmung, Entspannung und Akzeptanz. Diese Pilotstudie bietet Hinweise für die positiven Auswirkungen eines umfassenden Yoga-Programms gegen Hitzewallungen und andere Wechseljahrsbeschwerden bei Brustkrebsüberlebenden im Frühstadium.									
Chandwani (2014): Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* **Ref.ID: 1064 [9]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=178 Ausgewertet: N=132 Land: USA Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis III) während Radiotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 25-79 Mittelwert: 52	Arm A: N=53 Integrated Yoga 6 Wochen, 1x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm B: N=56 Konventionelle Bewegungs-intervention 6 Wochen, 1 x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm C: N=54	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (global) (SF-36) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Fatigue (BFI) 3. Schlaf (PSQI) 4. Depression (CES-D) 5. Speichel-kortisol (CS)	**Während/nach Radiotherapie:** 5. Speichelkortisol → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-0.52 [-0.90/-0.13] (p=0.008) 10-30 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Yoga versus Beweg-ung: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-0.43 [-0.81/ -0.05] (p=0.023) 10-30 Wochen-Follow-up:	Keine Angaben zu UEs	Keine externe Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low Endpunkte 1-4 bereits in Cramer (2017) [1] einge-schlossen	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			UC/Warteliste		Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				
Chandwani (2014): Ziel der Studie war es, die Wirkung von Yoga auf die Lebensqualität während der Strahlentherapie bei Frauen mit Brustkrebs zu untersuchen. Patienten mit Brustkrebs im Stadium 0 bis III wurden vor Beginn der Strahlentherapie rekrutiert und durch Zufallsprinzip einer von drei Gruppen zugeordnet: einer Yoga-Gruppe, welche 6 Wochen lang dreimal pro Woche Yoga (YG) erhielt, einer konventionellen Bewegungsintervention (Stretching; ST) in gleicher Intensität oder einer Warteliste-Gruppe (WL). Selbstberichtsmessungen der Lebensqualität, Müdigkeit, Depression und Schlafqualität sowie fünf Speichelproben pro Tag an drei aufeinanderfolgenden Tagen wurden zu Studienbeginn und am Ende der Behandlung, sowie 1, 3 und 6 Monate später durchgeführt. Die Yoga-Gruppe hatte 1 und 3 Monate nach Strahlentherapie einen bedeutsam größeren Anstieg der Werte der körperlichen Komponenten im Vergleich zur Warteliste-Gruppe. Nach 1, 3 und 6 Monaten berichtete die Yoga-Gruppe im Vergleich zur Stretching-Gruppe und Warteliste-Gruppe einen stärkeren Anstieg der körperlichen Funktionsfähigkeit. Am Ende der Strahlentherapie berichteten die YG- und ST-Gruppen auch über eine Verringerung der Ermüdung. Es gab keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der psychischen Gesundheit und der Schlafqualität. Die Cortisol-Steigung war für die YG-Gruppe am steilsten im Vergleich zu den ST- und WL-Gruppen am Ende und 1 Monat nach der Strahlentherapie. YG verbesserte die Lebensqualität und die mit Strahlentherapie verbundenen physiologischen Veränderungen über die Vorteile einfacher ST-Übungen hinaus. Die Studienberichterstattung ist jedoch als überwiegend schlecht zu interpretieren, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Chaoul (2018): Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. ***Cancer.*** **Ref.ID: 1065 [10]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=352 Ausgewertet: N=227 Land: USA 2007-2012	Mamma-Karzinom (Stage I bis III) während Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 50	Arm A: N=74 Tibetian Yoga 12 Wochen, 1-2x wöchentlich, 75-90 Minuten + UC Arm B: N=68 Konventionelle Bewegungs-intervention + UC	**Primäre Endpunkte:** 1. Schlaf (PSQI) 2. Fatigue (BFI) **Sekundärer Endpunkt:** 3. Schaf (Aktigraphie)	**Während/nach Chemotherapie:** <u>1. Schlaf</u> → Yoga + UC versus UC und Yoga versus Bewegung: Post Inter-vention und 24-64 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>2. Fatigue</u> → Yoga + UC versus UC und Yoga versus	Arm A: Yoga SUEs: 0/74 UEs: 0/74 Arm B: Bewegung SUEs: 0/68 UEs: 0/68 Arm C: UC SUEs: 0/85 UEs: 0/85	National Cancer Institute (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: unclear AB: high RB: high OB: low	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Arm C: N=85 UC/Warteliste		Bewegung: Post Inter-vention und 24-64 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>3. Aktigraphie</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention und 24-64 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Yoga versus Bewe-gung: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga für SE: SMD=0.53 (p=0.02) und WASO: SMD=-0.96 (p=0.0003) Keine signifikanten Gruppenunterschiede für OL und TST (p≥0.05) 24-64 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Chaoul (2018): Die aktuelle Studie untersuchte die Auswirkungen eines tibetischen Yoga-Programms (TYP) im Vergleich zu einem Stretching-Programm (STP) und der Standardversorgung (UC) auf Schlaf und Müdigkeit bei Frauen mit Brustkrebs, die sich einer Chemotherapie unterzogen. Frauen mit Brustkrebs im Stadium I bis III, die sich einer

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Chemotherapie unterzogen, wurden per Zufallsprinzip in die Gruppen TYP (74 Frauen), STP (68 Frauen) oder UC (85 Frauen) eingeteilt. Die Teilnehmer der TYP- und STP-Gruppen nahmen an 4 Sitzungen während der Chemotherapie teil, gefolgt von 3 Auffrischungssitzungen in den folgenden 6 Monaten, und wurden ermutigt, zu Hause zu üben. Selbstberichtsmessungen von Schlafqualität, Müdigkeit und Aktigraphie (Verfahren zur Untersuchung des Schlaf-Wach-Rhythmus) wurden zu Studienbeginn, 1 Woche nach der Behandlung und 3, 6 und 12 Monate nach der Behandlung erhoben. Es wurden keine Gruppenunterschiede in Bezug auf Gesamtschlafstörungen oder Müdigkeit im Laufe der Zeit festgestellt. Patienten in der TYP-Gruppe berichteten jedoch 1 Woche nach der Behandlung über weniger tägliche Störungen im Vergleich zu Patienten in der STP und UC-Gruppen. Gruppenunterschiede zu den anderen Zeitpunkten wurden für TYP gegenüber STP beibehalten. Aktigraphiedaten ergaben, dass Patienten in der STP-Gruppe 1 Woche nach der Behandlung nach Beginn des Schlafes mehr Minuten wach waren als Patienten im TYP und UC Gruppen. Patienten in der TYP-Gruppe, die während der Nachuntersuchung mindestens zweimal pro Woche praktizierten, berichteten 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung über bessere Ergebnisse hinsichtlich der Schlafqualität und der Aktigraphie im Vergleich zu Patienten die dies nicht taten und bessere Ergebnisse im Vergleich zu denen in der UC-Gruppe. Die Teilnahme an TYP während der Chemotherapie führte zu moderaten kurzfristigen Vorteilen für die Schlafqualität, wobei sich im Laufe der Zeit langfristige Vorteile für diejenigen abzeichneten, die TYP mindestens zweimal pro Woche praktizierten. Die methodische Qualität ist jedoch überwiegend als schlecht bis unklar zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Cramer (2016): A randomized controlled bicenter trial of yoga for patients with colorectal cancer. *Psychooncology.* Ref.ID: 1066 [11]	RCT prospektiv, multizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=54 Ausgewertet: N=54 Land: Deutschland 2012-2013	Kolorektal-Karzinom (Stage I bis III) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 39% weiblich Alter: 40-87 Mittelwert: 68	Arm A: N=27 Hatha yoga 10 Wochen, 1x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=27 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-C) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Fatigue (FACIT-F) 3. Schlaf (PSQI) 4. Ängstlichkeit (HADS) 5. Depressivität (HADS)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (tumor-spezifisch)</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention und 22 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>3. Schlaf</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 22 Wochen-Follow-up:	Arm A: Yoga SUEs: 0/27 UEs: 8/27 Arm B: UC SUEs: 1/27 UEs: 0/27	Keine externe Finan-zierung Keine Angaben zum COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: low OB: low Endpunkt 2 bereits in Hilfiker (2018) [3] einge-schlossen	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-0.60 [-1.15/ -0.06] (p=0.043) 4. Ängstlichkeit → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-0.64 [-1.19/-0.09] (p=0.034) 22 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 5. Depressivität → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-0.59 [-1.13/ -0.04] (p=0,038) 22 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)				

Cramer (2016): Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von Yoga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Darmkrebs zu untersuchen. Patienten mit nicht metastasierendem Darmkrebs wurden durch ein Zufallsprinzip einer 10-wöchigen Yoga-Intervention (90 Minuten einmal wöchentlich) oder einer Kontrollgruppe, welche die

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Standardversorgung erhielt, zugeordnet. Das primäre Ergebnis war die krankheitsspezifische Lebensqualität (funktionelle Bewertung der Krebstherapie) in Woche 10. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten: spirituelles Wohlbefinden, Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen und Angstzustände (Skala für Krankenhausangst und Depressionen); Körperbewusstsein, und Körperwirksamkeitserwartungen. Die Ergebnisse wurden in Woche 10 und Woche 22 nach der zufälligen Einteilung bewertet. 27 Patienten (Durchschnittsalter 68,3 ± 9,7 Jahre) wurden je in die Yoga-Gruppe und Kontrollgruppe eingeteilt. Die Patienten in der Yoga-Gruppe besuchten durchschnittlich 5,3 ± 4,0 Yoga-Kurse. Es wurden keine bedeutsamen Gruppenunterschiede für die Lebensqualität-Gesamtpunktzahl gefunden. Gruppenunterschiede wurden für das emotionale Wohlbefinden in Woche 22 und für Schlafstörungen in Woche 22 gefunden, für Angst in Woche 10 und Depression in Woche 10. In der Yoga-Gruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, während bei einem Patienten in der Kontrollgruppe Lebermetastasen diagnostiziert wurden. Diese Studie ergab keine Auswirkungen von Yoga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Darmkrebs. Angesichts der hohen Ausfallrate an Studienteilnehmern und der geringen Einhaltung der Intervention wie geplant, können aus dieser Studie keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden.									
Cramer (2015): Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors-A randomized controlled trial. ***Cancer.*** **Ref.ID: 1067 [12]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=40 Ausgewertet: N=40 Land: Deutschland 2013-2014	Mamma-Karzinom (Stage I bis III) mit menopausalen Beschwerden, nach adjuvanter Therapie, 90% unter endokriner Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 49	Arm A: N=19 Hatha Yoga 12 Wochen, 1x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=21 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Menopausale Symptome (MRS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B) 3. Fatigue (FACT-F)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Menopausale Symptome</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-0.91 [-1.57/ -0.26] (p=0.004) 26 Wochen-Follow-up: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-0.76 [-1.40/ -0.11] (p=0.023)	Arm A: Yoga SUEs: 0/19 UEs: 6/19 Arm B: UC SUEs: 0/21 UEs: 6/21	Keine externe Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: unclear AB: low RB: low OB: low Endpunkte 2+3 bereits in Cra-mer (2017) [1] und Endpunkt 3 in Hilfiker (2018) [3] ein-geschlossen	1b
Cramer (2015): Überlebende von Brustkrebs haben nur sehr begrenzte Behandlungsmöglichkeiten für Wechseljahrsbeschwerden. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer 12-wöchigen traditionellen Hatha Yoga und Meditation Intervention auf Wechseljahrsbeschwerden bei Brustkrebsüberlebenden zu untersuchen. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer 12-wöchigen Yoga- und Meditationsintervention oder einer Standardversorgung zugeordnet. Das primäre Ergebnis waren die gesamten Wechseljahrsbeschwerden. Zu den sekundären Zielgrößen gehörten menopausale Symptome, Lebensqualität, Müdigkeit, Depression und Angstzustände. Die Ergebnisse wurden in Woche 12 und Woche 24 nach der Randomisierung bewertet. Insgesamt wurden 40 Frauen eingeschlossen. Frauen in der Yoga-Gruppe berichteten in Woche 12 und in Woche									

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
24 über bedeutsam geringere Wechseljahrsbeschwerden im Vergleich zur üblichen Pflegegruppe. In Woche 12 berichtete die Yoga-Gruppe über weniger somatovegetative, psychologische und urogenitale Wechseljahrsbeschwerden. weniger Müdigkeit; und verbesserte Lebensqualität. In Woche 24 blieben alle Effekte mit Ausnahme der psychischen Wechseljahrsbeschwerden bestehen. Die kurzfristigen Auswirkungen auf die Wechseljahrsbeschwerden blieben bedeutsam, wenn nur Frauen analysiert wurden, die Antiöstrogen-Medikamente erhielten. In jeder Gruppe traten sechs geringfügige unerwünschte Ereignisse auf. Yoga in Kombination mit Meditation kann als sichere und wirksame ergänzende Intervention bei Wechseljahrsbeschwerden bei Brustkrebsüberlebenden angesehen werden. Die Auswirkungen scheinen mindestens 3 Monate zu bestehen.									
Culos-Reed (2006): A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psycho-oncology.* Ref.ID: 1068 [13]	Crossover RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=38 Ausgewertet: N=36 Land: Kanada Zeitraum nicht berichtet	85% Mamma-Karzinom (Stage nicht berichtet) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 95% weiblich Alter: Mittelwert: 50	Arm A: N=20 Hatha Yoga 7 Wochen, 1x wöchentlich, 75 Minuten + UC Arm B: N=18 UC/Warteliste	**Endpunkte:** 1. Lebensqualität (global) (EORTC-QLQ-C30 Global Health Skala) 2. Stress (SOSI) 3. Depression (POMS) 4. Kraft/Ausdauer (6MWT)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lebensqualität (global)</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: signifikanter Haupteffekt der Gruppe zugunsten Yoga: SMD=0.85 [0.17/1.54] (p<0.01) <u>2.-4. Stress/Depression/ Kraft/Ausdauer</u> → Yoga + UC versus UC Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	Alberta Heritage Foundation (Kanada) + Canadian Institutes of Health (Kanada) Keine Angaben zum COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high Pilotstudie, keine Definition primärer und sekundärer Endpunkte, keine apriori Berechnung von N	2b
Culos-Reed (2006): Körperliche Aktivität bietet Krebsüberlebenden eine Reihe von physischen und psychischen Vorteilen, darunter die Verringerung der Auswirkungen schädlicher krebsbedingter Symptome und Nebenwirkungen der Behandlung (z. B. Müdigkeit, Übelkeit) sowie die Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens und der Lebensqualität. Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es, die physischen und psychischen Vorteile eines 7-wöchigen Yoga-Programms für Krebsüberlebende zu untersuchen. 38 Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer 7-wöchigen Hatha-Yoga Intervention mit einmal wöchentlich 75 Minuten Yogasessions oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Teilnehmer des Yoga-Programms umfassten hauptsächlich Überlebende von Brustkrebs. Bedeutsame Unterschiede zwischen der Intervention und der Kontrollgruppe nach der Intervention wurden nur bei psychosozialen Variablen (d.h. Globale Lebensqualität, emotionale Funktion und Durchfall) beobachtet. Außerdem gab es auch bedeutsame									

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Verbesserungen sowohl bei den Programmteilnehmern als auch bei den Kontrollen von vor bis nach der Intervention in Bezug auf eine Reihe von Variablen der körperlichen Fitness. Diese ersten Ergebnisse legen nahe, dass Yoga möglicherweise ein erhebliches Potenzial hat und als Option für körperliche Aktivität für Krebsüberlebende weiter untersucht werden sollte. Die methodische Qualität ist jedoch überwiegend unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Derry (2015): Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psycho-oncology.* Ref.ID: 1069 [14]	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=200 Ausgewertet: N=186 Land: USA 2007-2013	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis IIIA) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 51	Arm A: N=90 Hatha Yoga 12 Wochen, 2x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=96 UC/Warteliste	**Sekundärer Endpunkt:** 1. Kognitive Beeinträchtigung (BCPT-SC-CP)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Kognitive Beeinträchtigung</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 26 Wochen-Follow-up: Signifikanter Gruppenunterschied zugunsten Yoga: SMD=-0.45 [-0.74/ -0.16] (p=0.03)	Keine Angaben zu UEs	National Institutes of Health + American Cancer Society (USA) + Ohio State University (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: high OB: low Sekundärana-lyse einer bereits in Cramer (2017) [1] eingeschlossen Studie: Kiecolt-Glaser 2014	1b

Derry (2015): Überlebende von Krebserkrankungen berichten häufig über kognitive Probleme. Darüber hinaus tritt eine Abnahme der körperlichen Aktivität typischerweise im Verlauf der Krebsbehandlung auf. Obwohl körperliche Aktivität die kognitive Funktion in Nichtkrebspopulationen fördert, ist die Evidenz dafür bei Krebsüberlebenden begrenzt. Ziel der Studie war es, die Auswirkungen von Yoga auf kognitive Beschwerden bei Brustkrebspatientinnen nach der Krebsbehandlung zu untersuchen. 200 Überlebende von Brustkrebs im Stadium 0 - IIIA nach der Behandlung wurden nach dem Zufallsprinzip in eine 12-wöchige, zweimal wöchentliche Hatha-Yoga-Intervention oder eine Wartelisten-Kontrollgruppe eingeteilt. Die Teilnehmer gaben mithilfe von Selbstbewertungsfragebögen kognitive Beschwerden zu Studienbeginn, unmittelbar nach der Intervention und bei 3-monatiger Nachbeobachtung an. Die kognitiven Beschwerden unterschieden sich unmittelbar nach der Intervention nicht bedeutsam zwischen den Gruppen. Bei der 3-monatigen Nachuntersuchung lagen die kognitiven Probleme der Yoga-Teilnehmer bedeutsam unter den Ergebnissen der Wartelisten-Teilnehmer. Diese Gruppenunterschiede bei kognitiven Beschwerden blieben nach Kontrolle der psychischen Belastung, Müdigkeit und Schlafqualität bestehen. Diejenigen, die Yoga häufiger praktizierten, berichteten nach 3 Monaten über bedeutsam weniger kognitive Probleme als diejenigen, die weniger häufig praktizierten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Yoga die kognitiven Beschwerden von

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Brustkrebsüberlebenden möglicherweise wirksam reduzieren kann und weitere Forschungen zu Interventionen für Körper, Geist und körperliche Aktivität zur Verbesserung krebsbedingter kognitiver Probleme notwendig ist.									
Hughes (2015): Effect of a six-month yoga exercise intervention on fitness outcomes for breast cancer survivors. ***Physiother Theory Pract.*** **Ref.ID: 1070 [15]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 3 Arme Eingeschlossen: N=94 Ausgewertet: N=72 Land: USA Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis IV) nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 56	Arm A: N=20 Hatha Yoga 26 Wochen, 3x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm B: N=26 Konventionelle Bewegungs-intervention 26 Wochen, 3x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm C: N=26 UC	**Sekundärer Endpunkt:** 1. Kraft/Aus-dauer (STST)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Kraft/Ausdauer</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) → Yoga versus Bewe-gung: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Arm A: Yoga SUEs: 0/20 UEs: 0/20 Arm B: Bewegung SUEs: 0/26 UEs: 0/26 Arm C: UC SUEs: 0/26 UEs: 0/26	Susan G. Komen Breast Cancer Foundation (USA) + ThriveWell Cancer Foundation (USA) + START Center for Cancer Care (USA) + National Cancer Institute (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low	2b

Hughes (2015): Yoga-basierte Übungen haben sich für Praktizierende, einschließlich Krebsüberlebender, als vorteilhaft erwiesen. Diese Studie berichtet über die Wirkung von Yoga auf die körperliche Fitness von 20 Brustkrebsüberlebenden, die an einem sechsmonatigen Yoga-basierten Trainingsprogramm (YE) teilgenommen haben. 94

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Brustkrebspatientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip einem 6-monatigen Hatha-Yoga Programm (YE) mit dreimal wöchentlichen Yogastunden von 60 Minuten, einer konventionellen Bewegungsintervention (CE) in gleichem Umfang oder einer Kontrollgruppe (C) verglichen, welche ihre eigenen Übungen auswählten. Die Fitnessmessungen vor und nach der Intervention umfassten Messungen der Kraft, Ausdauer und Flexibilität. In der Yoga-Gruppe wurden bedeutsame Verbesserungen hinsichtlich der folgenden Werte gefunden: verringerter Körperfettanteil, erhöhte Beinkraftwiederholungen von Sitzen zu Stehen, Vorwärtsreichweite und sagittaler Bewegungsbereich des rechten Arms. Yoga-Teilnehmer übertrafen C-Teilnehmer bedeutsam in Bezug auf die „Vorwärtsreichweite“. Allgemein wurden keine Gruppenunterschiede in Bezug auf Kraft und Ausdauer gefunden. Die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Janelsins (2016): YOCAS® Yoga Reduces Self-reported Memory Difficulty in Cancer Survivors in a Nationwide Randomized Clinical Trial: Investigating Relationships Between Memory and Sleep. ***Integr Cancer Ther.*** **Ref.ID: 1071 [16]** + **Mustian (2013): Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors.** ***J Clin Oncol.***	RCT prospektiv, multizentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=410 Ausgewertet: N=328 Land: USA 2006-2009	77% Mamma-Karzinom (Stage 0 bis IV) nach adjuvanter Therapie, 53% unter endokriner Therapie, weitere Karzinoms: Hämatologisch, Gynäkologisch, Gastrointestinal, Lunge, Kopf/Hals, Urogenital Geschlecht: 96% weiblich Alter: 26-72 Mittelwert: 64	Arm A: N=168 YOCAS® Hatha + Restorative Yoga 4 Wochen, 2 x wöchentlich, 75 Minuten + UC Arm B: N=160 UC	**Sekundäre Endpunkte:** 1. Kognitive Beeinträchtigung (MDASI) 2. Schlaf (Aktigraphie)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Kognitive Beeinträchtigung</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikanter Gruppenunterschied zugunsten Yoga: SMD=-0.24 [-0.46/-0.03] (p<0.05) <u>2. Aktigraphie</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten Yoga für SE und WASO (p<0.05) Keine signifikanten Gruppenunterschiede für OL (p≥0.05)	SUEs: 1/410 (keine Angaben in welcher Gruppe der SUE aufgetreten ist)	National Institutes of Health (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low RB: high OB: low Sekundäranalysen einer bereits in Cramer (2017) [1] eingeschlossen Studie: Mustian (2013)	1b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 1076 [17]									
Janelsins (2016): In einer zuvor durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass YOCAS © ® Yoga - ein Programm, das aus Atemübungen, Körperhaltungen und Meditation besteht - die Schlafqualität bei Krebsüberlebenden möglicherweise bedeutsam verbessern kann. Diese Studie untersuchte die Auswirkungen von YOCAS © ® auf das Gedächtnis und untersuchte Beziehungen zwischen Gedächtnis und Schlaf. 328 Teilnehmer (überwiegend Brustkrebspatientinnen) wurden per Zufallsprinzip dem 4-wöchigen Hatha und restorativen Yoga Programm oder einer Kontrollgruppe zugeteilt, welche Standardversorgung (SC) erhielt. Gemessen wurde die kognitive Beeinträchtigung, sowie die Schlafqualität. YOCAS © ® reduzierte die Gedächtnisschwierigkeiten nach der Intervention im Vergleich zu SC bedeutsam. Die Schlafqualität zu Beginn der Intervention beeinflusste dabei die Auswirkungen auf die Gedächtnisschwierigkeiten nach der Intervention bei YOCAS © ® im Vergleich zu SC. Änderungen der Schlafqualität standen im Zusammenhang mit verringerten Gedächtnisschwierigkeiten bei YOCAS © ® im Vergleich zu SC. Änderungen der Gedächtnisschwierigkeiten standen jedoch nicht im Zusammenhang mit einer bedeutsamen Verbesserung der Schlafqualität bei YOCAS © ® im Vergleich zu SC. YOCAS © ® Yoga hat möglicherweise einen positiven Effekt auf die von Patienten berichteten Gedächtnisschwierigkeiten bei Krebsüberlebenden.									
Kovacic (2011): Impact of relaxation training according to Yoga in Daily Life system on self-esteem after breast cancer surgery. *J Altern Complement Med.* **Ref.ID: 1072 [18]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=32 Ausgewertet: N=32 Land: Slowenien Zeitraum nicht berichtet	Mamma-Karzinom (Stage I bis II) während adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: über 40	Arm A: N=16 Yoga in Daily Life® 1 Woche, 7 x wöchentlich, 45 Minuten + konventionelle Physiotherapie + UC Arm B: N=16 konventionelle Physiotherapie + UC	**Sekundärer Endpunkt:** 1. Stress (PSS)	**Während Chemo-/ Radiotherapie:** 1. Stress → Yoga + Physiotherapie versus Physiotherapie: 5 Wochen-Follow-up: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-3.49 [-4.63/-2.34] (p<0.001)	Keine Angaben zu UEs	Keine externe Finan-zierung Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: high DB: low AB: unclear RB: high OB: high Pilotstudie, keine Definition primärer und sekundärer Endpunkte, keine apriori Be-rechnung von N Sekundärana-lyse einer be-reits in Cramer	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								(2017) [1] ein-geschlossen Studie: Kovacic (2013)	
Kovacic (2011): Ziel dieser Studie war es, Informationen über die unmittelbaren und kurzfristigen Auswirkungen des Entspannungstrainings nach dem Yoga In Daily Life (®) -System auf das Selbstwertgefühl und Stress von Brustkrebspatientinnen zu sammeln. 32 Brustkrebspatientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip dem Yoga-Programm oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Beide Gruppen erhielten 1 Woche lang die gleiche konventionelle Physiotherapie, während die Versuchsgruppe zusätzlich täglich über eine Woche ein Gruppenentspannungstraining nach dem Yoga in Daily Life (®) -System erhielt. Bei der Entlassung wurden der Versuchsgruppe Audiokassettenaufzeichnungen mit ähnlichen Anweisungen für das Entspannungstraining ausgestellt, die für weitere 3 Wochen einzeln zu Hause geübt werden sollten. Standardisierte Fragebögen zur Bestimmung des Selbstwertgefühls und Stresslevels wurden den Teilnehmern zu Studienbeginn, nach der Intervention1 Woche und 4 Wochen danach ausgeteilt. Es ergaben sich statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe bei allen Messungen des Selbstwertgefühls während des Untersuchungszeitraums. Außerdem wurden 4 Wochen nach der Intervention bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Stresslevels gefunden. Die methodische Qualität der Studie, sowie die Studienberichterstattung sind jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Lanctôt (2016): 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.***	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=101 Ausgewertet: N=92 Land: Kanada 2007-2009	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis II) während Chemotherapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 51	Arm A: N=54 Bali Yoga 8 Wochen, 1 x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=38 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Depression (BDI-II) 2. Ängstlichkeit (STAI)	**Während Chemo-therapie:** <u>1. Depression</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion (p=0.005), Verschlech-terung in UC-Gruppe (p=0.007), keine Verschlechterung in Yoga-Gruppe (p≥0.05) <u>2. Ängstlichkeit</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention:	Arm A: Yoga SUEs: 0/54 UEs: 0/45 Arm B: UC Keine Angaben zu UEs/SUEs	Quebec Breast Cancer Foundation (Kanada) + Foundation Mireille-Lanctôt (Kanada) + Centre de liaison sur l'interven-tion et la prevention	Risk of Bias SB: low PB: high DB: high AB: low RB: unclear OB: low Keine Alpha-levelkorrektur für multiple primäre End-punkte, keine apriori Berechnung von N	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 1073 [19]					Keine Zeit-Gruppen-Interaktion (p≥0.05)		psycho-sociales (Kanada) Laut Angaben kein COI		
Lanctôt (2016): Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer Yoga-Intervention auf die Verringerung von Depressionen und Angstsymptomen bei Brustkrebs-Patienten zu untersuchen. Eine standardisierte Yoga-Intervention über 8 Wochen, mit einmal wöchentlichen Yoga-Einheiten über 90 Minuten (Bali Yoga Programm) wurde mit der Standardversorgung verglichen. Frauen, bei denen im Stadium I-III Brustkrebs diagnostiziert wurde und die eine Chemotherapie erhielten wurden nach dem Zufallsprinzip in eine der beiden Gruppen eingeteilt. Das Bali Yoga Programm für Brustkrebspatientinnen (BYP-BC) bestand aus 23 sanften Hatha Asanas (Posen), 2 Prayanamas (Atemtechniken), Shavasanas (Entspannungshaltung) und psychoedukativen Themen. Die Teilnehmer erhielten eine DVD für das Heimtraining mit 20- und 40-minütigen Sitzungen. Insgesamt 101 Teilnehmer nahmen teil. Die Analysen zeigten, dass die Depressionssymptome in der Kontrollgruppe zunahmen, während in der BYP-BC-Gruppe keine Veränderung berichtet wurde. Hinsichtlich der Angstsymptome zeigten sich keine Unterschiede im Verlauf der Intervention. Die BYP-BC-Intervention ist möglicherweise ein nützliches Mittel zur Verringerung und Verhinderung der Verschlechterung von Depressionssymptomen während der Chemotherapie. Die Studie weist jedoch methodische Mängel auf, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Loudon (2014): Yoga management of breast cancer-related lymphoe-dema: a randomised controlled pilot-trial. ***BMC Complement Altern Med.*** **Ref.ID: 1075[20]** + **Loudon (2016): The effects of yoga on shoulder and**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=28 Ausgewertet: N=23 Land: Australien 2011	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis III) mit Lymphödem, nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 34-80 Mittelwert: 58	Arm A: N=11 Satyananda Yoga 8 Wochen, 1 x wöchentlich, 90 Minuten + UC Arm B: N=12 UC/Warteliste	**Primärer Endpunkt:** 1. Lymphödem-volumen (Armumfang) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Schmerz (VAS) 3. Fatigue (VAS)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Lymphödemvolumen</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 12 Wochen-Follow-up: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten UC (p<0.05)	Arm A: Yoga SUEs: 1/15 UEs: 4/15 Arm B: UC SUEs: 1/13 UEs: 1/13	Swan Research Institute (Australien) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: high OB: high Pilotstudie, inkorrekte apriori Berech-nung von N, final weniger	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
spinal actions for women with breast cancer-related lymphoedema of the arm: a randomised controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* **Ref.ID: 1074 [21]**				4. Lebensqualität (tumorspezifisch) (LYMQOL) 5. Shoulder ROM (Goniometer)	2. Schmerz → Yoga + UC versus UC: Post Intervention und 12 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 5. Shoulder ROM → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 12 Wochen-Follow-up: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten UC (p<0.05) bei einzelnen ROM-Messungen			Patienten eingeschlossen, teilweise extreme Baseline-unterschiede bei sehr kleinem N Endpunkte 3+4 bereits in Cramer (2017) [1] und Endpunkt 3 in Hilfiker (2018) [3] eingeschlossen	

Loudon (2014): Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von Yoga auf Frauen mit Brustkrebs-Lymphödem im Stadium 1 (BCRL) zu bestimmen. 28 Teilnehmerinnen wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer 8-wöchige Satyananda Yoga-Intervention (n = 15), die aus einer einmal wöchentlich stattfindenden 90-minütigen geleiteten Yoga-Klasse und einer 40-minütigen täglichen Sitzung auf DVD bestand, oder einer üblichen Kontrollgruppe, die Standardversorgung erhielt (n = 13) zugeteilt. Primäre Endpunkte war: Armvolumen des Lymphödems, gemessen am Umfang. Sekundäre Ergebnismaße waren: Gewebeverhärtung, gemessen durch Tonometrie; Das Ausmaß der Empfindungen, Schmerzen, Müdigkeit und damit verbundenen Einschränkungen und Lebensqualität. Die Messungen wurden zu Studienbeginn, Woche 8 (nach der Intervention) und Woche 12 (vier Wochen nach Beendigung der Intervention) durchgeführt. In Woche 8 hatte die Interventionsgruppe eine stärkere Abnahme der Gewebeverhärtung des betroffenen Oberarms im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowie eine stärkere Verringerung der Symptomsubskala für die Lebensqualität. Es gab keinen Unterschied im Armvolumen des Lymphödems oder der extrazellulären Flüssigkeit zwischen den Gruppen in Woche 8; In Woche 12 stieg das Armvolumen für die Interventionsgruppe jedoch stärker an als für die Kontrollgruppe.
Eine 8-wöchige Yoga-Intervention reduzierte die Verhärtung des Gewebes des betroffenen Oberarms und verbesserte die tumorspezifische Lebensqualität. Die methodische Qualität der Studie war jedoch teilweise schlecht bis unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Pruthi (2012): 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.*** **Ref.ID: 1077 [22]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2Arme Eingeschlossen: N=30 Ausgewertet: N=21 Land: USA 2010-2011	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis III) während adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 40-75 Mittelwert: 57	Arm A: N=11 Therapeutic Yoga 8 Wochen, 1x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm B: N=10 UC/Warteliste	**Endpunkte:** 1. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FACT-B) 2. Ängstlichkeit (POMS) 3. Depression (POMS) 4. Fatigue (BFI) 5. Stress (PSS) 6. Speichelkortisol (CS)	**Während Chemo-/ Radiotherapie:** 5./6. Stress/Speichelkortisol → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	Lace Up Against Breast Cancer Foundation (USA) + Ralph Stump and Raedene Stump Foundation (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low Pilotstudie, keine Definition primärer und sekundärer Endpunkte, keine apriori Berechnung von N Endpunkte 1-4 bereits in Cramer (2017) [1] und Endpunkt 4 in Hilfiker (2018) [3] eingeschlossen	2b

Pruthi (2012): Ziel der Studie war es, die Machbarkeit und den Einfluss von Yoga auf die Lebensqualität (QoL), die Stimmung, die Müdigkeit und den wahrgenommenen Stress unmittelbar nach der Brustkrebsdiagnose zu untersuchen. Unmittelbar nach der Krebsdiagnose wurden 30 Frauen nach dem Zufallsprinzip einer Yogagruppe (YG) oder Kontrollgruppe (CG) zugeordnet. Die Yoga-Gruppe erhielt eine einzelne Yoga-Sitzung zu Studienbeginn, dann 2 individuelle und über 8 Wochen eine wöchentliche Gruppensitzung, gefolgt von wöchentlichem sanftem Yoga zu Hause (DVD). Die Kontrollgruppe erhielt Standardversorgung. Fragebögen und Speichelproben (dh Cortisol) wurden zu Studienbeginn und 12 Wochen nach der Diagnose ausgefüllt/genommen. Beide Gruppen berichteten über bedeutsame Verbesserungen der Lebensqualität nach der Intervention, jedoch ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen. Das emotionale Wohlbefinden, die stimmungsbedingten Spannungsangst-, Depressions- und Verwirrungswerte verbesserten

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
sich für beide Gruppen, und der Cortisol- und Cortison-Spiegel nahmen ab. Die Studienberichterstattung ist überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Raghavendra (2007): Effects of an integrated yoga programme on chemotherapy-induced nausea and emesis in breast cancer patients. ***Eur J Cancer Care.*** **Ref.ID: 1078 [23]** **+** **Rao (2017): 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.*** **Ref.ID: 1079 [24]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=98 Ausgewertet: N=98/62 Land: Indien 2000-2004	Mamma-Karzinom (Stage II bis III) während adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 49	Arm A: N=45/28 Integrated Yoga → vor/nach Operation: 4x 60 Minuten, → während Radiotherapie: 6 Wochen, 3x wöchentlich, 60 Minuten, → während Chemotherapie: 6 Zyklen á 21 Tage, 4x pro Zyklus, 60 Minuten + UC Arm B: N=53/34 Edukation → vor Operation: 1x 60 Minuten, → während Radiotherapie: 6 Wochen, 4x 15 Minuten,	**Primäre Endpunkte:** 1. Übelkeit (MANE) 2. Erbrechen (MANE) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Ängstlichkeit (STAI) 4. Depression (BDI) 5. Lebensqualität (tumorspezifisch) (FLIC) 6. Toxizität (CTKarzinomE)	**Nach Operation:** <u>3./4. Ängstlichkeit/ Depression</u> → Yoga versus Edukation: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>5. Lebensqualität (tumor-spezifisch)</u> → Yoga versus Edukation: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga (p<0.001) **Während Radio-therapie:** <u>3./4. Ängstlichkeit/ Depression</u> → Yoga versus Edukation: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	Ministry of AYUSH Govern-ment of India Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low/high RB: high OB: high Keine ITT für Analyse während Chemotherapie Endpunkte 3-6 (während Chemotherapie) bereits in Cramer (2017) [1] einge-schlossen	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			→ während Chemotherapie: 6 Zyklen á 21 Tage, 12x 15 Minuten + UC		5. Lebensqualität (tumor-spezifisch) → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga (p<0.001) **Während Chemo-therapie:** 1. Übelkeit (Intensität und Frequenz) → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga (p<0.010) 2. Erbrechen (Intensität und Frequenz) → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) 6. Toxizität → Yoga versus Eduka-tion: Post Intervention:				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga (p<0.001)				

Raghavendra (2007): Diese Studie untersuchte die Wirkung eines integrierten Yoga-Programms auf chemotherapiebedingte Übelkeit und Erbrechen bei ambulanten Patienten mit frühem operativem Brustkrebs. 62 Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, um im Verlauf ihrer Chemotherapie Yoga (n = 28) oder unterstützende Therapieinterventionen (n = 34) zu erhalten. Beide Gruppen hatten ähnliche soziodemografische und medizinische Merkmale. Die Intervention bestand sowohl aus beaufsichtigten als auch aus häuslichen Übungen von Yoga-Sitzungen, die täglich 60 Minuten dauerten, während die Kontrollgruppe während ihrer Krankenhausbesuche während einer vollständigen Chemotherapie eine unterstützende Therapie in Form von Edukation und Bewältigungsvorbereitung erhielt. Das primäre Ergebnismaß war das Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen, die nach dem vierten Zyklus der Chemotherapie bewertet wurden. Zu den sekundären Ergebnissen gehörten Angstzustände, Depressionen, Lebensqualität, belastende Symptome und behandlungsbedingte Toxizität, die vor und während der Chemotherapie bewertet wurden. Nach dem Yoga war eine bedeutsame Abnahme der durch die Chemotherapie verursachten Übelkeitshäufigkeit und der Übelkeitsintensität, sowie der Intensität der antizipierten Übelkeit und des antizipierten Erbrechens zu verzeichnen im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Es gab eine bedeutsame positive Korrelation zwischen den Übelkeit-und Erbrechen-Werten und Angstzuständen, Depressionen und belastenden Symptomen. Zusammenfassend legen die Ergebnisse eine mögliche Anwendung von Yoga-Interventionen zur Stressreduzierung nahe, um herkömmliche Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Chemotherapie zu ergänzen. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch überwiegend schlecht bis unklar, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Rao (2017): Effect of Yoga on Sleep Quality and Neuroendocrine Immune Response in Metastatic Breast Cancer Patients. ***Indian J Palliat Care.*** **Ref.ID: 1080 [25]** + **Vadiraja (2017): Effects of Yoga in Managing Fatigue**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=91 Ausgewertet: N=66/46 Land: Indien 2004-2007	Mamma-Karzinom (Stage IV), nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 50	Arm A: N=35/25 Integrated Yoga 12 Wochen, 2x wöchentlich, 60 Minuten + UC Arm B: N=31/21 Education 1x 60 Minuten vor Operation +	**Endpunkte:** 1. Schlaf (PIRS) 2. Fatigue (FSI) 3. Stress (PSS) 4. Speichel-kortisol (CS)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Schlaf</u> → Yoga versus Edukation: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-1.24 [-1.78/-0.70] (p<0,001) <u>3. Stress</u> → Yoga versus Edukation: Post Intervention:	Arm A: Yoga SUEs: 0/45 UEs: 3/45 Arm B: Education SUEs: 0/46 UEs: 5/46	Ministry of AYUSH Govern-ment of India Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: low AB: low/high RB: high OB: high Keine Definition primärer und sekundärer Endpunkte, apriori Berech-nung von N	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. ***Indian J Palliat Care.*** **Ref.ID: 1082 [26]**			15 Minuten alle 10 Tage + UC		Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga: SMD=-1.30 [-1.84/-0.77] (p<0.001) <u>4. Speichelkortisol</u> → Yoga versus Edukation: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)			anhand von Effekten auf Lebensqualität (Endpunkt nicht berichtet), höhere Drop-outs bei End-punkt 4 Endpunkt 2 bereits in Hilfiker (2018) [3] einge-schlossen	
Rao (2017): Studien haben gezeigt, dass Stress und begleitende neuroendokrine Stressreaktionen ein wichtiger Prädiktor für das Überleben bei fortgeschrittenen Brustkrebspatientinnen sind. In dieser Studie wurden die Auswirkungen von Yoga auf den wahrgenommenen Stress, den Schlaf, das tägliche Cortisollevel und die Anzahl natürlicher Killerzellen (NK) bei Patienten mit metastasierendem Krebs untersucht. Es wurden 91 Patienten mit metastasierendem Brustkrebs nach dem Zufallsprinzip einem "integrierten Yoga-basierten Stressreduktionsprogramm" (n = 45) oder Standard- "Aufklärungs- und unterstützende Therapiesitzungen"(n= 46) über einen Zeitraum von 3 Monaten zugeteilt. Psychometrische Bewertungen der Schlafqualität wurden vor und nach der Intervention durchgeführt. Vor und nach dem Eingriff wurden Blutabnahmen für die NK-Zellzahlen gesammelt. Vor und nach dem Eingriff wurden drei aufeinanderfolgende Tage lang Speichelproben entnommen. Nach der Intervention war eine bedeutsame Abnahme der Symptombelastung, Verbesserung der Schlafparameter und der Schlafqualität, sowie des Schlaf-Scores für die Schlaflosigkeit in der Yoga-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verzeichnen . Es gab eine Abnahme des morgendlichen Wachcortisols in der Yoga-Gruppe allein nach der Intervention. Es gab eine bedeutsame Verbesserung des NK-Zellprozentsatzes nach Intervention in der Yoga-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Ergebnisse deuten auf eine Modulation der neuroendokrinen Reaktionen und eine Verbesserung des Schlafes bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs nach einer Yoga-Intervention hin. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Taylor (2018): A Restorative Yoga Intervention for African-American Breast Cancer	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme	Mamma-Karzinom (Stage nicht berichtet), nach adjuvanter Therapie	Arm A: N=9 Restorative Yoga	**Endpunkte:** 1. Fatigue (BFI) 2. Schlaf (ISI) 3. Stress (PSS)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1.-3. Fatigue/Schlaf/ Stress</u>	Arm A: Yoga SUEs: 1/18 UEs: 0/18 Arm B: UC	National Institutes of Health (USA)	Risk of Bias SB: low PB: unclear DB: low AB: high	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Survivors: a Pilot Study. *J Racial Ethn Health Disparities*. Ref.ID: 1081 [27]	Eingeschlossen: N=33 Ausgewertet: N=20 Land: USA 2014-2015	Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 54	8 Wochen, 1x wöchentlich, 75 Minuten + UC Arm B: N=11 UC/Warteliste	4. Depression (CES-D)	→ Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05) <u>4. Depression</u> → Yoga + UC versus UC: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga (p<0.010)	SUEs: 0/15 UEs: 0/15	Laut Angaben kein COI	RB: high OB: high Pilotstudie, keine Definiton primärer und sekundärer Endpunkte, keine apriori Be-rechnung von N	

Taylor (2018): Es gibt Hinweise, dass Yoga zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Ergebnisse bei Brustkrebsüberlebenden beitragen kann. Während Brustkrebs bei afroamerikanischen Frauen (AAW) die am häufigsten diagnostizierte Krebsart ist, ist die Wahrscheinlichkeit, dass AAW Yoga praktiziert, im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen geringer. Ziel der aktuellen Studie war es, die Machbarkeit eines 8-wöchigen restorativen Yoga-Programms bei afroamerikanischen Brustkrebsüberlebenden (AA BCS) zu untersuchen. Insbesondere bestand das Ziel der Studie darin, (1) Änderungen der Studienergebnisse in einer Gruppe für restoratives Yoga (RY) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf der Warteliste zu messen, (2) die Einhaltung des RY-Programms zu bewerten und (3) die Programmzufriedenheit unter den Studienteilnehmern zu untersuchen.

33 AA-BCS wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der RY-Intervention (n = 18) oder der Wartelisten-Kontrollgruppe (n = 15) zugeordnet. Die RY-Kurse trafen sich 8 Wochen lang einmal pro Woche für 75 Minuten. Müdigkeit, Schlaf, Stress und Depressionen wurden anhand von Selbstbewertungsfragebögen zu Beginn und nach der Intervention erfasst. Die Depressionswerte bei der Nachuntersuchung waren in der Yoga-Gruppe bedeutsam niedriger als in der Kontrollgruppe. Es wurden keine bedeutsamen Gruppenunterschiede hinsichtlich Schlafqualität, Müdigkeit oder wahrgenommenem Stress beobachtet. Es wurden 61% der Yoga-Kurse eingehalten. Die durchschnittliche Bewertung des Yoga-Programms war "sehr nützlich". Empfehlungen für zukünftige Yoga-Programme wurden gegeben. Diese Studie legt nahe, dass Yoga möglicherweise einen positiven Effekt auf Depressionen bei AA BCS hat. Es besteht jedoch die Notwendigkeit, die Vorteile von Yoga bei Brustkrebsüberlebenden von Minderheiten anhand einer Studie mit größeren Stichproben weiter zu untersuchen. Die methodische Qualität der Studie ist jedoch überwiegend schlecht, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Vardar Yagli (2015): Do yoga and aerobic exercise training have	RCT prospektiv, monozentrisch, offen,	Mamma-Karzinom (Stage I bis II) nach	Arm A: N=21 Hatha Yoga	**Primärer Endpunkt:** 1. Kraft/Aus-dauer (6MWT)	**Nach Abschluss Chemo-/Radiotherapie:** <u>1. Kraft/Ausdauer</u>	Arm A: Yoga + Bewegung SUEs: 1/28 UEs: 3/28	Hacettepe University Research Center	Risk of Bias SB: unclear PB: unclear DB: unclear	2b

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors? *Integr Cancer Ther.* Ref.ID: 1083 [28]	2 Arme Eingeschlossen: N=52 Ausgewertet: N=40 Land: Türkei Zeitraum nicht berichtet	adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Mittelwert: 49	6 Wochen, 3x wöchentlich, 60 Minuten + Konventionelle Bewegungsinter-vention 6 Wochen, 3x wöchentlich, 30 Minuten + UC Arm B: N=19 Konventionelle Bewegungsinter-vention 6 Wochen, 3x wöchentlich, 30 Minuten + UC	**Sekundäre Endpunkte:** 2. Lebensqualität (global) (EORTC-QLQ-C30) 3. Fatigue (FSS) 4. Schlaf (EORTC-QLQ-C30)	→ Yoga + Bewegung versus Bewegung: Post Intervention: Signifikante Gruppen-unterschiede zugunsten Yoga ($p<0.05$)	Arm B: Bewegung SUEs: 0/24 UEs: 3/24	(Türkei) Laut Angaben kein COI	AB: high RB: high OB: low Endpunkte 2-4 bereits in Cramer (2017) [1] und End-punkt 3 in Hilfiker (2018) [3] einge-schlossen	

Vardar Yagli (2015): Ziel der Studie war es, die Auswirkungen von Aerobic-Training und Yoga auf die Funktionsfähigkeit, die periphere Muskelkraft, die Lebensqualität (QOL) und die Müdigkeit bei Brustkrebsüberlebenden zu vergleichen. Insgesamt 52 Patienten mit Brustkrebsdiagnose wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: konventionelle Bewegungsintervention/Aerobic-Übungen (n = 19) allein oder in Ergänzung mit Hatha Yoga (n = 21). Beide Gruppen nahmen 6 Wochen lang dreimal wöchentlich an 30-minütigen Aerobic-Übungen teil. Darüber hinaus nahm die Yoga-Gruppe noch an einem einstündigen Yoga-Programm dreimal wöchentlich teil. Die Funktionskapazität wurde durch den 6-Minuten-Gehtest (6 MWT) bewertet. Die periphere Muskelkraft wurde mit einem Handprüfstand bewertet. Außerdem wurde noch der Schweregrad der Ermüdung, sowie die Lebensqualität erfasst. Es gab statistisch bedeutsame Erhöhungen der peripheren Muskelkraft, des 6MWT-Abstands und der Wahrnehmung der Lebensqualität in beiden Gruppen, mit deutlicheren Verbesserungen der Kraft und Ausdauer in der Yoga-Gruppe im Vergleich zur reinen Aerobic-Gruppe. Zusätzlich zeigte die Yoga-Gruppe eine deutliche Verbesserung der wahrgenommenen Müdigkeit im Vergleich zur Gruppe mit Aerobic. Demnach verbesserten Aerobic-Übungen und Yoga die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen effektiver als Aerobic-Übungen allein. Aerobic-Trainingsprogramme können durch Körper-Geist-

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Techniken wie Yoga bei der Rehabilitation von Krebspatienten zur Verbesserung der funktionellen Erholung und des psychosozialen Wohlbefindens möglicherweise unterstützt werden. Die methodische Qualität der Studie und die Studienberichterstattung ist jedoch überwiegend als schlecht zu bewerten, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Winters-Stone (2018): Enhancing an oncologist's recommendation to exercise to manage fatigue levels in breast cancer patients: a randomized controlled trial. ***Support Care Cancer.*** **Ref.ID: 1084 [29]**	RCT prospektiv, monozentrisch, offen, 2 Arme Eingeschlossen: N=95 Ausgewertet: N=95 Land: USA 2010-2011	Mamma-Karzinom (Stage 0 bis IV) während und nach adjuvanter Therapie Geschlecht: 100% weiblich Alter: 34-86 Mittelwert: 58	Arm A: N=50 Yoga DVD 8 Wochen + Bewegungs-empfehlung durch Onkologe + UC Arm B: N=45 Bewegungs-empfehlung durch Onkologe + UC	**Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue (POMS) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Depression (POMS) 3. Aktivitäts-level (IPAQ)	**Während/nach Abschluss Chemo-/ Radiotherapie:** <u>1. Fatigue</u> → Yoga + Bewegungs-empfehlung versus Bewegungsempfehlung: 4-8 Wochen-Follow-up: Signifikante Zeit-Gruppen-Interaktion zugunsten Yoga: SMD=-0.9 (p=0.02) <u>2/3. Depression/ Aktivitätslevel</u> → Yoga + Bewegungs-empfehlung versus Bewegungsempfehlung: 4-8 Wochen-Follow-up: Keine signifikanten Gruppenunterschiede (p≥0.05)	Keine Angaben zu UEs	OHSU Knight Cancer Institute (USA) + Agency for Healthcare Research & Quality (USA) + National Institutes of Health (USA) Laut Angaben kein COI	Risk of Bias SB: low PB: high DB: high AB: low RB: high OB: low Keine Analysen der Haupt-effekte der Gruppe berichtet	2b

Winters-Stone (2018): Müdigkeit ist ein störendes Symptom für Brustkrebspatientinnen, das durch körperliche Betätigung gemildert werden kann. Krebspatienten bevorzugen oft, dass ihr Onkologe ein Trainingsprogramm empfiehlt, eine Empfehlung allein reicht jedoch möglicherweise nicht aus, um das Verhalten zu ändern. Die Studie untersuchte, ob das Hinzufügen einer Übungs-DVD zu der Bewegungsempfehlung eines Onkologen zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Müdigkeit führte als eine Empfehlung allein. 95 Brustkrebspatientinnen in verschiedenen Behandlungsphasen und Krankheitsstadien erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder: eine verbale Empfehlung des Onkologen zum

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

Sport (REC; n = 45) oder eine Bewegungsempfehlung in Kombination mit einer krebsspezifische Yoga-DVD (REC + DVD); n = 50). Die Müdigkeit, Vitalität und Depression, sowie die körperliche Aktivität, die Trainingsbereitschaft und die Selbstwirksamkeit wurden zu Studienbeginn, 4 und 8 Wochen danach bewertet. Über 8 Wochen verwendeten Frauen in REC + DVD die DVD durchschnittlich zweimal pro Woche. Die REC + DVD-Gruppe hatte eine stärkere Verringerung der Ermüdung, hielt die Trainingsbereitschaft aufrecht und berichtete weniger über eine Abnahme der körperlichen Aktivität im Vergleich zu REC allein. Die Studie wies jedoch einige methodische Mängel auf, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Abkürzungsverzeichnis: Mind-Body-Verfahren

6MWT: 6 Minute Walk Test; AB: Attrition bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch zu hohe Anzahl Studienabbrecher, keine Intention-to-treat Analyse); AFI: Attentional Function Index; AISI: Athens Insomnia Severity Index; AMSTAR: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews: 0 bis 11 mögliche Punkte: höhere Punkte = höhere Qualität; BCPT-SC-P/HF/CP: Breast Cancer Prevention Trial Symptom Checklist-Pain/Hot Flashes Subscale; Cognitive Problems; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI: Brief Pain Inventory; CBT: Cognitive Behavioral Therapy (Kognitive Verhaltenstherapie); CBT-I: Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (Kognitive Verhaltenstherapie für Schlaflosigkeit); CES-D: Centers for Epidemiological Studies-Depression Scale/ Measure; CHAMPS: Community Health Activities Model Program for Seniors Physical Activity Questionnaire; CIM: Complementary and Integrative Medicine; CM: Complementary Medicine (Komplementärmedizin); CNKI: China National Knowledge Infrastructure; COI: Conflict of Interest (Interessenskonflikt); CR: Cortisol Reactivity; CS: Cortisol Slope (Kortsol-Tagesprofil); CSAQ: Cognitive-Somatic Trait Anxiety Questionnaire; CSOSI: Calgary Symptoms of Stress Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DASS: Depression Anxiety Stress Scales; DB: Detection bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch fehlende Verblindung der Datenerheber); EORTC-QLQ-C30: EORTC Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-G/ B/ C/ ES: Functional Assessment of Cancer Therapy-General/ Breast Cancer/ Colorectal Cancer/ Endocrine Symptoms; FLIC: Functional Living Index – Cancer; FSI: Fatigue Symptom Inventory; FSS: Fatigue Severity Scale; GAD-7: Patient Health Questionnaire Generalized Anxiety Disorder Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IIEF: International Index of Erectile Dysfunction; IPAQ: Internation Physical Activitiy Questionnaire; IPSS: International Prostate Symptom Score; ISI: Insomnia Severity Index; LYQOL: Lymphoedema Quality of Life Study Questionnaire; MA: Metaanalyse; MANE: Morrow Assessment of Nausea and Emesis Scale; MAX-PC: Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; MBSR: Mindfulness-based Stress Reduction (Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion); MBCR: Mindfulness-based Cancer Recovery (adaptiertes MBSR-Programm für Krebspatienten, vom Umfang identisch mit klassischem MBSR); MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MOS-SS: Medical Outcome Study Sleep Scale; MQOL: McGill Quality of Life Scale; MRS: Menopause Rating Scale; MSAS: Memorial Symptom Assessment Scale; N: Anzahl der Patienten; NRS:Numeric Rating Scale; NWB: Number of Waking Bouts (Anzahl der Wachperioden); OB: Other bias (andere Gründe des Risikos für systematische Verzerrungen); OL: Onset Latency (Minuten bis zum Einschlafen); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PB: Performance bias (Risiko für systematische Verzerrungen Entblindung der Patienten oder Therapeuten); PFS: Revised Piper Fatigue Scale; PGH-10: PROMIS Global Health-10; PHQ-8: Patient Health Questionnaire 8-Item Depression Scale; PIRS: Pittsburgh Insomnia Rating Scale; POMS: Profile of Mood States; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; PSS: Perceived Stress Scale; QLACS: Quality of Life in Adult Cancer Survivors; RB: Reporting bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch selektive Berichterstattung); RCT: Randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie); ROM: Range of Motion; RR:

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

Relatives Risiko; SAS: Self-Rating Anxiety Scale; SB: Selection bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch Fehler in der Erstellung der Randomisierungssequenz oder der verblindeten Gruppenzuordnung); SCL-90-R: Revised Symptom-Checklist-90; SDS: Sheehan Disability Scale; SDS: Self-Rating Depression Scale; SE: Sleep Efficacy (Quotient der Gesamtschlafdauer pro Nacht); SES: Pain Perception Scale (Schmerzempfindungsskala); SET: Supportive Expressive Group Therapy; SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohen‘s d/Hedges‘ g) mit [95% Konfidenzintervall]; SOSI: Symptoms of Stress Inventory; STAI: State Trait Anxiety Inventory; STROOP: Stroop Color-Word Test; STST: Sit-to-Stand Test; SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve (Fläche unter der kumulativen Rankingkurve); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCM: Traditionelle Chinesische Medizin; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer); UC: Usual Care (Weiterführung der bisherigen Therapie ohne aktive Studienintervention); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analog Skala; VIP: VIP Chinese Science and Technology Periodicals Database; WASO: Wake after Sleep Onset (Wachzeit während der Nacht nach dem Einschlafen)

2.3. Manipulative Körpertherapien

2.3.1. Bioenergiefeldtherapien

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Agdal (2011): Energy Healing for Cancer: A Critical Review.	System. Review 01.2010 PubMed, AMED, JStor, Social	100% RCTs Gynäkologischer Krebs oder Brustkrebs	Behandlung und Dosierung Therapeutic Touch (N=4),	1.Wirksamkeit von Energieheilung auf	Zu 1. Reviewbericht Schmerz: Signifikanter Effekt in 3 Studien im Vergleich zur	Laut Angaben keine NW (n=3)	SR: Finanziell unterstü	Bewertung mit SIGN (-/+)	2a

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Forschende Komplementärmedizin. **Ref.ID: 587** Eingeschlossen: Aghabati (2010), Cook (2004), Giasson and Bouchard (1998) Olson (2003), Post-White (2003) Ausgeschlossen: Pohl (2007) LOOH, Hallet (2004), Kelly (2004) keine relevanten Endpunkte	Science Citation Index, PsycInfo; Zeitlimit bei 1998 <u>Einschluss:</u> Englische oder skandinavische Sprache, Alle Studien zur Efficacy und Effektivität von therapeutischen Interventionen, qualitative und quantitative Studien <u>Ausschluss:</u> Gebet als therapeutische Intervention, Forschungsprotokolle, Pilot oder Projektstudien, In Vitro	(N=1), Blutkrebs oder solide Tumore *(*N=1*)*, Verschiedene (N=3) Massage als Adjuvante Behandlung (N=4) Keine weiteren Informationen zur Stichprobe (Alter, Geschlecht) Durchführungsländer: Iran, USA, Österreich	Healing Touch (N=2), Reiki (N=1), Therapeutische Massage (N=1), Handauflegen (N=1) 5min-90min, Von 2-5x in unterschiedlichen Abständen Arten der Kontrollgruppen: Keine zusätzliche Behandlung (N=2), Ruhen (N=1), Scheinbehandlung (N=3) + Crossover (N=1)	Symptomatik Schmerz (VAS), Fatigue (Rhoten Fatigue Scale, POMS), Übelkeit (POMS) und Wohlbefinden / Lebensqualilt ät (POMS, VAS, SF-36), Physiologische Parameter/ Funktionalität	Kontrollgruppe (Olson et al. [Reiki], an 2 von insgesamt 5 Tagen, kein Gruppenunterschied mehr 3 Tage später) und Sham-gruppe (Aghabati et al. [TT], an 4 von insgesamt 5 Tagen; Cook et al. [HT], keine signifikante Veränderung der Schmerzwahrnehmung, jedoch signifikant geringerer Schmerz im Vgl. zur Sham-gruppe), kein Gruppenunterschied bei Mittelung über Gesamtzeitraum bei Post-White et al. [HT] Einzelstudie: Review berichtet, dass kein signifikanter Effekt auf die Schmerzwahrnehmung bei Cook et al. [HT]	Keine Angaben zu NW (N=2)	tzt von der Dänischen Krebsgesellschaft Laut Angaben keine CoI Einzelstudien: Laut Angaben keine CoI (N=1) Keine Info zu CoIs (N=4) Durch Healing Touch St. Louis	<u>Aghabati (2010)</u> (-) **CONTRA:** Fehlende Verblindung bzw. Unzureichende Beschreibung, kein Baseline-Kontrolle, keine Berücksichtigung des multiplen Testens <u>Cook (2004)</u> (+) **PRO:** Intention-To Treat Analyse **CONTRA:** Keine Berücksichtigung von Unterschieden	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Studien, Kein Bezug zu Krebs, Kein Bezug zu Energie Heilung, Nicht-system. Reviews Studienanzahl: N = *8* Anzahl Pat. insgesamt: N = *486*				gefunden wurde, aber ein Gruppenunterschied im Vergleich zur Sham-gruppe; Signifikanter Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe für unmittelbaren Effekt (Prä-Post-Vgl.) bei Post-White et al. [HT] Reviewbericht Fatigue: Signifikante Reduktion in 1 Studie im Vgl. zu passiver und Placebogruppe (Aghabati [TT]), keine signifikante Reduktion in 1 Studie (Post-White et al. [HT]) Einzelstudie: In Review wird von nicht signifikanter Reduktion berichtet, aber Einzelstudie ist zu entnehmen: Bei Post-White et al [HT]:		finanziert (N =1), Durch Alternative Cancer Reasearch Foundation in Calgary, Alberta finanziert (N =1), Durch United Hospital Foundation, ALLINA Education and Research and American Cancer Society Professo	zur Baseline, geringe Power Giasson and Bouchard (1998) (-) **PRO:** Angabe von Cronbachs Alpha und Reliabilitäten **CONTRA:** Autor ist auch durchführender Therapeut, keine Verblindung, keine Angabe zu Effektstärken und Power Olson (2003) (-) **CONTRA:** Keine Verblindung	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikante Reduktion der Fatigue im Vergleich zur gematchten Kontrollperiode Reviewbericht Übelkeit: Keine Effekte gefunden in 1 Studie (Post-White [HT]) Reviewbericht Wohlbefinden/ Lebensqualität: In 3 Studien signifikanter Effekt im Vgl. zu einer Placebogruppe (Cook [HT], Subskala Vitalität) oder passiver Kontrollgruppe (Olson et al. [Reiki], psychologische Subskala; Giasson and Bouchard et al. [TT], Verbesserung des Wohlbefindens innerhalb der Gruppe)		rship of Oncology Nursing (JPW) finanziert (N =1), Durch Austrian Forum Against Cancer finanziert (N =1)	oder Placebogruppe, nur Betrachtung von Unterschieden zwischen Veränderungen, kaum Angaben zu Effektstärken und Power Post-White (2003) (+) PRO: ausführliche und adäquate Analyse, Poweranalyse CONTRA: Kaum Angaben zur Verblindung, aber Patienten haben Studie verlassen,	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Einzelstudie: Im Review wird berichtet, dass keine signifikanten Besserungen für Stimmung gefunden wurden, in der Studie hingegen wird berichtet: Post-White [HT] signifikante Reduktion der Stimmungsschwankungen im Vergleich zur gematchten Kontrollperiode Reviewbericht Physiologische Parameter: 1 Studie kein Gruppenunterschied (Olson et al. [Reiki]); Physische Funktionalität: 1 Studie signifikant höhere Werte im Vgl. zur Placebogruppe (Cook et al. [HT])			weil sie nicht in gewünschter Gruppe waren SR **PRO:** Ausführliche tabellarische Darstellung der Ergebnisse Kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen, vor allem Unter Anbetracht der oft niedrigen Qualität „[…] none oft the included trials met a standard	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Einzelstudie: Im Review wird von nicht signifikantem Effekt berichtet, in Einzelstudie jedoch signifikanter unmittelbarer Effekt (Prä-Post Vergleich) Effekt im Vgl. zur aktiven und passiven Kontrollgruppe (Post-White et al. [HT]) für Blutdruck und Herzfrequenzrate, als auch Respirationsrate aber letzteres nur im Vgl. zur passiven Kontrollgruppe, keine Effekte über den Gesamtzeitraum **Zusammenfassung der Autoren:** „There are few studies on the effects of energy healing for			which produces reliable results." Detaillierte Auseindersetzung mit methodischen Mängeln der Studie **CONTRA:** Nur Beschreibung von Effekten basierend auf Innergruppen veränderungen – kaum bis gar keine Angabe von Gruppenunterschieden, so dass diese per Hand gesucht werden müssen →	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					cancer and cancer associated symptoms, and none of them are of a size or quality that allows reliable conclusions to be drawn. The results of the studies are, however, interesting and should be taken into consideration when developing new studies on efficacy or effectiveness and hypotheses on working mechanisms of energy healing. “			hier teilweise auch scheinbar widersprüchliche Berichterstattung zwischen Text und Tabelle Keine Angaben zum Ethikvotum. Keine Durchführung von Meta-Analysen (Erklärung der Autoren: aufgrund von zu wenig Probanden in den Einzelstudien) Keine Angabe von Effektstärke oder CI,	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								allerdings auch keine Angabe in den Einzelstudien Keine Angabe zu COI oder Finanzierung der Einzelstudien, sowie Ethikvotum Wenige statistische Parameter bei der Ergebnisberichtung der Studien Trotz vorheriger Ankündigung wird kein Ergebnis zu		

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Angst geliefert Keine Informationen zu Stichproben in einzelnen Studien (Alter, Krebsart etc.)	

Agdal (2011): In diesem Review wurden 8 Studien eingeschlossen. Von diesen 8 Studien waren 5 relevant für die Leitlinie. Untersucht wurde der Effekt von Reiki, Healing Touch oder Therapeutic Touch auf Schmerzempfinden, Müdigkeit/ Erschöpfung, Übelkeit, Wohlbefinden/Lebensqualität, Stimmung und körperliche Funktionalität bei KrebspatientInnen. Hierbei zeigte sich positive Effekte von Bioenergiefeldtherapien in 4 Studien in Bezug auf die Schmerzlinderung, auch wenn der Effekt zumeist kurzfristig ist und nur gegenüber einer einfachen Kontrollgruppe standhält. Zwei Studien (Healing Touch, Therapeutic Touch) fanden eine Reduktion der Müdigkeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Eine Studie erhob Übelkeit, fand aber keinen Effekt. Bezüglich der Besserung der Lebensqualität fanden drei Studien einen positiven Effekt und eine Studie in der Besserung von Stimmungsschwankungen. In einer Studie konnte eine Besserung der physischen Funktionalität gefunden werden. Obwohl die Ergebnisse des Reviews zunächst vielversprechend wirken, sind alle Studien von niedriger Qualität Die Autoren des Reviews geben an, dass aufgrund teilweise gravierender methodischer Mängel keine Studie ein vertrauenswürdiges Ergebnis liefert. Dadurch können diese Ergebnisse höchstens als Grundlage zur Diskussion, nicht aber als Leitpfaden zum Einsatz der Therapien genutzt werden. Das Review selbst zeichnet sich durch eine undurchsichtige Berichterstattung aus. In dem vorrangig Veränderungen innerhalb der Gruppe als Effekt gewertet werden, während Unterschiede zwischen Gruppen kaum bis gar nicht erwähnt werden. Trotz einer ansonsten sehr detaillierten methodischen Aufarbeitung der Studien bleibt das eigenhändige Durchsuchen der Einzelstudien für eine fundierte Aussage nicht aus.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Alarcão (2016): 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 **Ref.ID: 254**	Monozentrisch Vermutlich offen Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N=116 Ausgewertet: N=100 Attrition =16 (verstorben) Land: Portugal Zeitraum: 11. Juni 2013 – 12. Juli 2013	Blutkrebs Männer oder Frauen zwischen 18 und 62 Jahren eingeschlossen, keine weiteren Angaben	**Arm A:** N=58 Reiki Therapie 2x 60 min pro Woche für 4 Wochen **Arm B:** N=58 Placebo (vorgetäuschte) Reiki Therapie 2x 60 min pro Woche für 4 Wochen Reiki Therapie durchgeführt vom Forscherteam (ausgebildete Reiki Meister) Placebo (vorgetäuschte) Reiki Therapie durchgeführt von	T0: Baseline (vor Intervention) T1: nach Intervention **Prim. Endpunkte** 1. Physische Domäne (TWD1) des abgekürzten WHOQoL-100/BREF 2. Psychologische Domäne (TWD2) des abgekürzten WHOQoL-100/BREF 3. Soziale Beziehungsdomäne (TWD3) des	Zu 1. Signifikant höhere Werte in Arm A im Vergleich zu Arm B (p = 0.015) Zu 2. Kein signifikanter Gruppenunterschied (p = 0.186) Zu 3. Signifikant höhere Werte in Arm A im Vergleich zu Arm B (p = 0.0005) Zu 4. Signifikant höhere Werte in Arm A im Vergleich zu Arm B (p = 0.0075) Zu 5. Signifikant höhere Werte in Arm A im Vergleich zu Arm B (p = 0.035)	Laut Autoren keine NW/WW	Keine Angabe von COI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Angemessene Verwendung statistischer Analysen und Methoden sowie Prüfung der Normalverteilung Detaillierte Beschreibung der statistischen Analyse, obwohl die Darstellung der Ergebnisse aufgrund der Ablehnung von Hypothesen ungewöhnlich ist Einbezug des Einflusses demografischer Variablen auf das Ergebnis (QoL) **CONTRA:** Keine Möglichkeit die Reiki Meister oder Scheintherapeuten zu	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Scheintherapeuten	abgekürzten WHOQoL-100/BREF 4. Umgebungs Domäne (TWD4) des abgekürzten WHOQoL-100/BREF 5. Ergebnis für jede Domäne des abgekürzten WHOQoL-100/BREF WHOQoL-100: Likert Skala von fünf Punkten, vier Bewertungsdimensionen entsprechend - Intensität, Kapazität,	**Zusammenfassung der Autoren:** „These findings suggest that Reiki may be an effective and safe option for improving wellbeing in patients with blood cancer. These findings may lend support for the inclusion of Reiki into national health services as it may provide a useful contribution to improving patients' welfare and consequently a better quality of life. “			verblinden wahrscheinlich, auch Patienten könnten es durchschaut haben oder sich ausgetauscht haben, aber es gibt keine weiteren Informationen hierzu, Prozess der Verblindung fragwürdig Keine detaillierten demografischen Angaben (Alter, Krebsstadion etc.), was die Vergleichbarkeit fragwürdig macht Hohe Korrelation zwischen den Domänen, sodass die Ergebnisse nicht unabhängig voneinander sind Undetaillierte Timeline "Patienten mit schlechter Prognose wurden zufällig der	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Häufigkeit und Bewertung WHOQoL-BREF: Nach jeder Behandlung				Versuchsgruppe zugeordnet"?	
Alarcão (2016): In dieser Studie wurden Patienten mit Blutkrebs zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt vier Wochen lang zweimal pro Woche eine Reiki Therapie. Die andere Gruppe erhielt eine Placebo Therapie. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie sich die beiden verschiedenen Therapien auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Die Patienten füllten vor der ersten Therapie und nach allen Therapien Fragebögen zu verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität aus. Die Reiki Gruppe zeigte bedeutsame Verbesserungen in der allgemeinen, physischen, umgebungsbezogenen und sozialen Dimension der Lebensqualität im Vergleich zur Placebo Gruppe. Nur der psychologische Bereich erreichte keine statistisch bedeutsamen Ergebnisse. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Reiki Therapie die Lebensqualität im Vergleich zur Placebo Therapie verbessert. In Bezug auf die Untersuchungsmethodik kann Folgendes gesagt werden: Die statistische Analyse wurde ausführlich beschrieben und angemessen angewendet. Obwohl die Patienten zu Beginn der Studie in Bezug auf ihre demografischen Daten auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht wurden, fehlten detaillierte Daten zum Alter. Wichtige Daten wie das Krebsstadium wurden überhaupt nicht erhoben, was die Vergleichbarkeit der Gruppen in Frage stellte. Da es nicht möglich war die Therapeuten der jeweiligen Gruppe zu verblinden, wäre es sinnvoll gewesen wenigstens die Verblindung der Probanden zu überprüfen. Leider wurde das in der Studie nicht kontrolliert. Aufgrund der nicht vollständig vertrauenswürdigen Vergleichbarkeit der Gruppen, sowie einer fragwürdigen Einteilung von Probanden mit schlechter Prognose in die Interventionsgruppe kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse vertrauenswürdig bzw. aussagekräftig sind.									
Beard (2011): Effects of Complementary Therapies on Clinical Outcome	Monozentrisch Offen Randomisiert Phase II 3 Arme,	Prostatakrebs Externe Strahlentherapie (EBRx) (5 Tage pro Woche, 8 bis 9 aufeinanderfolgende Wochen,	**Arm A:** N=18 Reiki Therapie 2x 50 min pro Woche für 8 Wochen **Arm B:** N=18	T0: Baseline (Vor Intervention) T1: Nach 4 Wochen T2: Nach 8 Wochen T3: 8 bis 12 Wochen nach	Zu 1., 2. und 3. Keine Gruppenunterschiede zu keinem Zeitpunkt Zu 4.	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu COI „Research support for this study was provided by the Advanced	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben Intention-To-Treat-Analyse	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
s in Patients Being Treated With Radiation Therapy for Prostate Cancer. Cancer **Ref.ID: 255**	Eingeschlossen: N=54 Ausgewertet: N=54 (Intention-to-treat) Drop-Out =5 Land: USA Zeitraum: Juni 2005 – April 2007	15 Minuten), 91% Androgen Suppression Therapie (AST) (EBRx für 8 Wochen); Vorherige Prostatektomie N =8 100% männlich Alter: 46 bis 91 Jahre (Median 64 Jahre) Keine vorherigen Erfahrungen mit Reiki oder Relaxation Response Therapie (RRT)	RRT/Kognitive Restrukturierung (CR) 1x 60 min pro Woche für 8 Wochen + Empfehlung zu täglichen Übung + Dokumentation in einem Tagebuch zuhause **Arm C:** N=18 Kontrollarm, Warteliste (mit der Option am Ende der Studie entweder Reiki oder RRT / CR zu erhalten) Reiki-Therapie durchgeführt von Reiki-Meistern RRT / CR von einem	Durchführung von EBRx (Follow-Up?) **Prim. Endpunkte** 1. STAI (Likert Skala 1-4) 2. CES-D Skala (Skala 0-3) 3. FACT-G (4 Subskalen, 5-Item Likert Skala) **Sek. Endpunkte** 4. STAI Ergebnis von ängstlichen Teilnehmern 5.	Signifikante Verbesserung in Arm B (p = 0.02); Keine signifikanten Unterschiede in Arm A (p = 0.10) und Arm C (p = 0.19) Zu 5. Signifikant bessere Ergebnisse in Arm B im Vergleich zu Arm A (p = 0.02) und Arm C (p = 0.01) Zu 6. Keine Gruppenunterschiede zu keinem Zeitpunkt **Zusammenfassung der Autoren:** „Relaxation response therapy improved emotional well being and eased anxiety in participants. Reiki therapy		Medical Research Foundation, Boston, Massachusetts. ”	Bonferroni Korrektur für multiples Testen Hohe Patienten Adhärenz Angemessene Verwendung statistischer Analysen und Methoden **CONTRA:** Kleine Stichprobengröße Unterschiedliche Intensität der Interventionen (wöchentlich vs. zweimal wöchentlich), Vergleichbarkeit der Interventionen? Keine Poweranalyse Keine Prüfung auf Normalverteilung der Daten	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Psychologen durchgeführt	Emotionales Wohlbefinden Subskala von FACT-G 6. CES-D Ergebnis von depressiven Teilnehmern	also had a positive effect in anxious patients. A larger study to verify and better define the benefits of these therapies in men with prostate cancer is warranted. “			Zeitpunkte sind nicht genau definiert Kurze Darstellung der Ergebnisse, fehlende Angaben zur AUC-Analyse, CES-D-Subgruppenanalyse, wenige statistische Zahlen (fehlende Standardabweichung von Mittelwerten) → Selektive Berichterstattung? Ungleiche Gruppengrößen zum Vergleich von ängstlichen/depressive n mit normalen Teilnehmern (Subgruppenanalyse) Die Teilnehmer waren überwiegend gut ausgebildete weiße Männer Keine Angaben zu Nebenwirkungen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Aufgrund der Kombination von RRT und CR in Arm B kann die Wirkungsweise in dieser Gruppe nicht auf einen einzelnen Mechanismus zurückgeführt werden	
Beard (2011): Diese Studie untersuchte die klinischen Effekte von 2 Komplementärmedizinischen Therapien (Relaxation-Response-Therapie (RRT)/Kognitive Restrukturierung (CR) und Reiki Therapie) bei Männern, die mit einer externen Strahlentherapie (EBRx) gegen Prostatakrebs behandelt wurden. Die Studienteilnehmer wurden zufällig der wöchentlichen RRT/CR, der zweimal wöchentlichen Reiki Therapie oder der Wartelisten Kontrollgruppe zugeordnet. Insgesamt 54 Patienten nahmen teil und wurden in drei Gruppen eingeteilt, so dass in jeder Gruppe 18 Patienten waren. Durch Fragebögen wurden Angstzustände, Depressionen und die Lebensqualität von den Krebspatienten zu Beginn der Studie und zu drei späteren Zeitpunkten gemessen. Es wurde zu keinem Zeitpunkt ein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen der RRT/CR-, der Reiki- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Gesamtpunktzahl für Angstzustände, Depressionen und Lebensqualität festgestellt. Eine Subskala (emotionales Wohlbefinden) der Lebensqualität zeigte eine bedeutsame Verbesserung bei der RRT/CR-Gruppe im Vergleich zur Reiki Gruppe und der Kontrollgruppe. Bezüglich der Studienmethodik kann folgendes gesagt werden: Es gab eine unterschiedliche Intensität der Interventionen (wöchentlich vs. zweimal wöchentlich), so dass die Vergleichbarkeit der Interventionen fraglich ist. Darüber hinaus präsentierte die Studie die Ergebnisse nur kurz mit wenigen statistischen Zahlen, so dass es sich um einen selektiven Bericht handeln könnte.									
Catlin (2011): Investigation of Standard Care versus Sham Reiki Placebo	Monozentrisch Vermutlich offen Quasi-randomisiert 3 Arme, Eingeschlossen: N=189	Keine spezifische Angabe von Tumorart I.V. Chemo-Therapie Patienten	**Arm A:** N=63 Reiki Therapie 1x 20 Minuten **Arm B:** N=63 Placebo (Sham) Reiki Therapie	T0: Baseline (vor Intervention) T1: nach Intervention **Prim. Endpunkte** 1.	Zu 1. Signifikante Verbesserung in Arm A (p= 0.0197) und Arm B (p= 0.0027) im Vergleich zu Arm C; Kein signifikanter Unterschied	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu COI Diese Studie wurde von der ONS Foundation, Genetech BioOncology, Kaiser	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Poweranalyse Validierte Fragebögen und Angaben der Cronbach Alpha	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Versus Actual Reiki Therapy to Enhance Comfort and Well-Being in a Chemotherapy Infusion Center. Oncology Nursing Forum ***Ref.ID: 287***	Ausgewertet: kA Attrition/Drop-Out: kA Land: USA (Kalifornien) Zeitraum: kA Einmalige Erhebung	Alter: 76% 69-78 Jahre 82% Kaukasier 96% 2. bis 5. Chemotherapie Runde 25% Vorerfahrungen mit alternativmedizinschen Heilungskonzepten	1x 20 Minuten **Arm C:** N=63 Kontrollarm, Standard Care Reiki Therapie von Reiki Mastern durchgeführt Placebo (Sham) Reiki Therapie von registrierten Krankenschwestern durchgeführt	HTCQ Komfortscore (Skala 0-6; 14 von 35 Items verwendet) 2. Well-Being Analog Scale (Skala 0-10) **Sek. Endpunkte** 3. Physisches Wohlbefinden (errechnet aus Well-Being Analog Scale) 4. Psychisches Wohlbefinden (errechnet aus Well-Being Analog Scale) 5. Physischer Komfort (errechnet aus HTCQ)	zwischen Arm A und B (p= 0.8435) Zu 2. Signifikante Verbesserung in Arm A (p= 0.0051) und Arm B (p= 0.005) im Vergleich zu Arm C; Kein signifikanter Unterschied in Arm A im Vergleich zu Arm B (p= 0.7453) Zu 3. Keine Unterschiede zwischen den Armen (p=kA) Zu 4. Signifikante Verbesserung in Arm A (MD= 6.88) und Arm B (MD= 6.34) im Vergleich zu Arm C (p< 0.05) Zu 5. Signifikante Verbesserung in Arm		Permanente Santa Rosa Nursing Research Program mit einem Forschungsstipenidum unterstützt.	Überprüfung der Validität und Reliabilität der Interventionen **CONTRA:** Randomisierung anhand von Öffnungstagen des Gesundheitszentrums und nicht anhand der Studienteilnehmer → nur eine Quasi-Randomisierung Statistische Tabellen fragwürdig: Unterschiedliche ausgewertete Probandenzahl von N=58 bis N=66 Nur Kurzzeiteffekte gemessen, welche auch auf Aufmerksamkeit zurückführbar sein könnten Keine Beschreibung wie aus Erhebung des allgemeinem Wohlbefindens und	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				6. Psychischer Komfort (errechnet aus HTCQ)	B (MD= 3.31) im Vergleich zu Arm C (p< 0.05) Zu 6. Signifikante Verbesserung in Arm A (MD= 3.96) und Arm B (MD= 3.95) im Vergleich zu Arm C (p< 0.05) **Zusammenfassung der Autoren:** „This study indicated that, although patients were basically comfortable and felt a sense of well-being in the chemotherapy unit, their comfort and well-being could be increased. Experiencing a one-on-one period with an RN while receiving their infusions, whether being a part of the actual Reiki or the			Komfort die Unterskalen (sekundäre Endpunkte) extrahiert wurden Keine Angabe von Mittelwerten (SD) oder anderen Werten für die Fragebögen Keine Angabe von Effektstärken oder Konfidenzintervallen Angabe der demographischen Daten ungenau und unzureichend → wichtige demographische Variablen werden gar nicht erhoben, wodurch die Vergleichbarkeit der Gruppen fragwürdig ist Keine Erfassung welche Vorerfahrungen mit CAM gemacht wurden bzw. kein Einbezug dieser in die Analyse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					sham Reiki placebo, was influential on the participants. Receiving that extra attention, privacy, and handson caring allowed participants to feel more physical and emotional comfort in addition to an enhanced sense of well-being. “			Angabe der doppelten Verblindung, doch dies nicht möglich, da durchführende Therapeuten nicht verblindet sein können; auch Patienten könnten gefälschte Therapie durchschauen und zumindest Arm C kann nicht verblindet sein.	

Catlin (2011): Die Studie bot Patienten eines amerikanischen ambulanten Infusionszentrums immer einen von drei möglichen Behandlungsabläufen an. Welcher Behandlungsablauf an welchem Tag zum Einsatz kam wurde vorher zufällig festgelegt. Ein Ablauf beinhaltete neben den normalen Behandlungen des Zentrums eine Reiki Behandlung durch qualifizierte Reiki Therapeuten. Ein anderer Ablauf täuschte die Reiki Behandlung durch eine Forschungskrankenschwester vor. Die dritte Option bestand nur aus den normalen Behandlungen des Zentrums. Laut Studie nahmen in jeder Behandlungsgruppe 63 Patienten teil, also insgesamt 189 Patienten. Es wurden die Auswirkungen der Behandlungsabläufe auf Komfort und Wohlbefinden der Patienten untersucht. Dazu beantworteten die Patienten jeweils vor und nach der Behandlung zwei Fragebögen. Die Reiki Behandlung, als auch die vorgetäuschte Reiki Behandlung brachten eine bedeutsame positive Verbesserung beim Komfort und Wohlbefinden im Vergleich zu der normalen Behandlung. Zwischen den beiden Reiki Gruppen gab es keine bedeutsamen Unterschiede. Durch die normale Behandlung allein wurden keine bedeutsamen Veränderungen erzielt. Die Studie zeigt also, dass durch Reiki als auch vorgetäuschte Reiki Behandlungen der Komfort und das Wohlbefinden der Patienten im Vergleich zu einer normalen Behandlung verbessert werden kann. Bezüglich der Studienmethodik lässt sich folgendes feststellen: Es wurde darauf geachtet bewährte und aussagekräftige Fragebögen zu verwenden. Bezüglich der Auswertung dieser bleiben jedoch Unklarheiten. So wurden teilweise weniger oder sogar mehr Patienten ausgewertet, als eigentlich in den Behandlungsgruppen vorhanden waren. Zudem wurden wichtige statistische Parameter nicht angegeben. Zu Beginn der Studie wurde die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen überprüft, allerdings wurden hierbei wichtige demographische Daten nicht erhoben, sodass unklar ist, ob die Behandlungsgruppen tatsächlich vergleichbar waren. Es ist zu schlussfolgern, dass eine korrekt durchgeführte Reiki Behandlung weder bessere noch schlechtere Ergebnisse als eine vorgetäuschte Behandlung liefert und geht daher vermutlich nicht über die Wirkung eines Placebos hinaus.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Clark (2012): Effects of reiki, yoga, or meditation on the physical and psychological symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized pilot study. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternativ	Offen Randomisiert 4 Arme, Eingeschlossen: N=36 Ausgewertet: N=26 Attrition =10 (Arm A: 2x, B: 2x, C: 4x, D: 2x) Drop-Out =14 Land: USA (Virginia) Zeitraum: 6 Wochen	Gemischte Krebsdiagnosen (65.4% Mammakarzinom), Stadium I-IV CTX + Therapeutika Taxane, Vinca-Alkaloide und/oder Platin; Symptome PN ≥ 3 Monate Geschlecht (N=26): 88.5% weiblich Alter: Mittelwert: 59.04 Jahre; SD: 8.56 Jahre; Range: 38-72 Jahre	**Arm A:** N=9 Reiki 1x 60 min pro Woche für 6 Wochen + Aufzeichnen von Symptomen in einem Tagebuch **Arm B:** N=9 Yoga 1x 60 min pro Woche für 6 Wochen + Tägliche Yoga Übungen + Tagebuch über Übungen **Arm C:** N=9 Meditation 1x 60 min pro Woche für 6 Wochen	T0: Baseline (vor Intervention) T1: nach letzter Intervention (6 Wochen) **Prim. Endpunkte** 1. Psychische Belastung gemessen mit BSI-18 (Subskalen: Somatisierung, Depression, Angst) 2. Lebensqualität gemessen mit FACT&GOG-Ntx (5 teilige Likert Skala) 3.	Zu 1. T1: ANOVA: Kein signifikanter Gruppeneffekt (p = 0.351) Zu 2. ANOVA: Kein signifikanter Gruppeneffekt (p = 0.693) Zu 3. ANOVA: Kein signifikanter Gruppeneffekt (p = 0.529); Signifikant schlechtere Werte in Arm D von T0 zu T1 (p = 0.034) Zu 4. ANOVA: Kein signifikanter Gruppeneffekt (p = 0.149) **Zusammenfassung der Autoren:**	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Autoren keine COI „The authors would like to acknowledge the George Mason University Center of Consciousness and Transformation for their support of this study.“	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Genaues Flussdiagramm Vergleichbarkeit der Gruppen in demografischen und medizinischen Merkmalen gegeben Validierte Fragebögen und Angabe der Cronbach‘s Alpha Analyse unabhängig von Adhärenz wenn zweite Erhebung stattfand Einsicht in Compliance der Patienten durch Tagebuch und Möglichkeit der Intervention zuhause Angabe von Effektstärken, ausführliche und	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
e Medicine **Ref.ID: 256**			+ Tägliche Meditations Übungen + Tagebuch über Erfahrungen mit Übungen **Arm D:** N=9 Kontrollarm, Ganzheitliche Aufklärung der Chemotherapie induzierten peripheren Neuropathie 1x 60 min pro Woche für 6 Wochen + Dokumentation der Nachbereitung von Unterrichtsmaterialien Reiki Therapie durchgeführt	Neurotoxizität gemessen mit FACT & GOG-Ntx (5 teilige Likert Skala) 4. Achtsamkeit gemessen mit MAAS	„However, findings within the body of research have been positive and, combined with the findings of this pilot study, indicate that there is an appropriate role for Reiki, yoga, and meditation in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. The potentially beneficial physical and psychological changes that emerged from this study warrant further well-defined clinical investigation. “			übersichtliche Darstellung der Ergebnisse **CONTRA:** Zu geringe Power durch zu wenig Probanden um statistisch signifikante Unterschiede zu entdecken Kleine Stichprobengröße (auch wenn sie dies begründen) Keine Intention-To-Treat Analyse Fehlende Werte wurden durch Mittelwerte der Messungen ersetzt (aufgrund geringer Stichprobe) Nicht klar welche Patienten während der Studie Medikamente gegen die Neuropathie eingenommen haben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			von Reiki-Meistern Yoga Therapie von registrierten Yoga Lehrern durchgeführt Meditationsther apie durch Meditation Lehrer durchgeführt Ganzheitliche Aufklärung durch Onkologie Krankenschwes tern, Onkologie Sozialarbeiter oder registrierte Diätassistenten					Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden oder keine Einbeziehung dieser in die Analyse Informationen über die PN, Diagnose und Behandlung waren Selbstberichte, da kein Zugriff auf Krankenhausunterlagen möglich war – mögliche Falschangaben? Unterschiedliche Intensitäten der Interventionen: Yoga und Meditation konnten täglich durchgeführt werden, zudem kein Einbezug der Compliance als Kovariate in Analyse und nur einzelne ANOVAs für Endpunkte = keine Berücksichtigung	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								möglicher Interaktionen der Endpunkte bzw. deren Abhängigkeit voneinander (möglicherweise nicht möglich aufgrund der geringen Stichprobenzahl) Keine Begründung im Text für 1x Attrition; Inkonsistenz bei Angabe des p-Wertes im Text und Tabelle (Endpunkt 3, Pre-Post Arm D) Hoher Drop-Out (Probanden, welche nicht an allen Sitzungen teilnahmen) Keine Kontrolle für multiples Testen Wurde eine Testung auf Normalverteilung der Daten durchgeführt? Und damit eine adäquate Anwendung	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								statischer Tests? Hohe Wahrscheinlichkeit, dass Daten aufgrund der geringen Stichprobenanzahl nicht normalverteilt sind. Durchführungsort unklar und dadurch unklare Vergleichbarkeit der Rahmenbedingungen	

Clark (2012): In dieser Studie wurden drei komplementärmedizinische Ansätze zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit Chemotherapie induzierter peripherer Neuropathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur Schulungen über Neuropathie bekam, untersucht. Dabei wurden insgesamt 36 Chemotherapie Patienten in 4 Gruppen eingeteilt. Am Ende der Studie schlossen 26 Patienten die Studie ab und konnten ausgewertet werden. In den ersten drei Gruppen wurde jeweils eine alternativ medizinische Behandlung (Reiki, Yoga, Meditation) einmal wöchentlich für 60 Minuten über insgesamt 6 Wochen angewendet. Vor Beginn der Studie mussten die Patienten Fragebögen zu Neurotoxizität, Lebensqualität, psychischer Belastung und Achtsamkeit beantworten. Nach der letzten Therapie beantworteten die Patienten die Fragebögen erneut. Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass alle komplementär medizinischen Gruppen eine höhere Lebensqualität und niedrigere Neurotoxizität aufwiesen. Die Ergebnisse waren allerdings statistisch nicht bedeutsam. Die Neurotoxizität verschlechterte sich in der Kontrollgruppe hingegen bedeutsam. Die Studie lieferte keine Ergebnisse, die auf größere Unterschiede zwischen den Gruppen hindeuten. Bezüglich der Studienmethodik kann folgendes gesagt werden: Die verwendeten Fragebögen waren durch statistische Untersuchungen validiert. Zu Beginn der Studie war bereits die Anzahl der Probanden gering, und während der Studie schieden auch noch viele zusätzlich aus, sodass die sehr geringe Anzahl der am Ende der Studie untersuchten Probanden keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern konnte. Des Weiteren hatten die Autoren der Studie keinen Zugriff auf die Krankenhausunterlagen der Patienten, sodass die Patienten diese selbst angeben mussten, was zu möglichen Falschangaben geführt haben könnte. Außerdem waren die verschiedenen Therapien hinsichtlich ihrer Intensität schwer vergleichbar, da die Yoga- und Meditationstherapie von den Patienten täglich durchgeführt werden konnte, wohingegen dies bei der Reiki Therapie nicht der Fall war. Insgesamt zeigten weder Reiki, noch andere komplementäre Therapien, sowie die Standardversorgung einen bedeutsamen Einfluss auf die Lebensqualität.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
FitzHenry (2014): A randomized placebo-controlled pilot study of the impact of healing touch on fatigue in breast cancer patients undergoing radiation therapy. Integrative cancer therapies **Ref.ID: 257**	Monozentrisch Einfach verblindet (Patienten und Datenerhebung) (Block-) Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N=44 Ausgewertet: N=41 Attrition N=3 Land: USA (Tennessee) Zeitraum: Juli 2007 bis März 2009	Mammakarzinom (I,II) Post-OP, RTx 100% weiblich Alter: Mittelwert: 51.5 Jahre, SD: 9.2 (Range: 21-75) ECOG-Punktzahl von 0 bis 2	**Arm A:** N=21 Healing Touch 1x 45 min pro Woche für 5 bis 7 Wochen **Arm B:** N=20 Vorgetäuschte (Sham) Therapie 1x 45 min pro Woche für 5 bis 7 Wochen Healing Touch durchgeführt von registrierten Krankenschwestern, die mindestens ein Level 3 Trainingszertifikat hatten Sham Therapie durchgeführt von	**Prim. Endpunkte** 1. Fatigue Intensität gemessen mit BFI (Numerische Rating Skala mit 11 Punkten), wöchentlich 2. Fatigue Interferenz gemessen mit BFI (Numerische Rating Skala mit 11 Punkten), wöchentlich 3. Lebensqualität gemessen mit Functional Assessment of Cancer	Angabe der Mittelwerte: Baseline zu Studienende Zu 1. Über den Studienverlauf höhere Werte in Arm A (p = 0.024, adjustiert) durch nicht signifikant höhere Verringerung in Arm B (Mittelwert: 2.9 zu 2.2; Effektstärke: Cohen's d = -0.30) im Vergleich zu Arm A (Mittelwert: 4.1 zu 3.7; Effektstärke: Cohen's d = -0.18) Zu 2. Über den Studienverlauf höhere Werte in Arm A im Vergleich zu Arm B (p = 0.010, adjustiert) Zu 3.	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Autoren keine COI Diese Studie wurde durch ein Forschungsstipendium der Vanderbilt University unterstützt	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Die Therapeuten wurden während der Studie durch andere ersetzt, um zu vermeiden, dass der Patient zu sehr auf einen Therapeuten fokussiert wird Vergleichbarkeit von Gruppen für alle wichtigen demografischen Daten und klinischen Variablen Erfolgreiche Überprüfung der Verblindung nach Studienende Validierte Fragebögen und Angabe der Cronbach Alpha Adäquate Anwendung statistischer Verfahren	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Therapeuten mit aktiver Krankenpflegeli zenz	Therapy–Breast including FACT-G und breast-specific subscale, Prä-Post Messung	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen A und B (p = kA) **Zusammenfassung der Autoren:** „Our enrollment and retention indicate that HT is feasible for women during RT. Our pilot findings do not support a beneficial effect of HT on fatigue or QOL. Future research may explore increasing dose and teasing out therapist effect. “			und Einbezug von Kovariaten in die Analyse, Angabe von Effektstärken Anwendung von Cohen’s d zur Überprüfung der klinischen Signifikanz Erfassung von Depression und Angst mit dem HAD und Prüfung der Korrelation mit Fatigue und QoL **CONTRA:** Keine Standardisierung der vorgetäuschten Intervention Mehr Frauen in der Kontrollgruppe arbeiteten in Voll- oder Teilzeit – Unterschied jedoch nicht signifikant Teilnehmer der HT-Gruppe mussten häufiger den	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Therapeuten wechseln als die Scheintherapie Gruppe Keine Informationen über die Gesamtzahl der Behandlungen in den jeweiligen Gruppen am Ende der Studie Die Studie hatte keine ausreichende Power, um Unterschiede zwischen den Gruppen in den wichtigsten Ergebnisvariablen zu erkennen Keine Erhebung der bisherigen Erfahrungen mit CAM und keine Einbeziehung dieser in die Analyse→ Patienten in Arm B mit, aber auch ohne Vorerfahrung in Healing Touch könnten erkannt haben, dass es nicht korrekt durchgeführt wurde	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Keine Intention-To-Treat Analyse, auch wenn Attrition gering war Nicht signifikant (vielleicht aufgrund geringer Stichprobenanzahl) aber Fatigue ist bereits zur Baseline geringfügig höher in Arm A im Vergleich zu B	

FitzHenry (2014): In dieser Studie wurde der Einfluss von Healing Touch (HT), einer energiebasierten Therapie, auf Müdigkeit und Lebensqualität bei Frauen mit Brustkrebs, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, untersucht. Zu diesem Zweck erhielten 21 Patienten während ihrer Strahlentherapie für insgesamt 5 bis 7 Wochen eine wöchentliche 45-minütige Healing Touch Therapie. Im Gegensatz dazu erhielten 20 Patienten während ihrer Strahlentherapie für insgesamt 5 bis 7 Wochen eine wöchentliche 45-minütige Scheintherapie. Die Patienten beantworteten vor Beginn der Studie Fragebögen zu Müdigkeit und Lebensqualität. Die Fragebögen zur Ermüdung wurden dann jede Woche während der Strahlentherapie erneut erhoben. Nachdem alle Strahlentherapien abgeschlossen waren, wurde der Fragebogen zur Lebensqualität erneut erhoben. Die HT-Teilnehmer berichteten tendenziell über eine höhere Müdigkeit als die Scheintherapiegruppe, die statistisch bedeutsam in Bezug auf Erschöpfungsintensität und mit Müdigkeit verbundenen Einschränkungen (Interferenzen) war. Bemerkenswert ist, dass die Verringerung der Müdigkeitswerte stärker in der Placebogruppe ausgeprägt war, allerdings ist keine statische Untermauerung hierfür gegeben. Es gab keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Lebensqualität. Die Ergebnisse zeigen keine vorteilhafte Wirkung von HT in Bezug auf Müdigkeit oder Lebensqualität im Vergleich zu einer Scheinintervention. Bezüglich der Studienmethodik kann folgendes gesagt werden: Die verwendeten Fragebögen waren durch statistische Untersuchungen validiert. Die Therapeuten wurden während der Studie durch andere ersetzt, um eine Überfokussierung des Patienten auf einen Therapeuten zu vermeiden. Allerdings mussten die Teilnehmer der HT Gruppe häufiger den Therapeuten wechseln als die Scheintherapiegruppe. Darüber hinaus erhielten die Therapeuten der Scheintherapiegruppe keine genauen Handlungsanweisungen, sodass davon auszugehen ist, dass sich diese Therapien hinsichtlich ihrer Durchführung voneinander unterschieden. Außerdem wurde nicht genau angegeben, wie viele Therapien die einzelnen Gruppen am Ende erhalten hatten.

Frank (2007): Does	Monozentrisch	Verdächtige Brustläsionen, Konfrontiert mit	**Arm A:** N=42	T0: Baseline (vor Intervention)	Zu 1. Kein signifikanter Unterschied	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Informationen zu COI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
therapeutic touch ease the discomfort or distress of patients undergoing stereotactic core breast biopsy? A randomized clinical trial. Pain medicine (Malden, Mass.) **Ref.ID: 258**	Einfach verblindet (Patienten und Datenerhebung/-auswertung) (Block-) Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N=82 Ausgewertet: N=82 Land: USA (Springfield, Massachusetts) Zeitraum: kA Einmalige Umfrage	stereotaktischer Kern Biopsie 100% weiblich Alter: (Mittelwert ± SD) Arm A: 51.5 ± 11.6, Arm B: 53.0 ± 10.5	Krieger-Kunz Therapeutic Touch 1x 10 min **Arm B:** N=40 Placebo (Sham) Therapeutic Touch 1x 10 min Krieger-Kunz Therapeutic Touch durchgeführt von trainierten Therapeuten Placebo (Sham) Therapeutic Touch durchgeführt von unerfahrenen Behandlern	T1: nach Intervention **Prim. Endpunkte** 1. Schmerz gemessen mit VAS 2. Angst gemessen mit VAS 3. Nervosität gemessen mit VAS 4. Ängstlichkeit gemessen mit VAS 5. Unruhe gemessen mit VAS	zwischen Arm A und Arm B (p = 0.53) Subgruppenanalyse: Patienten mit Schmerzen zu T0 (N=18) hatten geringere Werte zu T1, während Patienten ohne Schmerzen zu T0 einen Anstieg zeigten (-11.2 ± 38.9 [SD] mm vs. 17.2 ± 27.3 mm; p = 0.0007) Zu 2. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = kA) Zu 3. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = 0.99) Zu 4.		Diese Forschung wurde durch ein Stipendium von Rays of Hope, a Walk towards the Cure of Breast Cancer, Springfield, MA unterstützt	Vergleichbarkeit von Gruppen gegeben Vorherige Schulung von Placebo-Therapeuten, um eine konsistente Placebo-Therapie sicherzustellen Verblindung der Patienten, des Klinik- und Planungspersonals des Brustzentrums und der Studienkoordinatoren Andere Variablen (Behandler, Volumen des Lokalanästhetikums, zuvor berichtete Schmerzen nach SCB, Alter, Dauer des SCB - Verfahrens und Anzahl der erhaltenen Biopsien) wurden in einem multivarianten Modell kontrolliert	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				6. Spannung gemessen mit VAS 7. Schreck gemessen mit VAS 8. Systolischer Blutdruck 9. Diastolischer Blutdruck 10. Puls	Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = kA) Zu 5. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = 0.90) Zu 6. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = kA) Zu 7. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = kA) Zu 8. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = 0.17) Zu 9.			**CONTRA:** Geringe Stichprobengröße -> Die erste Schätzung für die erforderliche Patientenanzahl war zu gering (240 Patienten hätten pro Arm erforderlich sein müssen) -> Begrenzte Aussagekraft zum Erkennen eines Unterschieds Keine Erhebung von Daten der Patienten, die sich über ihre zugeteilte Gruppe beschwerten Nur Kurzzeiteffekte wurden gemessen, die auch der Aufmerksamkeit zugerechnet werden können Es wurden nicht alle p-Werte zu den Mittelwertsvergleichen (Post) angegeben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = 0.75) Zu 10. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (p = 0.33) **Zusammenfassung der Autoren:** „Women undergoing stereotactic core breast biopsy received no significant benefit from therapeutic touch administered during the procedure. Therapeutic touch cannot be routinely recommended for patients in this setting. “			Ungenaue Beschreibung der Datenerhebungsmethoden, allgemein oberflächliche Beschreibung der Rahmenbedingungen Keine Aufzeichnung der bisherigen Erfahrungen mit CAM und keine Einbeziehung dieser in die Analyse Keine Effektstärken angegeben Patient könnte gefälschte Therapie durchschaut haben – Einfache Verblindung fragwürdig	

Frank (2007): Diese Studie versuchte zu bestimmen, ob eine Therapeutic Touch Therapie, die zum Zeitpunkt der stereotaktischen Biopsie von verdächtigen Brustläsionen verabreicht wurde, zu einer Verringerung von Angstzuständen und Schmerzen bei Patienten eines amerikanischen Brustzentrums führt. 82 Patienten wurden zufällig in zwei

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt vor und während der Biopsie eine Therapeutic Touch Therapie. Die andere Gruppe erhielt eine Placebo (Schein) Therapie. Schmerz- und Angstveränderungen wurden unmittelbar vor und nach der Biopsie gemessen. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Schmerzen nach der Biopsie, Angst, Ängstlichkeit oder physiologische Parameter festgestellt. In Bezug auf die Studienmethodik kann Folgendes gesagt werden: Es wurde darauf geachtet, dass die beiden Gruppen in Bezug auf demografische Daten und Vorbehandlungseigenschaften vergleichbar sind. Darüber hinaus wurden die Therapeuten der Placebo-Gruppe zuvor in der Durchführung des Behandlungsverfahrens geschult, um eine standardisierte Behandlung sicherzustellen. Die Forscher bestimmten jedoch vor Studienbeginn eine zu geringe erforderliche Teilnehmerzahl, sodass die Studie kein aussagekräftiges Ergebnis liefern konnte. Insgesamt zeigte die Studie, dass Frauen, die sich einer stereotaktischen Brustbiopsie unterzogen, keinen bedeutsamen Nutzen aus der während des Eingriffs verabreichten Therapeutic Touch Therapie zogen.									
Lutgendorf (2010): Preservation of immune function in cervical cancer patients during chemoradiation using a novel integrative approach. Brain, behavior, and immunity	Monozentrisch Offen (Block-) Randomisiert 3 Arme, Eingeschlossen: N=60 Ausgewertet: N=51 Attrition =9 (A: 4x, B: 3x, C: 2x) Land: USA (Iowa) Zeitraum: Mai 2002 bis März 2007	Zervikales Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom (IB1-IVA) RCTx 100% weiblich Alter: (Mittelwert ± SD in Jahren) Arm A: 48.1 ± 16.0, Arm B: 43.1 ± 9.6, Arm C: 48.0 ± 13.8; Range: 24-82	**Arm A:** N=21 Healing Touch 4x 20-30 min pro Woche **Arm B:** N=20 Entspannungstraining 4x 20-25 min pro Woche **Arm C:** N=19 Kontrollarm, Übliche Pflege, neutrales Video während Interventionszeit	T0: Baseline T1: 4 Wochen T2: 6 Wochen **Prim. Endpunkte** 1. CES-D (und einzelne Analyse der Subskalen Depressive Stimmung, positive Stimmung, vegetative Depression zu T0, T1, T2) 2. POMS-SF Subskalen	Zu 1. Nicht signifikante Verringerung in Arm A im Vergleich zu Arm B und Arm C (p = 0.09; IA Vgl. x Zeit); Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm B und Arm C (p = 0.96, IA über die Zeit) Depressive Stimmung: Signifikante Abnahme in Arm A im Vergleich zu Arm B und Arm C (p = 0.042; IA Vgl. x Zeit); Kein signifikanter Unterschied	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Autoren keine COI Diese Forschung wurde zum Teil durch das NIH Stipendium #R21AT009580 1 für Susan Lutgendorf, das NIH Stipendium #P20AT75601 für Karen Prestwood und das Stipendium #UL1RR024979 vom National	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben Messung der Teilnehmererwartungen an die Therapie im Vorfeld Messung von Langzeiteffekten Depression wurde mit verschiedenen und zuverlässigen Fragebögen untersucht Testung auf Normalverteilung der Daten	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 260			Dauer: 6 Wochen Healing Touch durchgeführt von erfahrenen Schwestern (3) Entspannungstraining durchgeführt von ausgebildeten wissenschaftlichen Mitarbeitern oder Doktoranden (3)	Angst und Depression zu s.o. 3. Lebensqualität gemessen mit FACT und Fatigue (Mittelwert und Dauer) mit FSI zu s.o. 4. Blutdruck (Entspannung) Woche 1,3,5?	zwischen Arm B und Arm C (p = 0.84); zu T2: geringere Werte für depressive Stimmung in Arm A (2.71) im Vgl. zu Arm B (3.62) und Arm C (4.56) (p=0.056, Mittelwertsvgl.); Keine Unterschiede für andere Subskalen Zu 2. Depression: Signifikante Abnahme in Arm A im Vergleich zu Arm B und Arm C (p = 0.046; IA Vgl. x Zeit); Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm B und Arm C (p = 0.68); zu T2: geringere Werte für depressive Stimmung in Arm A (3.81) im Vgl. zu Arm B (5.98) und		Center for Research Resources, NIH unterstützt	Alter und Krankheitsstadium sowie Gesundheitsverhalten als dauerhafte Kovariaten für die relevanten Endpunkte **CONTRA:** Nach fünf Patienten wurde das Studiendesign geändert und ein neues Randomisierungsschema angewendet Einige der Healing Touch Behandlungen wurden von einem Behandler durchgeführt, andere von zwei Behandlern (63,5% der Sitzungen) -> Keine einheitliche Behandlung Unterschiedliche Behandlungsdauer und unterschiedliche durchschnittliche	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm C (8.34) (p=0.069, Mittelwertsvgl.); Angst: Keine Unterschiede Zu 3. Keine signifikanten Effekte in den Armen für QoL oder Fatigue (p = kA) Zu 4. Ergebnis in Diskussion: keine Prä-Post Unterschiede in allen Armen **Zusammenfassung der Autoren:** „HT may benefit cervical cancer patients by moderating effects of chemoradiation on depressed mood and cellular immunity. Long-term clinical			Anzahl der Sitzungen in den Gruppen (auch wenn später getestet wird und gezeigt wird, dass es keinen Einfluss auf das Ergebnis hat) Kleine Stichprobengröße (Finale Stichprobengröße von 64 Patienten wurde für eine ausreichende Aussagekraft empfohlen) Keine Intention-To-Treat Analyse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					implications of findings are not known. “				
Lutgendorf (2010): Die Studie untersuchte die Wirkungen der alternativmedizinischen Healing Touch Therapie (HT) im Vergleich zu Entspannungstraining (RT) und üblicher Pflege (UC) bei weiblichen Gebärmutterhalskrebspatientinnen eines amerikanischen Krebszentrums, die eine Radiochemotherapie erhielten. Die Studienteilnehmer wurden zufällig in drei Gruppen eingeteilt, sodass am Ende 17 Teilnehmer pro Gruppe ausgewertet wurden. Während der 6-wöchigen Radiochemotherapie erhielten die Patienten 4 Sitzungen pro Woche ihrer zugewiesenen Therapie. In Woche 1, 4 und 6 wurden den Patienten Blutproben entnommen und sie mussten verschiedene Fragebögen ausfüllen. Bei der Auswertung eines Fragebogens, der depressive Symptome erfasste, zeigten die HT-Patienten bei einem Unterpunkt (Depressive Stimmung) eine bedeutende Abnahme im Vergleich zu den RT- und UC-Patienten. Betrachtet man den Fragebogen insgesamt und seine anderen Unterpunkte (Positive Stimmung, Vegetative Depression) konnten keine bedeutsamen Unterschiede festgestellt werden. Die beiden Unterpunkte (Angst und Depression) eines anderen Fragebogens zeigten beim Punkt Depression eine bedeutende Abnahme der HT-Patienten im Vergleich zu den anderen Patienten. Beim Unterpunkt Angst gab es keine Unterschiede. Bei der Messung der Lebensqualität und Fatigue wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. In Bezug auf die Studienmethodik kann Folgendes gesagt werden: Es wurden validierte und bewährte Fragebögen verwendet, und die Ergebnisse wurden mit allen relevanten Parametern sehr genau dargestellt. Zusätzlich wurden zwei verschiedene Fragebögen für die Erfassung von Depression verwendet. Ein Einfluss auf die Studienergebnisse könnte dadurch entstanden sein, dass in der HT-Gruppe die Therapie in der Regel von zwei Therapeuten gleichzeitig durchgeführt wurde, während in der RT-Gruppe nur ein Therapeut anwesend war. Außerdem war die durchschnittliche Behandlungsdauer in der HT-Gruppe länger als in der RT-Gruppe. Es sollte auch erwähnt werden, dass während der Studie das Studiendesign und damit die Randomisierungsmethode geändert wurde. Insgesamt konnte somit zwar ein Effekt von Healing Touch im Vergleich zu einer Gruppe mit Entspannungstraining und einer Kontrollgruppe auf Depression gefunden werden, aufgrund des unstetigen Studiendesigns und der kleinen Stichprobe ist dieses Ergebnis allerdings mit Vorsicht zu betrachten, auch da sich zum Ende der Studie die Werte für Depression insgesamt zwischen den Gruppen nicht bedeutsam unterschieden.									
Matouryp our (2015): An investiga tion of the effects of therapeut ic touch	Monozentrisch Vermutlich offen Randomisiert 3 Arme, Eingeschlossen: N=108	Mammakarzino m (Keine Metastasen im zentralen Nervensystem und im Verdauungssyst em) CTx	**Arm A:** N=36 Therapeutic Touch Therapie 1x 15-20 min kurz bevor Chemotherapie **Arm B:** N=36	T0: Baseline (vor Intervention) T1: 24 h nach Intervention Matourypour (2015): **Prim. Endpunkte**	Matourypour (2015): Zu 1. Signifikant geringere Dauer in Arm A im Vergleich zu Arm B und C (p <0.001); Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm B und C (p = 0.30)	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Autoren keine COI Diese Studie wird von der Tarbiat Modares University (Tehran, Iran) unterstützt	**PRO:** Ethik-Abstimmung vorhanden Stichprobengröße bestimmt durch Altman’s Nomogram	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
plan on acute chemotherapy-induced nausea in women with breast cancer in Isfahan, Iran, 2012-2013. Journal of education and health promotion **RefID: 261** **Matouryp our (2016): Investiga ting the effect of**	Ausgewertet: N=108 Land: Iran (Isfahan) Zeitraum: 5 Monate in 2012-2013 Einmalige Umfrage	100% weiblich Alter (Mittelwert ± Standardabweic hung in Jahren): 49.7 ± 9.2	Placebo Therapie 1x 15-20 min kurz bevor Chemotherapie **Arm C:** N=17 Kontrollarm Therapeutic Touch und Placebo Therapie durchgeführt vom Forscher nach Erlernen der Technik von einem Professor mit Therapeutic Touch Technik Zertifikat Während Therapeutic Touch Abstand von Händen des Anwenders	1.Dauer der Übelkeit zu T1 mit Checkliste Acute Phase 2.Häufigkeit der Übelkeit zu T1 mit s.o. 3. Beginn der Übelkeit zu T1 mit s.o. Matourypour (2016): **Prim. Endpunkt** 1. Intensitätsska la in Bezug auf Erbrechen (Skala 0-3) mit Acute Vomiting Intensity Scale zu T0 und T1 Vanaki (2016):	Zu 2. Niedrigere Häufigkeit in Arm A und B im Vergleich zu Arm C (p <0.001) Zu 3. Signifikante Verzögerung in Arm A im Vergleich zu Arm B und C (p <0.001) Matourypour (2016): Zu 1. Signifikante Reduktion in Arm A und Arm B im Vergleich zu Arm C (p<0.0001); Kein Unterschied zwischen Arm A und B (p=0.07) Vanaki (2016): Zu 1. Siehe Ergebnis Endpunkt 1 bei Matourypour 2015			Testung auf Normalverteilung der Daten Validierter und zuverlässiger Fragebogen Ein Anwender Detaillierte Beschreibung des Therapeutic Touch Prozesses **CONTRA:** Interventionen durchgeführt durch den Forscher Nur Kurzzeiteffekte gemessen, die auch der Aufmerksamkeit zugerechnet werden könnten Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden und	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
therapeutic touch on the intensity of acute chemotherapy-induced vomiting in breast cancer women under chemotherapy. Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research **RefID: 262** **Vanaki (2016): Therapeutic touch for**			zum Körper des Patienten 12-15cm Während Placebo Abstand von Händen des Anwenders zum Körper des Patienten mehr als 20cm Mittlere Interventionsdauer: 21.38 min. (SD: 6.04)	**Prim. Endpunkte** 1. Dauer der Übelkeit mit nausea chart of acute phase 2. Häufigkeit der Übelkeit (gemessen mit s.o.) 3. Intensität der Übelkeit (unklare Erhebung)	Zu 2. Siehe Ergebnis Endpunkt 1 bei Matourypour 2015 Zu 3. Kruskal-Wallis-Test: Signifikanter Gruppenunterschied ($p < 0.001$): Signifikant geringere Intensität in Arm A (unklar ob im Vergleich zu Arm B und C; p= kA) **Zusammenfassung der Autoren:** Matourypour (2015): „The results showed that the use of the therapeutic touch program, complementary therapy conducted with the defined conditions, has a positive impact on reducing the			keine Einbeziehung dieser in die Analyse Keine genaue Angabe des Krebsstadiums oder vorheriger Behandlungen, Zeit seit Diagnose, Komorbiditäten etc. – Vergleichbarkeit der Gruppen fragwürdig Mittlere Interventionsdauer länger für Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen in der Anamnese (20-25 Minuten) und erneuter Interventionsbedarf in 69.4% - aber keine Subgruppenanalyse oder Information wie viele Patienten Magen-Darm-Erkrankungen in der Anamnese hatten, was bedeutet „Reassessment Phase“?	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
nausea in breast cancer patients receiving chemotherapy: Composing a treatment. Complementary Therapies in Clinical Practice **RefID: 268**					duration of acute nausea and delaying its onset. " Matourypour (2016): „Therapeutic touch was effective in reducing vomiting in the intervention group. However, the patients experienced lower-intensity vomiting which may be because of presence of a therapist and probably the reduced anxiety related to an additional intervention. " Vanaki (2016): „Results of this randomized control trial showed that TT is effective on duration, times and intensity of nausea; therefore, TT can be			Mehr einkommensstarke Patienten in der Interventionsgruppe (16.7%) als in der Placebo- (5.6%) und Kontrollgruppe (2.8%), jedoch nicht signifikant Angabe der einfachen Verblindung fragwürdig: Patienten könnten gefälschte Therapie durchschauen und zumindest Arm C kann nicht verblindet sein – Matourypour (2015): **CONTRA:** Keine Darstellung der statistischen Ergebnisse von Endpunkt 3 im Ergebnisteil – p-Wert wird im Abstract erwähnt. Keine Info zur Analyse, Ergebnisdarlegung ergibt keinen Sinn da	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					used as an alternative method for patients who are willing to use this technique. “			nur Prozentzahlen gegeben werden Selektive Berichterstattung, welche höchstens im Zusammenschluss der beiden bzw. drei Studien Sinn ergibt Keine Information ob 1. Runde CTx oder fortgeschritten Angabe der Mean Ranks (Endpunkt 2) nicht aussagekräftig, da nicht zurückverfolgt werden kann, was im Mittel bzw. Median angekreuzt wurde Keine detaillierten Informationen zu Fragebögen für die primären Ergebnisse und undurchsichtige Darstellung dieser Matourypour (2016):	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								CONTRA: Im Text steht, dass die Checkliste auch schon vor der Intervention ausgefüllt wurde, aber es werden keine Daten geliefert oder ein Prä-Post Vgl. aufgestellt. Es wird dadurch auch nicht klar, ob die Gruppen vor der Intervention bezüglich der Häufigkeit des Erbrechens überhaupt vergleichbar waren; es wird zudem nicht explizit erwähnt, ob zum Zeitpunkt der Studie die CTX gestartet wird (dies also die 1. Runde für die Patienten ist) oder die Patienten schon weiter fortgeschritten sind. Angabe der Mean Ranks nicht aussagekräftig, da nicht zurückverfolgt werden kann, was im	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Mittel bzw. Median angekreuzt wurde Vanaki (2016): **CONTRA:** Keine Informationen zur Art der Randomisierung Keine Informationen zur Verblindung Keine statistische Tabelle für die Intensität der Übelkeit Ergebnisse der VAS (Übelkeitsintensität) vor Intervention/CTX, aber nicht danach? Wie wird die Intensität nach der Intervention gemessen? Was sind Ergebnisse des VAS? Keine Werte für einzelne Zeitpunkte (morgens, mittags, abends, nachts)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Allgemein oberflächliche oder sogar selektive Berichterstattung, die die Interpretation der Ergebnisse in Frage stellt (nicht ausführlich)	

Die folgenden 3 Studien schlossen alle die gleiche Stichprobe ein, berichteten aber teilweise verschiedene Endpunkte. Die Autoren schlossen Frauen mit Brustkrebs aus einem iranischen Fachzentrum für Krebs ein. Die 108 Patienten wurden zufällig in drei Gruppen eingeteilt, so dass sich in jeder Gruppe 36 Patienten befanden. Die erste Gruppe erhielt vom Forscher vor der Chemotherapie einmal für 20 Minuten eine Therapeutic Touch Therapie. Die zweite Gruppe erhielt in gleicher Weise eine Placebo Therapie. Die dritte Gruppe erhielt nur eine Chemotherapie.

Matourypour (2015): Die Auswirkungen der Behandlung auf Dauer, Häufigkeit und Auftreten von Übelkeit wurden untersucht. Die Patienten beantworteten Fragebögen während der akuten Phase (unmittelbar nach der Chemotherapie bis zum nächsten Morgen). Die Therapeutic Touch Therapie bewirkte eine bedeutsam kürzere Übelkeitsdauer als die Placebo Therapie und die Gruppe, die nur Chemotherapie erhielt. Es wurden keine Unterschiede zwischen der Placebo Gruppe und der normalen Chemotherapie Gruppe festgestellt. Die Therapeutic Touch Gruppe und die Placebo Gruppe zeigten eine bedeutsame Abnahme der Häufigkeit von Übelkeit im Vergleich zur normalen Chemotherapie Gruppe. In der Therapeutic Touch Gruppe wurde im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen eine bedeutsame Verzögerung des Auftretens von Übelkeit festgestellt. Zur Studienmethodik kann folgendes gesagt werden. Zu den Fragebögen, mit denen die Daten erhoben wurden, gab es nur wenige Informationen. Die Ergebnisberichtung ist undurchsichtig und die statistischen Analysen teilweise nicht nachvollziehbar dargestellt. Insgesamt können die Ergebnisse als wenig vertrauenswürdig betrachtet werden, insbesondere da die anfängliche Gruppenvergleichbarkeit aufgrund fehlender demographischer Variablen angezweifelt werden kann und die gesamte Berichterstattung äußerst selektiv wirkt.

Matourypour (2016): Die Auswirkungen der Behandlung auf die Intensität des Erbrechens wurden untersucht. Die Patienten beantworteten einen Fragebogen vor der Behandlung und 24 Stunden danach erneut. Die Therapeutic Touch Therapie sowie die Placebo Behandlung führten zu einer bedeutsamen Verringerung der Intensität in Bezug auf Erbrechen im Vergleich zu der Gruppe, die nur Chemotherapie erhielt. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Therapeutic Touch Gruppe und der Placebo Gruppe. Die Studie zeigt somit, dass Therapeutic Touch Therapie und Placebo Behandlungen die Intensität in Bezug auf Erbrechen im Vergleich zu Chemotherapie ohne andere Behandlungen verringern können. Eine Therapeutic Touch Therapie lieferte keine besseren oder schlechteren Ergebnisse als eine Placebo Behandlung. Zur Studienmethodik kann folgendes gesagt werden: Es wurde ein validierter und verlässlicher Fragebogen verwendet. Allerdings werden die Daten zur Erhebung vor der Intervention nicht gegeben und somit auch nicht gezeigt, ob die Gruppen diesbezüglich überhaupt vergleichbar waren. Durch die Darstellung der Ergebnisse in transformierter Form, können die Ursprungsdaten und damit die mittlere Intensität pro Gruppe nicht nachvollzogen werden.

Vanaki (2016): Vor jeder Gruppenbehandlung gaben die Patienten auf einer Skala die Übelkeitsintensität an. In den folgenden 24 Stunden (akute Phase) nach der Behandlung zeichneten die Patienten die Dauer und Häufigkeit der Übelkeit auf. Der Studie zufolge zeigte die Therapeutic Touch Gruppe im Vergleich zur Placebo- und Kontrollgruppe eine

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
bedeutsam geringere Dauer, Häufigkeit und Intensität der Übelkeit. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass Therapeutic Touch Behandlungen die Dauer, Häufigkeit und die Intensität der Übelkeit effektiv beeinflussen können. In Bezug auf die Studienmethodik kann folgendes gesagt werden: Es wurde darauf geachtet, dass alle Behandlungen von demselben Therapeuten durchgeführt wurden. In der Studie wurde jedoch nicht angegeben, auf welche Art und Weise die Patienten in die verschiedenen Gruppen eingeteilt wurden. Auch bezüglich der Verblindung wurde nichts erwähnt. Darüber hinaus wurden die Daten nur zu einem bestimmten Zeitpunkt einmal erhoben, was es sehr schwierig macht, die Einflüsse der Therapien zu erfassen und die Therapien miteinander zu vergleichen. Außerdem wurden die Gesamtdaten nur oberflächlich oder gar selektiv dargestellt, was eine Interpretation der Ergebnisse erschwert. Insgesamt zeigt die Studie nicht, ob die Patienten in den einzelnen Gruppen vergleichbar waren, da beispielsweise keine weiteren Krebs Charakteristika genannt wurden. **Gesamtbewertung:** Obwohl die Studien 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 Einzelstudie treten Mängel auf, insbesondere in der Art einer selektiven Darstellung oder Beschreibung, welche sich durchaus unterscheiden. So werden in einer Studie Informationen gegeben, welche man in der anderen vergeblich sucht oder es kommen Zweifel auf, welche Messinstrumente nun letztendlich eigentlich zum Einsatz kamen. Insgesamt sind aber alle Studien schwer verständlich und zeichnen sich durch eine unzureichende Beschreibung der Rahmenbedingungen, sowie in einer irreführenden Ablaufs- und Erhebungsbeschreibung aus. In keiner der Studien wird die anfängliche Vergleichbarkeit der Gruppen deutlich und damit glaubwürdig vermittelt und die teilweise irreführende Darstellung der Erhebung und der Einsatz der Messinstrumente im Allgemeinen schränken die Glaubwürdigkeit und Verlässlichkeit der Ergebnisse deutlich ein. Zudem ist nicht auszuschließen, dass eine mögliche Verzerrung durch das Ausführen der Interventionen durch den leitenden Forscher aufgetreten ist, da eine Verblindung und damit Unwissen über die Gruppenzuteilung entweder nicht stattfand oder nur auf Seiten der Patienten gegeben war.									
Mustian (2011): Polarity Therapy for Cancer-Related Fatigue in Patients With Breast Cancer	Prospektiv Monozentrisch Offen Randomisiert 3 Arme, Eingeschlossen: N=45 Ausgewertet: N=43	Mammakarzinom (Stadium 0-III) Post-OP (N = 35), Post-CTX (N = 28) + RTX (mind. 8 Behandlungen vor der Studie + mind. 18 weitere), aktuell keine CTX	**Arm A:** N=13 Klinische Standardversorgung + Polarity Therapie 1x 75 min pro Woche (Montag oder Dienstag) für 3 Wochen **Arm B:** N=15	T0: Baseline (vor der ersten Intervention) T1: nach Woche 1 T2: nach Woche 2 T3: nach Woche 3 **Prim. Endpunkte**	Zu 1. Keine Unterschiede zwischen den Armen (p = 0.72) zu irgendeinem Zeitpunkt Zu 2. Keine Unterschiede zwischen den Armen (p = 0.21) zu irgendeinem Zeitpunkt	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Autoren keine COI „This study was supported by NCCAM Grant 5R21AT2531 and NCI Grants 1K07CA120025 and K07CA 132916“	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf demografische Variablen Detaillierte Beschreibung der Massagetechnik	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Receiving Radiation Therapy: A Randomized Controlled Pilot Study. Integrative cancer therapies **RefID: 527**	Attrition =2 (freiwillig wiederrufen, weil nicht genug Zeit) Drop-Out =3 (1x keine Daten für T2 und T3, 1x kein Fatigue Tagebuch, 1x partielle Tagebuch Daten) Land: USA (Rochester, NY), Suchzeitraum: kA Zeitraum: 4 Wochen	Fatigue (≥2 auf einer 11-Punkte-Skala) 100% weiblich Alter: Range 34-84 (Seite 6), 24-84 (Seite 16, Tabelle 1), Mittelwert 52.9	Klinische Standardversorgung + Modifizierte (Schwedische) Massagen 1x 75 min pro Woche (Montag oder Dienstag) für 3 Wochen **Arm C:** N=15 Kontrollarm mit Angebot 2 Massagen nach der Studie zu erhalten, Standardversorgung PT-Behandlungen von registrierten Polarity Behandlern durchgeführt	1. Fatigue gemessen mit BFI (1x pro Woche, freitags, 11-Punkte Skala) 2. HRQL gemessen mit FACIT-F (1x pro Woche, freitags) 3. Feedback gemessen mit einer Frage (5-Punkte Skala) **Sek. Endpunkt** 4. Fatigue gemessen mit täglichen Fatigue	Zu 3. Zunahme in Arm A und Arm B (p= kA) Zu 4. Deutlich größere Reduktion in Arm A im Vergleich zu Arm B (p = 0.04) **Zusammenfassung der Autoren:** „The present pilot randomized clinical trial supports previous experimental research showing that PT, a noninvasive and gentle energy therapy may be effective in controlling CRF. “			Baseline Unterschiede als Kontrollvariable in Analysen einbezogen Standardisierte Tages- und Zeitintervalle für Interventionen und Datenerfassungen Nachvollziehbare statistische Auswertungen Kritische Betrachtung des eigenen Ansatzes und der Ergebnisse Massagetherapeuten mit Erfahrung bei Krebspatienten Gründliche statistische Kontrolle der Analysen und Durchführung von Korrekturen (Bayesian Analyse als Kontrolle für kleine Stichproben und hohe SD)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Modifizierte Massagen von lizenzierten Massagetherap euten durchgeführt	Tagebüchern (11-Punkte Skala)				Absicht Dialoge zwischen dem Behandler und dem Patienten zu minimalisieren **CONTRA:** Kleine Stichprobengröße Bei T0: höhere Fatigue Werte in Arm A (M = 3.7; SD = 2.3) und Arm B (M = 3.0; SD = 1.7) als Arm C (M = 1.8; SD = 1.4; p = 0.03) im BFI als auch im Tagebuch (p = 0.003) Keine Standardisierung von Zusatzbehandlungen Inkonsistente Informationen in Tabellen und Text Verzerrungen bei subjektiven Endpunkten möglich, da die	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Probanden über das Ziel der Studie informiert wurden Keine Intention-to-Treat-Analyse Drop-Out unzureichend beschrieben Keine Standardisierung der von den Probanden eingenommenen Medikamente Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden und keine Einbeziehung dieser in die Analyse Kein Vergleichs- und p-Wert zu den sekundären Messpunkten zwischen Intervention- und Kontrollarm	

Mustian (2011): Die Studie bot weiblichen Brustkrebspatientinnen eine von drei möglichen Behandlungsroutinen an. Die Patienten wurden zufällig in eine von drei Gruppen zugeordnet. Ein Verfahren beinhaltete zusätzlich zu den regulären Behandlungen eine Polarity Therapie durch registrierte Therapeuten. Ein weiteres Verfahren umfasste modifizierte

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
schwedische Massagen durch lizenzierte Massagetherapeuten. Diese ersten beiden Gruppen erhielten drei Wochen lang jeweils zu Wochenbeginn die entsprechende Therapie (75 Minuten). Die dritte Option bestand nur aus normalen Behandlungen. Die Studie umfasste insgesamt 45 Patienten. Der Effekt der verschiedenen Interventionen auf krebsbedingte Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde gemessen. Die Patienten beantworteten zwei Fragebögen vor der ersten Behandlung und einige Tage nach jeder Behandlung. Darüber hinaus wurde ihr Feedback zur Behandlung durch eine Frage eingeholt und die Patienten mussten während des Untersuchungszeitraums ein Tagebuch über krebsbedingte Fatigue führen. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf krebsbedingte Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bei der Auswertung der Tagebücher wurde festgestellt, dass die Polarity Therapie Gruppe bedeutsam niedrigere krebsbedingte Fatigue Werte aufwies als die Massagegruppe. Die Effekte wurden ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Ermüdungsausgangswerte zwischen den Gruppen berechnet. Mit der Einbeziehung dieser Werte sind die Effekte nicht mehr bedeutsam. In Bezug auf die Studienmethodik kann Folgendes gesagt werden: Es wurde darauf geachtet, dass die Behandlungen immer zu Beginn der Woche durchgeführt wurden und die Fragebögen wenige Tage später von den Patienten ausgefüllt wurden. Bereits zu Beginn der Studie zeigte die Polarity Therapie Gruppe einen höheren Grad an Fatigue, was eine Vergleichbarkeit der Gruppen erschwert.									
Orsak (2015): The effects of Reiki therapy and companionship on quality of life, mood, and symptom distress during chemotherapy.	Monozentrisch Offen Randomisiert 3 Arme, Eingeschlossen: N=36 Ausgewertet: N=kA Attrition =1 (Arm B) Drop-Out =2 (Arm A) Land: USA (Pittsburgh) Zeitraum: kA	Mammakarzinom (I-III) 97.2% weiblich (1x männlich) Alter: 34 bis 67 Jahre (Mittelwert 48.81 Jahre)	**Arm A:** N=15 Reiki Therapie 4x 30 min **Arm B:** N=11 Begleiter 4x 30 min **Arm C:** N=10 Kontrollarm, Übliche Pflege Dauer: 4 CTX Zyklen	T0: Baseline T1: nach CTx 1 T2: nach CTx 2 T3: vor CTx 4 T4: nach CTx 4 **Prim. Endpunkte** 1. Lebensqualität gemessen mit FACT: Breast Cancer Version	Zu 1. Signifikante Gruppe x Zeit Interaktion; ($p<0.001$); Verbesserung in Arm A und Arm B im Vergleich zu Arm C über den Studienzeitraum; Bessere Werte in Arm B im Vergleich zu Arm A über den Studienzeitraum Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über den	Laut Autoren keine Nebenwirkungen	Laut Angaben des Autors keine COI und keine finanzielle Unterstützung für die Studie	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen für alle wichtigen demografischen Daten Validierte Fragebögen Keine Beeinflussung durch Umgebungsfaktoren Neben Kurzzeiteffekten wurden auch Langzeiteffekte gemessen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Journal of evidence-based complementary & alternative medicine **RefID: 264**			Reiki Therapie durchgeführt von 5 Level II Therapeuten und 1 Master Level Therapeut Begleiter war ein Reiki Therapeut, der die Patienten begleitete und mit ihnen sprach, aber keine therapeutische Intervention oder körperlichen Kontakt anwandte	4 scale (Scores 0-144) 2. Symptom Distress Scale (Scores 13-65) 3. Gesamtpunktzahl für Stimmungsstörrungen berechnet mit PMF (Scores 0-100) 4. Angst gemessen mit Subskala von PMF 5. Depression gemessen mit Subskala von PMF	Studienverlauf (IA Gruppe x Zeit; p <0.47) Zu 3. Signifikante Gruppe x Zeit Interaktion; (p<0.001); Zu T4: Bessere Werte in Arm B im Vergleich zu Arm A und Arm C über den Studienzeitraum; Verbesserung in Arm A im Vergleich zu Arm C über den Studienzeitraum Zu 4. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über den Studienverlauf (IA Gruppe x Zeit; p <0.388) Zu 5. Keine signifikanten Unterschiede			Übersichtliche Darstellung der Hypothesen Einbezug des Alters und Krebsstadium in die Analyse Bonferroni Korrektur für multiples Testen **CONTRA:** Unterschiede zwischen den Gruppen in Lebensqualität und Stimmung zu Beginn der Studie Keine Informationen zur Randomisierungsmethode Daten für die Kontrollgruppe wurden nicht gleichzeitig mit den beiden anderen Gruppen gesammelt Ausbildungsniveau der Therapeuten war nicht	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				6. Zorn gemessen mit Subskala von PMF 7. Kraft gemessen mit Subskala von PMF 8. Müdigkeit gemessen mit Subskala von PMF 9. Verwirrung gemessen mit Subskala von PMF 10. Kurzfristige Effekte auf die Stimmung T3 vs. T4	zwischen den Gruppen über den Studienverlauf (IA Gruppe x Zeit; p <0.555) Zu 6. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über den Studienverlauf (IA Gruppe x Zeit; p <0.544) Zu 7. Signifikante Gruppe x Zeit Interaktion; (p<0.001); Zu T4: Niedrigste Werte in Arm A Zu 8. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über den Studienverlauf (IA Gruppe x Zeit; p <0.176)			gleich (1x Master-Level vs. 5x Level II) Unterschiedliche Gruppengrößen und sehr kleine Stichproben Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden und keine Einbeziehung dieser in die Analyse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 9. Signifikante Gruppe x Zeit Interaktion; (p<0.001); Zu T4: Bessere Werte in Arm B im Vergleich zu Arm A und Arm C; Bessere Werte in Arm A im Vergleich zu Arm C 10. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über den Zeitraum für Angst, Depression, Ärger, Verwirrung, Kraft und Gesamtstimmung; Signifikante Gruppe x Zeit Interaktion für Fatigue; (p<0.001); Schlechtere Werte in Arm C und bessere Werte in Arm A und B; Bessere Werte in				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm B im Vergleich zu Arm A **Zusammenfassung der Autoren:** „The present study found that Reiki is an accepted form of treatment, has no adverse effects, and helps improve well-being, making chemotherapy a more bearable treatment. “				

Orsak (2015): Das Ziel dieser Studie war es, die Akzeptanz von Reiki Therapie bei mit Chemotherapie behandelten Brustkrebs Patienten eines amerikanischen Krebszentrums zu bestimmen und Reiki mit zwei Kontrollgruppen bestehend aus einer Gruppe, die einen Begleiter bekam und einer Gruppe, die die normalen Behandlungen bekam, zu vergleichen, um mögliche Auswirkungen von Reiki auf Symptomberichterstattung, Lebensqualität und Stimmung zu untersuchen. Die Studie war in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil wurden Daten über die Gruppe, die die üblichen Behandlungen bekam, gesammelt (10 Teilnehmer). Im zweiten Teil wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip in Reiki-Gruppe (15 Teilnehmer) und in Begleiter-Gruppe (13 Teilnehmer) eingeteilt. Der Begleiter war ein Reiki Therapeut, der die Patienten während der Chemotherapie begleitete und mit ihnen sprach, aber keine therapeutische Intervention oder körperlichen Kontakt anwandte Diese beiden Gruppen erhielten während der insgesamt vier Chemotherapien die entsprechende Behandlung für 30 Minuten. Die Studie zeigte, dass die Stärke der Symptome in allen Gruppen gleich blieb. Im Vergleich zur Gruppe, die die üblichen Behandlungen erhielt, berichteten sowohl die Reiki-Gruppe als auch die Begleiter-Gruppe über Verbesserungen der mit Brustkrebs verbundenen Lebensqualität und Stimmung im Laufe der Zeit. Patienten in der Begleiter Gruppe berichteten durchweg über mehr Verbesserungen als diejenigen in der Reiki Gruppe. Stimmungszustände wie Angst, Depressionen, Wut und Müdigkeit änderten sich im Verlauf der Chemotherapie nicht. Es ist zu beachten, dass die Begleiter Gruppe zu Beginn der Studie über eine bessere Lebensqualität und Stimmung berichtete. Dieser Umstand könnte die Ergebnisse verfälscht haben. Eine weitere Einschränkung der Studie ist, dass die Reiki-Therapeuten ein unterschiedliches Erfahrungsniveau hatten. Auch das Randomisierungsverfahren wurde nicht weiter beschrieben. Abschließend sollte erwähnt werden, dass nur sehr wenige Patienten in der Studie untersucht wurden und die Größe

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
jeder Gruppe unterschiedlich war. Die Studie gibt Hinweise, dass Reiki eine wirksamere Behandlungsform im Vergleich zur normalen Behandlung allein sein könnte, jedoch nicht im Vergleich zu einem Begleiter.									
Potter (2007): Breast biopsy and distress: feasibility of testing a Reiki intervention. Journal of holistic nursing: official journal of the American Holistic Nurses' Association **RefID: 265**	Multizentrisch Offen (Block-) Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N=35 Ausgewertet: N=32 Attrition =3 (2x Arm B, 1x Arm A Keine Biopsie) Drop-Out =1 (Arm A: Nur erste Intervention, weil sie sich unkomfortabel fühlte) Land: USA Zeitraum: Dezember 2002 - Februar 2004	Eingetragen für ambulante BB 100% weiblich Alter: Mittelwert (Standardabweichung [Range]) Arm A = 52 (8.86 [37-75]) Jahre, Arm B = 51 (6.19 [39-61]) Jahre Keine aktuelle Brustkrebsdiagnose, aber Möglichkeit einer vorherigen BB- oder Krebsdiagnose	**Arm A:** N=18 Reiki Therapie 2x 45-50 min Eine innerhalb 7 Tagen vor und eine innerhalb 7 Tagen nach Biopsie **Arm B:** N=17 Kontrollarm, konventionelle Pflege Reiki Therapie durchgeführt von zertifizierten Behandlern	T0: Baseline (1-7 Tage vor BB) T1: nach BB (Telefon) T2: nach 7 Tagen (Telefon) **Prim. Endpunkte** 1. STAI (Skala 1-4) 2. CES-D (Skala 0-3) 3. HADS (Ergebnis 0-3) 4. Angst Subskala von HADS	Zu 1. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p = kA) Signifikante zeitliche Abnahme in beiden Armen (p = 0.0119) Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p = kA) Keine signifikante zeitliche Veränderung in beiden Armen (p = 0.6200) Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p = kA)	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angabe von COI “This study was funded by the following grants: U.S. Army Medical Research and Material Command (DAMD17-00-1-0509), Yale University School of Nursing; American Cancer Society Grant (DSCN-02-206-01-SCN); Oncology Nursing Society Foundation: Ortho	**PRO:** Ethik-Abstimmung vorhanden Geplante Aufsichtstreffen zur Überprüfung des Protokolls, der Dokumentation und der therapeutische Bedenken Validierte Fragebögen und Angaben der Cronbach Alpha Poweranalyse Überprüfung der Gültigkeit und Zuverlässigkeit der Interventionen **CONTRA:** Kleine Stichprobengröße mit nur 20%	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				(Ergebnis 0-21) 5. Depression Subskala von HADS (Ergebnis 0-21)	Signifikante zeitliche Abnahme in beiden Armen (p = 0.0187) Zu 4. Signifikante zeitliche Abnahme in beiden Armen (p = 0.0011) Zu 5. Keine signifikante zeitliche Veränderung in beiden Armen (p = 0.7023) **Zusammenfassung der Autoren:** „Reiki, when administered in the naturalistic setting of a complementary therapy office, did not suggest evidence of efficacy. An intervention offered within the bounds of the conventional care setting may be		Biotech; National Institute of Nursing Research through University of Washington Biobehavioral Nursing Research Training Grant T32NR007106. ”	Vorhersagekraft + Angst- und Depressionswerte waren bereits zu Beginn der Studie niedrig (Bodeneffekt) Mögliche Auswahlverzerrung (Patienten arbeiten im universitären Umfeld, viele üben selbst Gesundheitsberufe aus) Keine Angaben zu den aktuellen Messzeiten = Oberflächliche Darstellung der Ergebnisse mit wenigen statistischen Belegen Keine Angabe von Konfidenzintervallen oder Effektstärken Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden und	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					more feasible for addressing BB distress. “			keine Einbeziehung dieser in die Analyse Warum nur Datenerfassung zu T2 für STAI und keine anderen Endpunkte? Kein Placebo-Arm	
Potter (2007): Diese Studie untersuchte die Auswirkungen von Reiki Therapie auf Brustbiopsie Patienten in Bezug auf Angstzustände und Depressionen in fünf regionalen Gesundheitseinrichtungen. Zu diesem Zweck wurden 35 Teilnehmer zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt Reiki Therapie einmal vor und einmal nach der Biopsie. Die andere Gruppe erhielt nur die üblichen Behandlungen. Die Teilnehmer füllten insgesamt 3 Fragebögen zu Angstzuständen und Depressionen aus. Die Studie ergab keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Angstzustände und Depressionen. In beiden Gruppen war eine bedeutsame Verringerung der Angst zu verzeichnen. In Bezug auf die Studienmethodik kann Folgendes berichtet werden: Es wurde darauf geachtet, dass die Reiki Therapien standardisiert waren und dies wurde durch Aufsichtstreffen immer wieder überprüft. Obwohl vor Beginn der Studie geprüft wurde, wie viele Teilnehmer für ein zufriedenstellendes Ergebnis nötig seien, wurden nicht genügend Personen für ein solches Ergebnis in die Studie aufgenommen. Darüber hinaus waren die meisten Teilnehmer medizinisches Personal, von denen die meisten bereits mit einer Biopsie in Kontakt gekommen waren. Daher ist es kaum möglich, die Studiengruppe als aussagekräftig zu bezeichnen.									
Roscoe (2005): Treatment of radiotherapy-induced fatigue through a nonphar	Monozentrisch Offen Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N=16 Ausgewertet: N=15	Brustkrebs 100% weiblich Alter: 35-72 Jahre, Mittelwert: 52.5 Jahre	**Arm A:** N=5 Polarity Therapie 1x 60-75 min dienstags über eine Woche **Arm B:** N=5	T0: Vor erster Intervention (Baseline) T1: 3 Tage nach erster Intervention (Woche 1) T2: 3 Tage nach zweiter Intervention (Woche 2)	Zu 1. T1: Signifikante Verbesserung in Arm A und Arm B (Mittlere Veränderung = 1; SD = 1.46) im Vergleich zu Arm C (MV = -0.6; SD = 0.93; p = 0.04) T2: Signifikante Verbesserung in Arm	Laut Studie keine Nebenwirkungen 1 Person: „strongly not recommend“ PT	Keine Angaben zu COI	**PRO:** Ethik-Abstimmung vorhanden Validierte und zuverlässige Fragebögen Minimierung der Gespräche zwischen Therapeut und Patient	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
macological approach. Integrative cancer therapies **RefID: 284**	Attrition =1 (Nicht zu verwertende Daten) Land: USA (Rochester) Zeitraum: kA	Dritte Woche Strahlentherapie Mindestens 2 von 10 Punkten auf einer Fatigue Skala Mindestens 10 Radiotherapie Behandlungen	Polarity Therapie 2x 60-75 min dienstags über zwei Wochen **Arm C:** N=5 Kontrollarm, Standardpflege PT durchgeführt von einem registrierten Polarity Therapeuten	**Prim. Endpunkte** 1. Fatigue gemessen mit BFI 2. (Einfluss der Fatigue auf) Lebensqualität gemessen mit FACIT-F 3. Feedback	A und Arm B (1x PT: MV = 1.6; SD = 1.10, 2x PT: MV = 2.2; SD = 1.03) im Vergleich zu Arm C (p = 0.05); Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm A und Arm B (p = kA) Zu 2. T1: Signifikante Verbesserung in Arm A und Arm B (MV = 3.8; SD = 13.5) im Vergleich zu Arm C (MV = -8.0; SD = 5.6; p = 0.02) T2: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p = 0.68) Zu 3. 4 von 10 aus Interventionsgruppe: „very useful“ in der Reduzierung von Fatigue, 3:			Übersichtliche und nachvollziehbare Darstellung und Erhebung der Daten **Contra:** Demographische und Medizinische Daten unzureichend angegeben (Krebsstadium?), Vergleichbarkeit der Gruppen fragwürdig Sehr kleine und homogene Studienpopulation Kein Placebo- oder Vergleichsarm, Aufmerksamkeitseffekte können nicht ausgeschlossen werden Ausfüllen der Fragebögen erfolgte möglicherweise nicht immer zur gleichen Zeit (Patientenabhängiger	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					„somewhat useful“, 2: „works a little“ 2: „doesn’t seem to help“; 6 von 10 würden PT stark empfehlen, während 1 es stark nicht empfehlen würde **Zusammenfassung der Autoren:** „Results from this pilot investigation suggest that PT may have a positive influence on CRF and HRQL in women undergoing radiation treatment for breast cancer. “			Zeitraum Dienstag nach Intervention bis Freitagabend, Abgabe am Montag) -> Potenzielle Störquelle durch andere Einflussfaktoren am Tag der Datenerhebung durch Patienten Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden und keine Einbeziehung dieser in die Analyse Unklarer Randomisierungsprozess Anzahl der Personen in der Interventionsgruppe der Berichtung des Feedbacks geht nicht auf (11 von 10?)	

Roscoe (2005): Die Studie untersuchte 15 Brustkrebspatientinnen, die sich einer Strahlentherapie unterzogen. Dabei wurden die Patientinnen zu Studienbeginn zunächst zufällig in drei Gruppen zu je 5 Teilnehmern eingeteilt. Eine Gruppe erhielt über 2 Wochen jeweils einmal wöchentlich dienstags eine Polarity Therapie. Die zweite Gruppe erhielt nur während der ersten Woche dienstags einmal eine Polarity Therapie. Die dritte Gruppe bekam während der gesamten Studie nur die üblichen Therapien. Es wurden die Auswirkungen

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
der Behandlungen auf Fatigue und Lebensqualität der Patientinnen untersucht. Dazu beantworteten diese zu Studienbeginn und jeweils am Freitagabend während der beiden Polarity Therapie Wochen zwei Fragebögen. Bei der Messung während der ersten und der zweiten Polarity Therapie Woche brachte die Polarity Therapie im Vergleich zu der normalen Behandlung eine bedeutsame positive Verbesserung in Bezug auf Fatigue. Die beiden Polarity Therapie Gruppen unterschieden sich dabei nicht bedeutsam. In Bezug auf Lebensqualität beziehungsweise dem Einfluss von Fatigue auf diese, fand sich bei der Messung während der ersten Woche Polarity Therapie eine bedeutsame positive Verbesserung bei den Polarity Therapie Gruppen im Vergleich zu der normalen Behandlung. Bei der Messung während der zweiten Woche Polarity Therapie konnten jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Studie zeigt also, dass durch Polarity Therapie Fatigue im Vergleich zu einer normalen Behandlung bedeutsam verbessert werden kann. Bei der Lebensqualität war dieser Unterschied nur in der ersten Therapiewoche der Fall, nicht jedoch in der zweiten. Außerdem fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen einmaliger und zweimaliger Anwendung von Polarity Therapie über die beiden Wochen. Bezüglich der Studienmethodik lässt sich folgendes feststellen: Es wurde darauf geachtet bewährte und aussagekräftige Fragebögen zu verwenden. Außerdem wurde versucht, die Gespräche zwischen Therapeut und Patient zu minimieren. Allerdings wurden die demographischen und medizinischen Daten der Patienten nur knapp erfasst, was eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn fragwürdig erscheinen lässt. Des Weiteren handelte es sich um eine sehr kleine Teilnehmerzahl, was die Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig macht. Als weitere Einschränkung ist zu sagen, dass der Zeitpunkt der Datenerhebung von den Patienten abhängig war und nicht von den Forschern kontrolliert werden konnte. Daher ist es möglich, dass nicht alle Patienten die Fragebögen zur gleichen Zeit ausgefüllt hatten, was sich negativ auf die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse auswirkt. Insgesamt kann aufgrund einer fehlenden Placebogruppe nicht ausgeschlossen werden, dass die Verbesserung der Werte auf Aufmerksamkeitseffekte zurückführbar ist.									
Samarel (1998): Effects of Dialogue and Therapeutic Touch on Preoperative and Postoperative Experiences of Breast	Monozentrisch Vermutlich offen Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N=35 Ausgewertet: N=31 Attrition =4 (3x OP Absage, 1x Unfähigkeit zweiten	Brustkrebs (keine Informationen über Stadium) 100% weiblich Alter: 31-84 Jahre (Mittelwert: 55.6) Prä-OP (Lumpektomie, axilläre	**Arm A:** N=14 Präoperativ und postoperativ 10 min Therapeutic Touch (TT) und 20 min Dialog **Arm B:** N=17 Kontrollarm, Präoperativ	T0: Durchschnitt 1.6 Tage vor der Operation (Range: 1-7 Tage): Baseline vor der ersten Behandlung T1: nach Intervention T2: (postoperativ) durchschnittlich 3.3 Tage	Mittelwert ± Standardabweichung Zu 1. Signifikant niedrigere präoperative Zustandsangst in Arm A (30.7 ± 10.1) im Vergleich zu Arm B (41.4 ± 12.7; p = 0.008, kontrolliert für Zustandsangst); Kein signifikanter postoperativer	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu COI “This research was funded by the Oncology Nursing Society (Amgen Research Grant, Principal Investigator Nelda Samarel)”	**PRO:** Standardisierte Behandlungsprotokolle Zuverlässige Randomisierung Validierte Fragebögen Gruppen vergleichbar in Bezug auf demografische Daten und Krebsbehandlung **CONTRA:**	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cancer Surgery: An Exploratory Study. Oncology Nursing Forum **RefID: 266**	Hausbesuch zu machen) Land: USA (Mittelatlantische Region) Zeitraum: kA	Knotendissektion oder Mastektomie mit oder ohne Rekonstruktion) Keine Krebsvorgeschichte	und postoperativ 10 min Ruhezeit und 20 min Dialog TT und Dialog durchgeführt von Forschungskrankenschwester (mindestens 3 Jahre Erfahrung in TT)	(Range: 1-7 Tage) nach Entlassung aus dem Krankenhaus vor Intervention T3: nach Intervention **Prim. Endpunkte** 1. STAI, Form Y-1 (Likert Skala 1-4; 20 Aussagen) zu T1 und T3 2. STAI, Form Y-2 (Likert Skala 1-4; 20 Aussagen) zu T0 3. ABS (Likert Skala 0-4, 40	Unterschied zwischen Arm A und B (p = 0.493) Zu 2. Keine signifikanten präoperativen Unterschiede zwischen den Armen (p = 0.414) Zu 3. Keine signifikanten präoperativen (p = 0.156) und postoperativen (p = 0.848) Unterschiede zwischen Arm A und B Zu 4. Keine signifikanten postoperativen Unterschiede zwischen den Armen (p = 0.972) **Zusammenfassung der Autoren:** „However, with the			Kleine Stichprobengröße (ursprüngliches Studiendesign mit 60 Probanden) Unterschiedliche Gruppengröße (N=14 vs. N=17) Große präoperative und postoperative Range (1-7 Tage), in der Behandlungen durchgeführt werden Keine Baseline Messung Vorauswahl der Studienteilnehmer durch die Chirurgen Angaben zu demografischen Daten ungenau und unzureichend Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Items) zu T1 und T3 4. VAS-Schmerz (Ergebnis 0-200) zu T3	exception of preoperative anxiety, the results do not support the assertion that TT is more strongly associated with these pattern manifestations than quiet time. “			gemacht wurden und keine Einbeziehung dieser in die Analyse Co-Intervention Klaviermusik? Dialog (Aufmerksamkeit)? Zuhause sein? Möglicher Effekt? Doppelte Verblindung - kaum zu glauben, dass sich keine Krankenschwestern oder Patienten im OP-Krankenhaus über das Studiendesign unterhalten haben Oberflächliche Darstellung der Ergebnisse Ethik-Votum?	

Samarel (1998): Diese Studie bot Krebspatientinnen zu Hause zwei verschiedene Therapieformen vor und nach der Operation an. Die Patienten wurden zufällig den Therapien zugeordnet. Eine Therapie umfasste eine 10-minütige Therapeutic Touch Therapie, gefolgt von einem 20-minütigen Gespräch mit der Krankenschwester, die die Therapie durchführte. Die andere Therapie bestand aus einer 10-minütigen Ruhezeit, gefolgt von einem 20-minütigen Gespräch mit einer Krankenschwester. Die Therapien wurden zweimal durchgeführt: vor und nach der Operation. Die Patienten mussten mehrere Fragebögen zu Angst, Stimmung und Schmerzen ausfüllen. Die Therapeutic Touch Gruppe hatte eine geringere präoperative Zustands-Angst (Wie sie sich jetzt gerade fühlen) als die Ruhezeit Gruppe. Für die präoperative Stimmung wurde kein Unterschied festgestellt. Bei keiner

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
postoperativen Messung wurden Unterschiede festgestellt. In Bezug auf die Studienmethodik kann Folgendes gesagt werden: Es wurde versucht, die Behandlungsabläufe in jeder Gruppe genau zu standardisieren. Zusätzlich wurden zuverlässige Fragebögen verwendet. Die Studiengröße war mit insgesamt 31 bewerteten Patienten gering. Ursprünglich war eine Größe von 60 Teilnehmern geplant. Darüber hinaus wurden nur Teilnehmer in die Studie einbezogen, denen die Chirurgen zugestimmt hatten. Wichtige demografische Daten wurden zu Beginn nicht erhoben. Somit ist die Vergleichbarkeit der Gruppen sowohl demografisch als auch in Bezug auf die erfassten Variablen fragwürdig Die Ergebnisse der Studie können nicht interpretiert werden, ohne dass eine Vergleichbarkeit der Gruppen oder die gleichen Basiswerte vorhanden sind.									
Smith (2003): Outcomes of Touch Therapies during bone marrow transplant. Alternative therapies in health and medicine **RefID: 531**	Prospektiv Monozentrisch Offen Randomisiert 3 Arme, Eingeschlossen: N=88 Ausgewertet: N=77 (Endpunkt 1), N=40 (Endpunkt 3) Attrition =27 (11x vor Therapie [Arm A: 3, Arm B: 2, Arm C: 6], 2x vor Randomisierung, 14x als Therapie begann [Arm A: 9, Arm B: 1, Arm C: 4], Gründe für Ausstieg: nicht die	Lymphom (16.6%), Mammakarzinom (55.7%), Andere (23.9%) Knochenmarktransplantation (75% autolog, 25% allogen) 75% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 45.95 (10.09); Range: 19-67 35.2% Vorerfahrungen mit KAM	**Arm A:** N=31 Therapeutic Touch (TT) Dauer: 30min, Jeden 3. Tag von Beginn der CTX (etwa 1 Woche), Transplantation und Anwuchsphase **Arm B:** N=27 Schwedische Massage (MT) Dauer: 30min, Jeden 3. Tag von Beginn der CTX (etwa 1 Woche), Transplantation	T0: Baseline T1: Beginn CTX T2: 2 Wochen nach Entlassung **Primäre Endpunkte:** 1. Dauer des Anwachsens des Knochenmarks in Tagen 2. Komplikationen durch Toxicity index (11 Kategorien) gemessen an jedem Tag	Zu 1. Kein signifikanter Gruppenunterschied (Mittelwert [SD] Arm A: 14 [6.28], Arm B: 15,5 [8.31], Arm C: 14.9 [6.64]; p=0.42) Zu 2. Signifikant niedrigere Werte für Kategorie zentrales Nervensystem/neurologische Komplikationen für Arm B (M=0.94; SD=1.17) im Vergleich zu Arm C (M=1.61; SD=1.00; p=0.031), kein Gruppenunterschied im Gesamtscore (Mittelwert [SD] Arm A: 1.49 [0.48], Arm	"No Evidence suggests that these therapies harm the patients. "	Keine Angaben zu COI	**PRO:** Ausbalanciert über Transplantationsart Vergleichbarkeit bezüglich demographischer Variablen gegeben Abfrage über Erfahrungen mit KAM Angaben der Reliabilität der Fragebögen Einbezug der Medikation als Kovariate (Rechnung einer ANCOVA) Nachvollziehbare statistische Analyse und übersichtliche	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	gewünschte Gruppe, krankheitsbedingt, religiöse Konflikte durch Partner mit Arm A, Überforderung, Unverständnis der Randomisierung, Wunsch des Partners) Drop-Out =11 (1x verstarb kurz nach Beginn, 1x medizinisches Protokoll nicht verfügbar, 9x keine Daten zu Endpunkt 1, Gründe: verstarb während Studie oder wurde entlassen bevor Kriterium erreicht, davon in Arm A: 3, Arm B: 3, Arm C: 5) Land: USA		und Anwuchsphase **Arm C:** N=30 Kontrollgruppe, Friendly Visit (FV) Dauer: 30 min, Jeden 3. Tag vor Beginn der CTX (etwa 1 Woche), Transplantation und Anwachsungsphase Therapeutic Touch durchgeführt von in TT erfahrenen, ausgebildeten und geprüften Pflegerinnen Massage durchgeführt von	3. Nutzen der Therapie aus Sicht der Patienten durch PPTBS, innerhalb von 2 Wochen nach Entlassung aus Programm	B: 1.42 [0.66], Arm C: 1.53 [0.57]; p=0.434) Zu 3. T2: insgesamt höhere Bewertung durch Patienten in Arm B (M=40.7; SD=5.60) im Vergleich zu Arm C (M=27.42; SD=11.02; p=0.003), signifikant höhere Werte auf der Komfort-Skala in Arm A (M=18.46; SD=4.61; p=0.007) und Arm B (M=21.07; SD=2.34; p=0.000) im Vergleich zu C (M=13; SD=5.01) **Zusammenfassung der Autoren:** „This study supports the use of touch therapies for patients in critical			Darstellung der Ergebnisse Placebo-Kontrollgruppe Vergleich der Baselinewerte **CONTRA:** Keine Angabe zu Ethikvotum Tabelle Zeile “Prior Experience with CAM“, Zahlen „Total“ vertauscht Hohe Attrition/ Drop-Out Zu T0: Arm A mehr Probanden höchste toxische Stufe der Medikation und am wenigsten niedrigste Stufe (kA ob Unterschied signifikant) + Signifikante Korrelation zwischen Medikamenten und	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Zeitraum: kA		registrierten, zertifizierten Pflegerinnen		care situations. […], it is hopeful that we are refining the art of touch as an intentional, deliberate instrument of caring and healing. In the future, touch therapies will be essential ontological competencies of nursing as we facilitate health and healing patterning through relationship.”			Anzahl der Komplikationen/Zeit des Anwachsens (kA statistischer Werte) Attrition/Drop-Out schwer nachvollziehbar und geht nicht auf -> wie viele wurden ausgewertet in Endpunkt 2? Wenn von 88 Probanden 27 zurückgezogen haben und davon 13 bevor die Behandlung begonnen hat, wie können dann 77 in Endpunkt 1 ausgewertet werden, wenn doch da auch nochmal 11 rausgefallen sind? Ziel der Bildung einer Beziehung zwischen Masseur/Besucher und Patient – keine objektive Behandlung, allerdings auch Wechsel der Masseure	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Keine Informationen über Konversationsinhalte in Arm C PPTBS: nur 46% Rücklauf-Quote Erhöhung des alpha-Niveaus (0.10) Keine Intention-To-Treat Analyse Patienten Attrition weil sie nicht der gewünschten Behandlung zugeteilt wurden – Gefahr, dass nur motivierte oder überzeugte Patienten in der Studie verblieben sind Keine genauen Informationen zu Erfahrungen mit KAM Keine Angabe über zeitlichen Rahmen der	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Studie (abgesehen von Endpunkt 1)	
Smith (2003): In dieser Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, welche eine Knochenmarkstransplantation erhielten. Die Autoren untersuchten den Einfluss von Therapeutic Touch und Schwedischer Massage auf die Anwachszeit des Knochenmarks und die Anzahl der Komplikationen. Von 88 Patienten wurden 30 einer Kontrollgruppe zugeteilt, welche alle 3 Tage ein Gespräch mit einem Freiwilligen im Krankenhaus führten. Dadurch wurden Effekte der Aufmerksamkeit in den beiden Interventionsgruppen kontrolliert. Bei der Auswertung konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen für die Dauer des Knochenmarkeinwuchs oder zwischen der Gesamtzahl an Komplikationen festgestellt werden. Ein abschließender Fragebogen 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus zeigte allerdings, dass Patienten die eine schwedische Massage erhalten hatten zufriedener mit ihrer Behandlung waren als Patienten welche nur Gespräche während des Krankenhausaufenthaltes führten. Bei Therapeutic Touch traf dies nur für eine Komfort Subskala des Fragebogens zu, jedoch gab es keine Unterschiede beim Gesamtergebnis des Fragebogens im Vergleich zu Patienten, die nur Gespräche bekommen hatten. Zusammengefasst zeigt die Studie keine Vorteile der Therapeutic Touch Therapie für Knochenmarkstransplantat-Patienten 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.									
Tabatabaee (2016): Effect of Therapeutic Touch on Pain Related Parameters in Patients with Cancer: A Randomized Clinical	Monozentrisch Vermutlich offen Randomisiert 3 Arme, Eingeschlossen: N=90 Ausgewertet: N=90 Land: Iran Zeitraum: 4 Wochen, keine	Diverse Krebsdiagnosen (Stadium II-IV) Krebsbedingte Schmerzen bestätigt vom Arzt; für zumindest ein Jahr diagnostiziert und behandelt; in der Remissionsphase	**Arm A:** N=30 Therapeutic Touch **Arm B:** N=30 Placebo Beide Arme: 7 Anwendungen mit einem Intervall von 3 Tagen zwischen jeden	(T0: Baseline) T1: Erste Anwendung T2: nach 4 Wochen (Anwendung 7) **Prim. Endpunkte 1.** Durch Schmerz beeinträchtigte generelle	Zu 1. T2: Signifikante Unterschiede zwischen Arm A und Arm B und Arm C (p <0.001); Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm B und C (p = kA) Zu 2. T2: Signifikante Unterschiede zwischen Arm A und	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Studie keine COI	**PRO:** Ethik-Abstimmung Vergleichbarkeit der Gruppen Validierte und zuverlässige Fragebögen Mittelwerte und Standardabweichung (SD) für die Fragebögen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Trial. Mater Sociomed **RefID: 267**	weiteren Informationen	100% männlich Alter: 20-65 Jahre Keine Erfahrung mit TT	2 Anwendungen für eine 4-wöchige Periode **Arm C:** N=30 Kontrollarm, Standardpflege Therapeutic Touch durchgeführt von erfahrenen und qualifizierten TT-Forschern (15 Jahre Erfahrung) Placebo (Schein) Reiki-Therapie durchgeführt von einer in Onkologie ausgebildeten Krankenschwester	Aktivität gemessen mit BPI **2.** Durch Schmerz beeinträchtigte Stimmung gemessen mit BPI **3.** Durch Schmerz beeinträchtigtes Gehvermögen gemessen mit BPI **4.** Durch Schmerz beeinträchtigte Beziehung zu anderen Personen gemessen mit BPI	Arm B und Arm C ($p < 0.001$); Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm B und C (p = kA) Zu 3. T2: Signifikante Unterschiede zwischen Arm A und Arm B und Arm C ($p < 0.001$); Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm B und C (p = kA) Zu 4. T2: Signifikante Unterschiede zwischen Arm A und Arm B und Arm C ($p < 0.001$); Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm B und C (p = kA) Zu 5.			Bonferroni-Korrektur für multiples Testen Angemessene Verwendung statistischer Analysen und Methoden **CONTRA:** Keine Standardisierung in der Placebogruppe (Hände wurden ohne eine bestimmte Reihenfolge bewegt) Keine p-Werte für Vergleich von Arm B und C Keine Angabe von Effektstärken oder Konfidenzintervallen Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden und keine Einbeziehung dieser in die Analyse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				5. Durch Schmerz beeinträchtigter Schlaf gemessen mit BPI	T2: Signifikante Unterschiede zwischen Arm A und Arm B und Arm C (p <0.001); Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm B und C (p = kA) **Zusammenfassung der Autoren:** „The results of the study showed that TT had a positive impact on the positive management of pain related parameters in cancer patients. Therefore, TT is suggested to be used by healthcare providers as a complementary method for managing pain and its parameters. “			Keine Informationen zur Krebsdiagnose, früheren Behandlung (RTX, CTX, OP) oder seit wann in Remission → Vergleichbarkeit der Studiengruppen? Keine Angaben welche chronischen Krankheiten Keine Informationen darüber, wie Ärzte krebsbedingte Schmerzen aufzeichneten, wie schlimm sie waren und ob sie zu Beginn zwischen den Studiengruppen vergleichbar waren Die T1-Datenerfassung erfolgt vor oder nach dem ersten Eingriff? = Zeitachse nicht klar beschrieben, allgemein oberflächliche und nicht detaillierte	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Beschreibung des Verfahrens und der Patienten Keine Beschreibung der BPI-Skala Keine Informationen zur Verblindung	
Tabatabaee (2016): Diese Studie untersuchte die Wirkung der Therapeutic Touch Therapie bei männlichen Krebspatienten in einem iranischen Krankenhaus auf Schmerzen, die die allgemeine Aktivität, die Stimmung, die Gehfähigkeit, die Beziehung zu anderen Menschen und den Schlaf der Patienten beeinträchtigten. Die Patienten wurden zufällig in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt Therapeutic Touch Therapie, eine andere Gruppe erhielt eine Placebo Therapie und die letzte Gruppe erhielt nur eine Standardversorgung. Insgesamt nahmen 90 Männer an der Studie teil. Es gab 30 in jeder Gruppe. 4 Wochen lang wurden die Therapeutic Touch und Placebo Therapien insgesamt 7 Mal angewendet, wobei zwischen den einzelnen Therapien mindestens 3 Tage lagen. Während der Studie wurden Werte zu den oben genannten Schmerzen vor der ersten Therapie und nach der letzten Therapie erfasst. Die Ergebnisse zeigen, dass Therapeutic Touch Therapien im Vergleich zu Placebo Therapien und Standardversorgung einen bedeutsamen positiven Effekt bei Schmerzen haben können, die die allgemeine Aktivität, die Stimmung, die Gehfähigkeit, die Beziehung zu anderen Menschen und den Schlaf beeinträchtigen. In Bezug auf die Studienmethodik kann Folgendes gesagt werden: Es wurden zuverlässige und gut getestete Fragebögen verwendet. Allerdings wurde die Placebo Therapie nicht immer auf die gleiche Weise durchgeführt, da die Therapeuten ihre Hände ohne eine bestimmte Reihenfolge bewegten. Im Gegensatz dazu basierte die Therapeutic Touch Therapie auf einem präzisen Handbewegungsablauf. Es wurden einige wichtige demographische Variablen nicht gegeben, wodurch die Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt ist. Zudem ist der zeitliche Ablauf ungenügend beschrieben und es ist unklar, inwiefern die Ausgangswerte der verschiedenen Aspekte des Schmerzes vor der Intervention auf ihre Vergleichbarkeit getestet wurden. Durch diese Undurchsichtigkeit ist die Aussagekraft und Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse stark eingeschränkt.									
Tsang (2007): Pilot crossover trial of Reiki versus	Crossover-Studie Monozentrisch Offen Randomisiert	Verschiedene Krebsformen (62.5% Kolorektales Karzinom, jeweils 12.5% Brustkrebs,	**Arm A:** N=8 Reiki Dauer: 45 min (Durchschnitt) **Arm B:**	T0: Baseline T1: Nach fünfter Anwendung (5 Tage) T2: Nach siebter	Zu 1. T2: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p = 0.236)	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu COI „Dr Linda E. Carlson is supported by a	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Validierte und zuverlässige Fragebögen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
rest for treating cancer-related fatigue. Integrative cancer therapies **RefID: 286**	2 Arme, Eingeschlossen: N=16 Ausgewertet: N=14 (vermutlich) Attrition =2 (Arm A, 1x Umzug, 1x OP-Komplikationen) Drop-Out =1 (Arm A, 1x Keine Baseline Angaben) Land: Kanada Zeitraum: kA	Magenkrebs und Lungenkrebs), Krebsstadien I-IV Alter: Mittelwert: 58.5 Jahre; Range: 33-84 Jahre 81.25% weiblich Chemotherapie vor kurzem abgeschlossen Mindestens 3 Punkte auf einer Fatigue Skala (0 bis 10 Punkte)	N=8 Zeit zum Ausruhen Dauer: 45 min (Durchschnitt) **Arm A:** Täglich einmalige Anwendung über eine 5-tägige Periode, danach keine Anwendung über eine 1-wöchige Periode (Wash-Out Phase 1), danach täglich einmalige Anwendung über eine 2-tägige Periode, danach keine Anwendungen über eine 1 bis 2-wöchige Periode (Wash-Out Phase 2), danach Crossover und	Anwendung (Arm A); nach Wash-Out Phase (Arm B) ca. nach etwa 2 Wochen T3: Nach Wash-Out Phase 1 (Arm A); nach Wash-Out Phase (Arm B) ca. nach 3-4 Wochen **Endpunkte:** 1. Fatigue gemessen mit FACT-F zu T2 2. Lebensqualität gemessen mit FACT-G zu T2 3. Fatigue gemessen mit	Zu 2. T2: Signifikante Verbesserung in Arm A im Vergleich zu Arm B ($p = 0.04$; ES = 0.88) Zu 3. T1: Signifikante Verbesserung in Arm A im Vergleich zu Arm B ($p < 0.01$) T3: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0.215$) Zu 4. T1: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen ($p = kA$) Zu 5. T1: Keine signifikanten Unterschiede		New Investigator Award from the Canadian Institutes of Health Research. This study was funded by a research allowance awarded to Dr Carlson by the Canadian Institutes of Health Research and to Dr Olson from an Alberta Heritage Foundation for Medical Research establishment grant.”	Genaue Beschreibung des Studienablaufs **CONTRA:** Wichtige demographische und medizinische Daten wurden nicht erfasst -> Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn fragwürdig Keine genaue Angabe wie viele Patienten ausgewertet wurden Unterschiedliche Dauer der Reiki Behandlungen (abhängig vom Reiki Master) Unterschiedliche Dauer der zweiten Wash-Out Phase (1 bis 2 Wochen) Niedrigere Probandenzahl als ursprünglich geplant (Statt 20 nur 16	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Durchführung von Schema Arm B **Arm B:** Täglich einmalige Durchführung über eine 5-tägige Periode, danach keine Durchführung über eine 1-wöchige Periode (Wash-Out Phase), nach weiteren 2 Wochen Crossover und Durchführung von Schema Arm A Reiki durchgeführt von Reiki Master (10 Jahre Erfahrung)	ESAS täglich vor und nach der Intervention bzw. für weitere 7 Tage nach Interventions phase 4. Schmerz gemessen mit ESAS Zeitpunkte s.o. 5. Angst gemessen mit ESAS Zeitpunkte s.o.	zwischen den Armen (p = kA) **Zusammenfassung der Autoren:** „These results suggest that Reiki treatments are moderately effective at reducing CRF and may have more broad-ranging effects on overall quality of life. “			Teilnehmer) -> Zu geringe Power Empfehlung der Reiki Therapie durch Onkologen der Patienten -> Nur von der Therapie überzeugte Patienten haben teilgenommen Keine Placebo- oder aktive Vergleichsgruppe, deshalb können Aufmerksamkeits- oder Erwartungseffekte nicht ausgeschlossen werden Keine Überwachung und Validierung der Ruhezeiten in Arm B möglich Unterschiedliche Baseline Werte: Höhere Lebensqualität in Arm B im Vergleich zu Arm A -> Laut Autoren ist dies auf zu geringe Wash-	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Out Zeit in Arm A zurückzuführen Keine Berücksichtigung von äußeren Einflüssen, welche “Ruhe“ in der Kontrollbedingung hätte stören können (Lebensereignisse, medizinische Ereignisse) Keine Aufzeichnung, welche bisherigen Erfahrungen mit CAM gemacht wurden und keine Einbeziehung dieser in die Analyse Unklarer Randomisierungsprozes s 6. und 7. Reiki Anwendung war abhängig von Probanden -> wenn sie sich verschlechterten während Wash-Out	

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

Tsang (2007): Die Studie untersuchte 16 Krebspatientinnen, die unter Fatigue litten. Dabei wurden die Patienten zu Studienbeginn zunächst zufällig in zwei Gruppen zu je 8 Teilnehmern eingeteilt. Eine Gruppe erhielt über 5 Tage jeweils einmal täglich eine Reiki Therapie. Danach schloss sich eine Woche ohne Therapien an. Anschließend erhielten die Patienten über 2 Tage erneut jeweils täglich eine Reiki Therapie. Am Ende gab es über eine bis zwei Wochen keine Therapien, um danach das Therapieschema der zweiten Gruppe zu durchlaufen. Die zweite Gruppe erhielt über 5 Tage jeweils einmal täglich Zeit zum Ausruhen. Danach schloss sich eine Woche ohne Therapien an. Nach weiteren 2 Wochen ohne Therapie erhielten die Patienten dann das Therapieschema von der ersten Gruppe. Es wurden die Auswirkungen der Behandlungen auf Fatigue, Lebensqualität, Schmerz und Angst der Patienten untersucht. Dazu beantworteten diese zu Studienbeginn und nach der siebten Reiki Anwendung (erste Gruppe) bzw. nach der ersten Woche ohne Therapien (zweite Gruppe) Fragebögen zu Fatigue (Fragebogen 1) und Lebensqualität. Außerdem füllten die Patienten vor und nach jeder Reiki Therapie bzw. Ausruhzeit sowie einmal täglich während der therapiefreien Zeit einen Fragebogen bezüglich Fatigue (Fragebogen 2), Schmerz und Angst aus. Somit gab es zwei unterschiedliche Fragebögen (Fragebogen 1 und 2) für die Messung von Fatigue. Im Fragebogen 1 fand man keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Fatigue. Bei Fragebogen 2 fand sich nach der fünften Reiki Therapie beziehungsweise fünften Ruhezeit eine bedeutsame positive Verbesserung in der Reiki Gruppe im Vergleich zur Ruhezeit Gruppe in Bezug auf Fatigue. Nach der Phase ohne Therapien war dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachweisbar. In Bezug auf Lebensqualität gab es eine bedeutsame positive Verbesserung in der Reiki Gruppe im Vergleich zur Ruhezeit Gruppe. Bei Angst und Schmerz fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Bezüglich der Studienmethodik lässt sich folgendes feststellen: Es wurde darauf geachtet bewährte und aussagekräftige Fragebögen zu verwenden. Außerdem wurde der Studienablauf sehr genau beschrieben. Allerdings wurden die demographischen und medizinischen Daten der Patienten nur knapp erfasst, was eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn fragwürdig erscheinen lässt. Des Weiteren handelte es sich um eine sehr kleine Teilnehmerzahl, was die Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig macht. Außerdem war die Lebensqualität bereits bei Messung der Ausgangswerte in der Ruhezeit Gruppe höher als in der Reiki Gruppe, was die Autoren auf eine zu kurze Phase ohne Therapien vor dem Gruppenwechsel zurückführen. Aufgrund des Fehlens einer Placebogruppe, können Aufmerksamkeits- oder Erwartungseffekte nicht ausgeschlossen werden.

2.3.2. Chiro-/Osteopathie/Cranio-Sacral

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Alcantara (2012), The chiropractic care of patients with cancer: a systematic review of the literature. *Integrative cancer therapies.* Ref.ID: 288 Lee 1998, Anonym 1952, Lennington 1980, Weintraub 1983	SR Suchzeitraum k.A. MANTIS, Index to Chiropractic Literature, Pubmed, Medline, EMBASE, AMED, CINAHL Plus, Alt-Health Watch, PsycINFO+ Handsuche Ein- & Ausschlusskriterien: Publikationszeitraum 1965-2010, veröffentlicht in einer englischen Zeitschrift mit Peer-Review, Population mit Krebs Anzahl Studien insgesamt: 87 (60 Fallberichte, 2	3 Fallberichte zu NW bei Erwachsenen, sonst nichts relevant	/	/	/ **Zusammenfassung der Autoren:** „Wie in den Fallberichten/ Fallserien dargestellt, wird die Versorgung der Pateinten, außer der Krebsdiagnose selbst und der Überweisung zum Arzt, weder vor noch nach der Diagnose beschrieben. Wenn die chiropraktische Versorgung tatsächlich symptomatische Linderung bringt, die konventionelle Krebsbehandlung unterstützt und die allgemeine	In 3 von 87 eingeschlossenen Arbeiten werden NW berichtet, allerdings für die Situation, in der die Krebsdiagnose noch nicht bekannt war: Verletzung des Gehirntumors (Anonym 1952), Vergrößerung des Neurofibroms am Hals (Lennington 1980), „Aktivierung“ eines fibroblastischen Meningioms (Weintraub 1983)	**Primärstudien**: / Übersichtsarbeit: Finanzierung durch die International Chiropractic Pediatric Association, Media, PA, USA. Laut Angabe keine CoI	Primärstudien: Auf Chirotherapie als Behandlung wird nur in einem Fallbericht eingegangen. Die anderen Studien befassen sich ausschließlich mit Hinweisen, wie während einer laufenden Chirotherapie erkannt werden kann, ob die Symptome durch eine Krebserkrankung ausgelöst werden. Übersichtsarbeit: Umfassende Recherche auf	4

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Fallserien, 2 Umfragestudien, 21 Kommentare, 2 Reviews), Anzahl untersuchter Personen: k.A.				Lebensqualität in dieser Patientenpopulation verbessert, wie einige bereits bemerkt haben, ist dies schlecht oder gar nicht dargestellt. […] Unser systematisches Review ergab, dass die veröffentlichte Literatur keinen großen Einblick in die Chiropraktik von Krebspatienten bietet.“			vielen Datenbanken Vier-Augen-Prinzip bei der Studienauswahl Keine Darstellung eines Consort-Diagramms und der ausgeschlossenen Literatur.	

Alcantara 2012: Die Autoren haben eine sehr umfangreiche Recherche auf insgesamt 10 Datenbanken und eine Handsuche in verschiedenen Zeitschriften der Chiropraktik durchgeführt. Von Interesse waren dabei jegliche englische Veröffentlichungen zum Thema Chiropraktik bei Krebs, die bestimmten Standards entsprechen. Die Studienauswahl erfolgte von zwei unabhängigen Mitarbeitern. Die Autoren fanden insgesamt 87 Veröffentlichungen, davon 60 Fallberichte, 2 Fallserien und 2 Umfragestudien, deren Inhalte sie zusammenfassend darstellen. Auf Chiropraktik als Behandlung während einer Krebserkrankung wird nur in einem Fallbericht eingegangen. Die anderen Studien befassen sich ausschließlich mit der Krebserkennung während einer Chirotherapie. In drei weiteren Fallberichten wurde dargestellt, dass die chirotherapeutische Behandlung sehr wahrscheinlich einen schädlichen Effekt auf die Krebserkrankung hatte. In diesen vier Fällen war dem Chirotherapeuten die Krebserkrankung allerdings nicht bekannt. Die Autoren schließen selbst, dass die Literatur keinen Aufschluss über die Wirksamkeit der Chirotherapie bietet, wenn diese als Unterstützung einer konventionellen Krebsbehandlung eingesetzt wird.

2.3.3. Hyperthermie

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Gerke (2000). Nephrotoxicity of ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) alone or combined with extracorporeal or radiant-heat-induced whole-body hyperthermia. J Cancer Res Clin Oncol. Ref.ID: 796	Prospektiv Kohortenstudie Monozentrisch Offen Nicht randomisiert Phase II 3 Arme, Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=43. Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: bei T3: N=41. Drop-out: N=2 Anurisches renales Versagen während Behandlung (N=1	Fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Sarkom, das unter konventioneller Therapie fortschreitet. CTX Geschlecht: weiblich 44.2% Alter: Median 50 Jahre (Range: 17-71 Jahre)	**Arm A:** N=9 ICE-CTX in Kombination mit extrakorporale WBH (eWBH) (Gruppe ICE + eWBH) **Arm B:** N=18 ICE-CTX in Kombination mit bestrahlungsinduzierte WBH (rWBH) (Gruppe ICE + rWBH). **Arm C** N=16 ICE-CTX ohne zusätzliche Intervention.	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 **Primäre Endpunkte:** Serumkreatinin, GFR (mittels Kreatinin-Clearance) 1. Vergleich zwischen den drei Gruppen bei T3.	Zu 1. GFR: Abfall in den WBH + ICE-Gruppen signifikant stärker ausgeprägt als in alleiniger ICE-Gruppe (ICE vs ICE + eWBH: p=0.016, ICE vs ICE + rWBH: p=0.037) Zwischen eWBH und rWBH Unterschied nicht signifikant (p=0.364). Serumkreatinin: nicht signifikanter Unterschied zwischen WBH + ICE-Gruppen und alleiniger ICE-Gruppe (ICE vs ICE + eWBH: p=0.111, ICE vs ICE + rWBH: p=0.227), nicht signifikanter	Bis auf untersuchte Nephro-Toxizität, kA zu weiteren NW/WW.	Keine Angabe zu den CoI „This work was supported by a Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG) grant and the Cancer Research Institute N.Y.C., N.Y., USA.“	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Bei T3: Angabe zu Drop-out/Adverse Events. Validierung des Outcomes (Kreatinin, GFR). Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich klinischer Parameter gegeben. **CONTRA:** Kleine Stichprobe, N=43 Keine Verblindung	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	in eWBH-Gruppe und N=1 in r-WBH Gruppe wegen Tumorlyse-Syndrom). Anzahl ausgewertete Teilnehmer bei T4: N=23. Drop out: N=18 (N=10 in ICE, N= 2 in ICE + e-WBH, N=6 in ICE + rWBH). Deutschland, Zeitraum: Januar -Dezember 1995.		Ifosfamide +Carboplatin an Tag 1 und Etoposide an den Tagen 1-3. Dauer der WBH: Erreichen der Zieltemperatur (41.8°C): 2h, Während Zieltemperatur: 1h, Abkühlungsphase: 1h. Krankenhausaufenthaltsdauer in der Regel 4 Tage. Anzahl der Behandlungen: 4-6. Gesamtdauer: kA. eWBH:	2. Vergleich zwischen den drei Gruppen bei T4.	Unterschied zwischen eWBH und rWBH (p=0.364) Zu 2.: Serumkreatinin: nicht signifikanter Unterschied zwischen WBH + ICE-Gruppen und alleiniger ICE-Gruppe (ICE vs ICE + eWBH: p=0.873, ICE vs ICE + rWBH: p=0.921), nicht signifikanter Unterschied zwischen eWBH und rWBH (p=0.841). GFR: nicht signifikanter Unterschied zwischen WBH + ICE-Gruppen und alleiniger ICE-Gruppe (ICE vs ICE + eWBH: p= 0.631, ICE vs ICE			Keine Randomisierung Rahmenbedingungen: nicht beurteilbar, da keine Angabe zu Histologie, Schweregrad, Komorbidität und mögliche zusätzlichen Therapien in keinen der Gruppen. Und kein Vergleich der demographischen Variablen (Gruppenvergleichbarkeit nicht gegeben). Keine Begründung der Zuteilung zu den möglichen Therapiegruppen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Reinfusion des extrakorporal erwärmten Blutes. Allgemeine Anästhesie, hochdosiertes Heparin und iv.-Flüssigkeit während WBH. Katecholamine (Dopamin, Norepinephrin) um Blutdruck aufrecht zu halten. rWBH: bestrahlungs-induziert mittels Aquatherm. Sedierung ohne allgemeine Anästhesie. Keine Katecholamine benötigt.		+ rWBH: p=0.763), nicht signifikanter Unterschied zwischen eWBH und rWBH (p=0.688). **Zusammenfassung der Autoren:** "Our findings suggest that ICE chemotherapy causes transient tubular and glomerular damage, which is enhanced by WBH. In terms of long-term nephrotoxicity e-WBH was more nephrotoxic than r-WBH."			Statistische Methoden: Keine Poweranalyse Zu 1.-2.: kA. des 95%igen KI, Effektgröße Keine systematische oder standardisierte Erfassung der Nebenwirkungen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Mesna (20% der Menge von Ifosamid) Start 24h nach letztem Tag der CTX, Filgrastim über mindestens 5 Tage.						
Gerke (2000): In dieser Studie wurde eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Ganzkörperhyperthermie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Dabei wollte man herausfinden, ob es Unterschiede bezüglich einer Nierenschädigung gibt. Dabei wurden 43 Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasierenden Sarkom in drei Gruppen aufgeteilt. 9 Patienten erhielten eine Kombination aus Chemotherapie mit einer Hyperthermie-Behandlung, bei der körpereigenes Blut außerhalb des Körpers erwärmt wurde (eWBH-Gruppe), sodass eine Temperatur von 41,8°C erreicht wurde. In der anderen Hyperthermie-Gruppe, die 18 Patienten beinhaltete, wurde diese durch Bestrahlung (rWBH-Gruppe) erreicht und dauerte ebenfalls etwa 4h. Die Kontrollgruppe bekam nur die Chemotherapie. Um die Nierenschädigung zu beurteilen, wurden 24h-Sammelurin und Blutproben analysiert. Ein Anstieg des Kreatinins und ein Abfall der Filtrationsrate steht dabei für eine verschlechterte Nierenfunktion. Am Tag 3 der Chemotherapie nahm in denen mit Hyperthermie behandelten Gruppen die Filtrationsrate deutlich stärker ab, als in der Gruppe ohne Hyperthermie-Behandlung. Die eWBH-Gruppe und die rWBH-Gruppe unterschieden sich in dabei aber nicht wesentlich. Bei der Messung des Kreatinins gab es bei diesem Zeitpunkt keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Hyperthermie oder zwischen den beiden Arten der WBH. 20 Tage nach Beginn der Chemotherapie wurde bei der Messung von Kreatinin und Filtrationsrate kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Hyperthermie und zwischen den beiden Arten der WBH bemerkt. Die Autoren gehen davon aus, dass durch die Chemotherapie die Nieren geschädigt werden. Dies wird durch die Hyperthermie-Behandlung noch verstärkt. Wobei die eWBH auf längere Sicht ein größeres nierenschädliches Potential aufweist. Die Studie weist methodische Mängel auf. Die Patienten wurden nicht per Zufall in eine der drei Gruppen eingeteilt. Anfangs hat die Studie schon eine kleine Teilnehmerzahl von 43 Patienten. Am Ende sind es dann nur noch 23 Patienten. Daher kann kaum eine statistische Aussage getroffen werden. Aus welchem Grund die Patienten einer der drei möglichen Therapiegruppen zugeteilt wurden, ist nicht ersichtlich. Auch ist es schwierig, die Gruppen zu vergleichen, 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. Zudem werden nur wenige Angaben zu allgemeinen Punkten, die die Patienten charakterisieren, gemacht. Weitere Nebenwirkungen wurden ohne eine systematische oder standardisierte Vorgehensweise erfasst.									
Hegewisch-Becker (2002):	Prospektiv Monozentrisch	Adenokarzinom des Kolons oder	**Intervention:** N= 44.	**Prim. Endpunkt:**	Zu 1. HT:	Folgende weitere NW	Keine Angabe zu den CoI.	**PRO:** Ethikvotum vorhanden	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Whole-body hyperthermia (41.8˚C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. Annals of Oncology. Ref.ID: 797	Offen Phase II 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=44. Anzahl ausgewerteter Teilnehmer für Toxizität N=44, Anzahl ausgewerteter Teilnehmer für Tumor-Response N=41. Drop out: N=3 (Vor 2. WBH - Behandlung, N=1 wegen akuter Herzinsuffizienz, N=1 Probleme bei Intubation; N=1 Ausstieg wegen NW (kardiologisch).	Rektums (PD, Metastasen sprechen nicht auf Behandlung an) CTX, RTX. Post-OP Geschlecht: 27% weiblich Alter: Median: 57 Jahre (Range: 26-65 Jahre) Vorherige CTX: LV/5FU 24h allein:18%, LV/5FU 24h kombiniert mit Irinotecan: 64%,	Alle Patienten erhielten im wöchentlichen Rhythmus abwechselnd: CTX-Zyklus in Kombination mit WBH (=**Arm A**) oder CTX-Zyklus ohne WBH (=**Arm B**). CTX: 2h-Infusion Oxaliplatin (L-OHP) (85 mg/m²): (In Arm A: Start bei einer Körpertemperatur von 39˚C bis Ende 41.8˚C) Gefolgt von 1h Leucovorin (LV) (200 mg/m²) und 48h 5-Fluoruracil (5-FU) (3mg/m²).	1. Kumulative Toxizität: Hämatologische Toxizität (HT): Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Gastro-intestinale Toxizität (GT): Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, mittels WHO-Kriterien; Periphere Neurotoxizität (PN) mittels Oxaliplatin spezifischer Skala und NCI-CTC.	In Zyklen mit WBH: Grad 0: 91.8% Grad 1: 2.6% Grad 2: 4.4% Grad 3: 1.2% In Zyklen ohne WBH: Grad 0: 93.7% Grad 1: 1.6% Grad 2: 2.8% Grad 3: 1.9% GT: In Zyklen mit WBH: Grad 0: 82.6% Grad 1: 11% Grad 2: 4.9% Grad 3: 1.5% In Zyklen ohne WBH: Grad 0: 85.5% Grad 1: 9.6% Grad 2: 3.7% Grad 3: 1.2% PN: In Zyklen mit WBH: Grad 0: 39.2%	wurden berichtet: Durch WBH induziert (während 1. Behandlung bei >41˚C): Herpes-Infektion der Schleimhäute N=17, sprachen gut auf Acyclovir an. Druckstellen (WHO-Grad 1 und 2) N=3. Transiente Herzrhythmusstörungen mit EKG-Zeichen einer myokardialen Ischämie (WHO-Grad 3) N=5. Fatigue-Syndrom: Grad 3: In Zyklus mit WBH: 20%	„This study was supported by the Erich and Gertrud Roggenbuck Foundation, Hamburg, Germany.”	Bereits vorher erhaltene Chemotherapeutika und Behandlungen, Anzahl und Lokalisation der Metastasen genau beschrieben. Validierte Outcomes: Läsionen, mittels Bildgebung feststellbar (alle 4 Zyklen: CT oder MRT). Toxizität mittels WHO-Kriterien beurteilt. Poweranalyse vorhanden. Angaben zu Drop-out und Nebenwirkungen.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Deutschland, Zeitraum: Januar1999-Januar 2001.	LV/5FU 24h gefolgt von Irinotecan: 18%	Im Mittel 6 Zyklen (2-12). WBH: Bestrahlung mittels RHS-7500 (Enthermics Medical Systems) Dauer WBH: Um Zieltemperatur (41.8˚C) zu erreichen: 100 min, bei 41.8˚C: 60 min, Abkühlungsphase: 60 min. Während WBH Intubation und allgemeine Anästhesie, Prophylaxe gegen Übelkeit: Ondansetron oder Granisetron.		Grad 1: 40.8% Grad 2: 18.5% Grad 3: 1.5% In Zyklen ohne WBH: Grad 0: 49.0% Grad 1: 35.0% Grad 2: 14.7% Grad 3: 1.4% **Zusammenfassung der Autoren:** "Overall, patients tolerated the therapy fairly well Grade 3 toxicity was rare and evenly balanced between cycles given with or without WBH. […], the design of our study does not allow us to answer the question of whether WBH has a beneficial therapeutiv effect."	In Zyklus ohne WBH: 6%. Grad 4: In Zyklus mit WBH: 5% In Zyklus ohne WBH: 3% (möglicherweise verursacht durch Kombination von Anästhesie, Hitze und CTX). In Diskussion: WBH ist assoziiert mit kardiologischem Stress. Durch Oxaliplatin: Neurosensorische Nebenwirkungen am häufigsten beobachtet (68% Neuropathie Symptome zumeist mild,		Randomisierung nicht nötig, da für alle Patienten wöchentlicher Wechsel zwischen CTX mit bzw. ohne WBH. Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. **CONTRA:** Kleine Stichprobe n=44 Durch wöchentlichen Wechsel können Carry-over Effekte nicht ausgeschlossen werden. Vermischung des möglichen Effektes einer WBH-Behandlung.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Median Beobachtungszeitraum: 70 Wochen (Range: 22-125 Wochen). Gesamtanzahl Zyklen: 273 (130 mit und 143 ohne WBH).			1x schwere sensorische Neuropathie mit funktioneller Einschränkung durch Verlust der Sensitivität in den Fingerspitzen und Fußsohlen am Ende der Therapie). Patienten berichten über geringere Ausprägung in Zyklen mit WBH.		Keine Subgruppenanalyse für Vorbehandlung: LV/5-FU-24h wegen zu geringer Anzahl an Probanden (n=8). Ergebnisse der möglichen Subgruppenanalyse für Vorbehandlung LV/5-FU-24h und Irinotecan nicht ersichtlich. Schilderung der Autoren, dass neurosensorische Nebenwirkungen in den Zyklen mit WBH weniger berichtet wurden, decken sich nicht mit	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								angegebenen Zahlen. Statistische Methoden: Zu 1. Bei Vergleich zwischen beiden Behandlungsoptionen: kA eines p-Wertes, 95 CI, Effektgröße. Keine Gruppenvergleiche über Toxizität durchgeführt, zumindest ohne statistische Hinterlegung (auch wenn augenscheinlich ausbalanciert).	

Hegewisch-Becker (2002): In dieser Studie wurden 44 Patienten mit einer Krebserkrankung des Dickdarms oder des Mastdarms mit einer Kombination aus Ganzkörperhyperthermie (WBH) und Chemotherapie behandelt. Die Patienten zeigten einen fortschreitenden Krankheitsverlauf unter bereits vorher erfolgten Chemotherapien. Die WBH, bei der eine Körperkerntemperatur von 41.8°C erreicht wurde, wurde mittels Bestrahlung durchgeführt und dauerte ca. 220 min. Die Patienten wurden dabei in Narkose gelegt und überwacht. Jeder zweite Chemotherapiezyklus wurde mit WBH kombiniert. Bei der Analyse der Giftigkeit war von Interesse, ob dabei Unterschiede in den Zyklen mit oder bzw. ohne WBH festgestellt werden konnten. Dabei wurden krankhafte Veränderungen der Blutzellen bzw. des Nervensystems und Magen-Darm-Beschwerden analysiert. Außerdem interessierte

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
sich man noch für das Therapieansprechen. Es zeigten sich keine merklichen Unterschiede bei der Analyse der Toxizität zwischen den Zyklen mit bzw. ohne Hyperthermie. Nebenwirkungen des sensorischen Nervensystems (Gefühlsempfindungen) wurden am häufigsten beobachtet. Die Patienten berichten über eine geringere Ausprägung in den Zyklen mit WBH. Bezüglich des Therapieansprechens kam es bei zwei Patienten zu einem kompletten Rückgang, bei 6 Patienten wurde ein teilweiser Rückgang der Krankheit festgestellt und bei 23 veränderte sich nichts am Krankheitszustand. Ein Fortschreiten der Krankheit wurde bei 9 Patienten festgestellt. Die Gesamtansprechrate lag bei 20% und das 1-Jahres-Überleben betrug 46%. Weitere Nebenwirkungen, die durch die WBH-Behandlung verursacht wurden, waren Virusinfektionen der Schleimhäute bei 17 Probanden, diese sprachen aber gut auf die medikamentöse Therapie an, Druckstellen bei 3 und vorübergehende Herzrhythmusstörungen bei 5 Probanden. Durch den wöchentlichen Wechsel zwischen Chemotherapie mit und ohne WBH ist keine zufällige Gruppenzuordnung nötig. Jedoch kann ein möglicher Effekt der WBH-Behandlung auch noch nach einer Woche vorhanden sein und somit das Ergebnis der darauffolgenden Woche mit der Behandlung ohne WBH verändern. Das Therapieansprechen konnte aufgrund des Aufbaus der Studie nicht getrennt für die beiden verschiedenen Behandlungsoptionen ausgewertet oder verglichen werden. Die Autoren schildern, dass Nebenwirkungen des sensorischen Nervensystems in den Zyklen mit WBH weniger berichtet wurden, diese Aussage deckt sich aber nicht mit den berichteten Zahlen. Der Vergleich der verschiedenen Nebenwirkungen in den Zyklen mit bzw. ohne WBH erfolgte ohne eine statistische Analyse. Die Stichprobe von 44 Patienten ist eher klein.									
Y. Kim. (2015): Conventional cancer treatment alone or with regional hyperthermia for pain relief in lung cancer: A case—control study. Complementary Therapies in Medicine.	Kohortenstudie Retrospektiv Multizentrisch Offen Nicht randomisiert Eingeschlossen: Vor PSM Arm A: N=35 Arm B: N=2209 Nach PSM: Arm A: N=35	Lungenkrebs, Stadium CIS & I-IV Nach PSM (mit Arm B N= 175): Geschlecht weiblich: 31.4% Alter (MW ± SD): Arm A: 59.31 Jahre ± 9.74, Arm B: 59.22 Jahre ±11.37	**Arm A:** N=35 konventionelle Krebstherapie mit regionaler moderater Hyperthermie Tumormasse zwischen 39-42° C mittels 13.56-MHz elektromagnetischer Radiofrequenzstrahlung (EHY-2000-Einheit, Oncotherm) erwärmt,	T0 (Baseline): Tag -30-0. T1: Tag 1-60. T2: Tag 61-120 T3: Tag 121-180 **Prim. Endpunkte:** 1. Schmerzintensität (PI, Skala: 0-10) aus medizinisch	Zu 1. Keine Unterschiede zwischen Gruppen zu keinem Zeitpunkt Zu 2. Signifikant höherer Opioid-Bedarf in Arm A bei T1: (MW ± SD) in Arm A: 479.29mg ± 685.01mg im Vergleich zu Arm B: 243.60 mg ± 403.06 mg; p=0.022	Keine Angaben zu NW/WW, jedoch Spekulationen, dass Hyperthermie Schmerz verursachen könnte und dadurch Ergebnisse zustande kommen	Laut Angabe keine CoI Finanzierung: kA	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Durch PSM Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich bekannten Variablen gegeben. Outcomes validiert (Schmerzintensitäts- Skala, Opioidbedarf).	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 795	Arm B: N=175 (gematcht)/83 (Baseline). Analysiert: Bei T0: Arm A: N=32 Arm B: N=83 Bei T1: Arm A: N=29 Arm B: N=76 Bei T2: Arm A: N=20 Arm B: N=61 Bei T3: Arm A N=16 Arm B N=49. Drop-out in Arm A: N= 6 (N=3 Tod, N=3 nicht mehr erschienen), weitere Drop-Outs über Zeitpunkte Korea, 2010-2013		2-3x pro Woche für 60 min., Anzahl der Behandlungen (abhängig von Zustand des Patienten): 1-47 (MW: 19.3), Dauer der Behandlung: 1-42 Wochen (MW: 10.3 Wochen) **Arm B:** N=83 Konventionelle Krebstherapie	en Unterlagen 2. Opioid-Dosis (M): Schmerzmittelbedarf (umgerechnet in orales Morphin-äquivalent in mg) pro Woche 3. Effektiver analgetischer Wert (EAS): PI [1 + (M/10)]: 1: entzündungshemmendes Medikament in regulärer Dosierung. M: wöchentlich	Zu 3. Keine Unterschiede zwischen Gruppen zu keinem Zeitpunkt Zu 4. signifikante Interaktion Behandlung x Zeit: p=0.038, signifikante Interaktion mit T1, mit höheren (damit schlechteren) Werten für Arm A im Vergleich zu Arm B: MD: 101.76 Punkte; SD: 46.22 Punkte; 95% KI: 10.20,193.32 Punkte; p=0.03 **Zusammenfassung der Autoren:** „In conclusion,			Detaillierte Beschreibung von demographischen Angaben, Jahr der initialen Diagnose, Tumorstelle, zytologische Tumorart, TNM-Klassifikation. Durch Verwendung des linearen gemischten Effekt-Modells für Messung der EAS-Veränderungen über die Zeit. Keine Imputation für fehlende Daten notwendig. Propensity score matching zwischen beiden Armen,	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				e Dosis (mg) eines oralen Morphin-äquivalente s 4. EAS-Veränderun gen über die Zeit: Behandlung x Zeit (mixed effects model, Kovariaten: initialer ECOG-Status und palliative RTX)	our results demonstrate that regional hyperthermia treatment increased the pain experienced by lung cancer patients, particularly during the early stages of treatment.”			Propensity scores für jeden Patienten mit logistischer Regressionsanal yse berechnet (berücksichtigte Variablen: Alter, Geschlecht, Alter bei initialer Diagnose, zytologischer Krebstyp, TNM-Status). Einbezug von Variablen als Kovariaten (auch jene über die nicht gematcht wurde). Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse und adäquate Anwendung von statistischen Verfahren.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								CONTRA: Kleine Stichprobe, am Ende N (Gesamt)= 65 Keine Verblindung. Keine Beschreibung der konventionellen Krebstherapie kA zu möglichen weiteren Therapien außerhalb Studie. kA von Nebenwirkungen. Begründung für Drop-outs nur für n=6, zu weiteren Drop-	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								outs/Attrition: kA. Bei T3 in Arm A nur noch N=16 Patienten (45.7%) Zur Baseline nur noch 47.4% der ursprünglich gematchten Kontrollgruppe (Arm B) → Durch PSM Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich wichtigen Variablen eigentlich gegeben, aber durch hohen Drop-Out ist Vergleichbarkeit eingeschränkt und möglicherweise nicht mehr gegeben	

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

Kim (2015): In dieser Studie mit Lungenkrebspatienten wurde untersucht, ob eine konventionelle Krebstherapie in Kombination mit regionaler moderater Hyperthermie zu einer Veränderung der durch einen Tumor verursachten Schmerzen führt. In der Interventionsgruppe wurden 35 Patienten zusätzlich mit Hyperthermie zwischen 39-42°C über 60 min. behandelt. Die Kontrollgruppe erhielt nur die konventionelle Krebstherapie. Die Datenerfassung erfolgte rückblickend, indem Patientenakten zu vier verschiedenen Zeitintervallen ausgewertet wurden. Erfasst wurde die Schmerzintensität (PI) und die Schmerzmittel-Dosis (M) in mg pro Woche. Zudem wurde ein Wert berechnet, welcher anzeigt ob die Schmerztherapie insgesamt erfolgreich war. Bei der Schmerzintensität und beim Gesamterfolg der Schmerztherapie konnte zu keinem Zeitpunkt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Ein deutlich höherer Schmerzmittelbedarf wurde zwischen Tag 1 und 60 in der Hyperthermie-Gruppe festgestellt. Bezüglich des Gesamterfolgs der Therapie über den Zeitverlauf der Studie konnte besonders in diesem Zeitfenster ein bedeutend höherer Wert und damit eine besonders wenig erfolgreiche Schmerztherapie in der Hyperthermie-Gruppe beobachtet werden. Die Autoren folgern, dass eine regionale Hyperthermie-Behandlung zu einer Tumorschmerzerhöhung, besonders im frühen Stadium der Behandlung führt. Da jedem Patienten in der Interventionsgruppe ähnliche Patienten aus der Kontrollgruppe zugeordnet wurden, sollten die Gruppen zu Beginn der Studie eigentlich bezüglich wichtigen Variablen vergleichbar sein. Da jedoch zu Beginn der Messungen in der Kontrollgruppe nur noch 47% der Patienten an der Studie teilnahmen, ist die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen aufgrund dieser hohen Ausfallsrate eingeschränkt und möglicherweise nicht mehr gegeben. Außerdem muss beachtet werden, dass sich die Gruppen in unbekannten, nicht berücksichtigten und nicht gemessenen Variablen unterscheiden können. Auch wenn zu jedem Zeitintervall beschrieben wurde, wie viele Patienten ausgewertet wurden, ist nicht ersichtlich, aus welchem Grund in der Hyperthermie-Gruppe am Ende 19 Patienten und in der Kontrollgruppe 126 Patienten weniger analysiert wurden (Begründung nur für sechs Patienten in Hyperthermie-Gruppe gegeben). Zum Zeitpunkt T3 (Tag 121-180) sind in der Hyperthermie nur noch 16 Patienten (45,7%). Da es sich hierbei um eine sehr kleine Stichprobe handelt, kann keine Aussage zur langfristigen Beeinflussung des Tumorschmerzes durch die Hyperthermie-Behandlung getroffen 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. Des weiterem wird nicht darauf eingegangen, ob die Patienten außerhalb der Studie noch weitere mögliche Therapien in Anspruch nahmen.

Sulyok (2012): Effect of preoperative fever-range whole-body hyperthermia on immunologica	RCT Prospektiv Monozentrisch Einfach verblindet	18 bis 75-Jährige, die sich kurativer kolorektaler Krebschirurgie unterziehen.	**Arm A:** N=9 Sedierung mittels Propofol + Einmalige WBH mittels Infrarotbestrahlung: HT-3000	Blutentnahmen: T0: Baseline T1: nach Intervention T2: nach Operation T3: nach 24h	Zu 1. nicht signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen globaler QoR-40-Wert (MW [SD]) von 167 (15)	Folgende NW/WW wurden berichtet: Bei 60% in WBH-Gruppe: transientes Erythem an Brust.	Laut Angabe keine CoI. Finanzierung: Unterstützung durch die non-profit Dr med. h.c. Erwin	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Kein Drop-out/Attrition	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
l markers in patients undergoing colorectal cancer surgery. British Journal of Anaesthesia, Ref.ID: 798	Randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N=18, Ausgewertet: N=18. Medizinische Universität Wien, Österreich Zeitraum: kA	Geschlecht weiblich: Arm A: 55% Arm B: 33% Alter (Median in Jahren [Range]): Arm A: 56.4 [45–72], Arm B: 59.1 [46–69]	(Heckel); Start: 3.5 Stunden vor OP-Beginn, Körperkerntemperatur 39°C über 2h, Gabe isotonischer kristalloider Lösung. Normothermie während OP. Blutentnahmen zu 5 Zeitpunkten. **Arm B:** N=9 Gleiches Prozedere, allerdings nur Anwärmen der Luft, Blutentnahmen zu 4 Zeitpunkten	T4: nach 48h T5: nach 5 Tagen **Prim. Endpunkt:** 1. Qualität der Erholung (QoR-40) zu T3 (Skala: 40-200, höhere Werte: bessere Erholung), Dimensionen: emotionaler Zustand, körperliches Wohlbefinden, psychologische Unterstützung, körperliche Unabhängigkeit, Schmerzen	in Arm A und 159 (16) in Arm B; nicht signifikanter Unterschied in den Dimensionen (p=0.81) **Zusammenfassung der Autoren:** „Similarly, there was no significant difference for the quality of postoperative recovery as assessed by the QoR-40 questionnaire between the groups.“	Bei N=1 in WBH-Gruppe: zwei runde Läsionen (Verbrennungsgrad: II, 1.5 cm Durchmesser) an Brüsten. Laut Autoren in keinen Gruppen NW, die mit Sedierung zusammenhängen oder laut Patienten durch Hyperthermie verursachter Stress.	Braun Stiftung, Basel, Schweiz.	Randomisierung mittels Computer-generierter Randomisierungsliste. Poweranalyse – auch wenn Stichprobenzahl sehr klein. **CONTRA:** Kleine Stichprobe, N pro Gruppe = 9. Vergleichbarkeit der Gruppen und Rahmenbedingungen: nicht beurteilbar, da keine Angabe zu Histologie, Krebsart, Schweregrad, Komorbidität und mögliche zusätzlichen Therapien in keinen der beiden Gruppen.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Weitere nicht patientenrelevante Endpunkte: Immunologische Parameter (Lipopolysaccharid induzierter tumour necrose factor alpha, Procalcitonin (PCT), interleukin IL-6, IL-10, Hitzeschockproteine 60, 70 und 90, Humanes leukozyten antigen (HLA-DR))				Statistische Methoden: Zu 1.: kA zu Mittelwert, adjustierte, Mittelwertsunterschiede, Standardfehler, 95% KI, p-Wert, Effektgröße. Keine Angabe der ausgewerteten Teilnehmer. Keine systematische oder standardisierte Erfassung der Nebenwirkungen.	

Sulyok (2012): In dieser Studie wurde untersucht, wie Ganzkörperhyperthermie (Körpertemperatur 39°C) vor einer OP verschiedene immunologische Blutwerte beeinflusst. Des weiterem untersuchte man mittels eines Fragebogens die Qualität der Erholung nach der OP. Insgesamt unterzogen sich alle 18 Studienteilnehmer mit Krebs des Dick- oder Enddarms einer OP. Per Zufall wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die Interventionsgruppe wurde 3,5 Stunden vor OP-Beginn sediert und dann mittels Ganzkörperhyperthermie behandelt. Die Kontrollgruppe wurde nur sediert. Bei der anschließenden OP hatten beide Gruppen wieder normale Körpertemperatur. In der Interventionsgruppe wurde vor und nach der Ganzkörperhyperthermie-Behandlung, 24h, 48h und fünf Tage nach OP Blut entnommen. Die Kontrollgruppe unterzog sich 24h, 48h und fünf Tagen nach OP einer Blutentnahme. Dabei wurden immunologische Parameter untersucht und zwischen beiden Gruppen verglichen. Da diese Laborparameter kein

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
patientenrelevantes Outcome darstellen, wird darauf verzichtet, diese Ergebnisse hier zu berichten. Die Qualität der Erholung wurde mittels eines Fragebogens (QoR-40) 24h nach OP in beiden Gruppen erhoben. Dieser beinhaltet fünf Dimensionen der Erholung: emotionaler Zustand, körperliches Wohlbefinden, psychologische Unterstützung, körperliche Unabhängigkeit und Schmerzen. Dabei konnte kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sowohl in der Gesamtauswertung des Fragebogens, als auch in den einzelnen Dimensionen des Fragebogens festgestellt werden. Die Studie weist methodische Mängel auf. Mit einer sehr kleinen Stichprobe mit 9 Patienten pro Gruppe, kann kaum eine statistische Aussage getroffen werden. Auch ist es schwierig die beiden Gruppen zu vergleichen, da nicht angegeben wurde, um welche Krebsarten es sich handelt, wie weit diese fortgeschritten sind, unter welchen zusätzlichen Krankheiten die Patienten leiden oder ob die Patienten gegebenenfalls noch andere Therapien in Anspruch nehmen. Auch wenn alle Teilnehmer die Studie beendet haben, wurde nicht berichtet, ob auch alle den Fragebogen ausgefüllt haben.									

2.3.4. Reflextherapie

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir kungen	Finan Zierung/ Interessens konflikte	methodische Bemerkungen	Eviden z-klasse (Oxfor d)
Wilkinson (2008): Reflexology for symptom relief in patients with cancer. *Cancer nursing.* Ref.ID: 608	Systematisch es Review 2003, Update : 2005-2006 Cochrane Center Register of Controlled Trials, Medline,	RCTs (5), inkl. eine Doktorarbeit und ein unveröffentlich tes Manuskript. Zudem beziehen sich zwei RCTs auf die gleiche Stichprobe	<u>Hodgson 2000:</u> N=12 **Arm A:** Reflextherapie 3x 40 Min/ Woche für 1 Woche **Arm B:** Placebo Reflextherapie	<u>Hodgson 2000:</u> 1. QoL mit VAS nach Holmes und Dickerson Skala (aufgrund von Tippfehlern waren 5 von 23 Items	<u>Hodgson 2000:</u> 1. Signifikant bessere Werte der Behandlungsgruppe ggü. der Kontrollgruppe im Summenscore über 18 Items (Mittelwertsdiff. k.A.; p=0.004). Im Einzelvergleich nur Item „Atmung“ sig. besser in der Behandlungsgruppe	keine Aussagen möglich, da keine der eingeschlos senen Studien die NW systematisc h erfasst hat	Karen Lockhart hat auch in einer der eingeschlos senen Primärstudi en mitgewirkt (Ross et al, 2002)	**Zum SR:** **PRO :** Umfassende Suchstrategie **CONTRA :** Kein vorab veröffentlichtes Review-Protokoll In den Evidenztabellen	1a-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finan Zierung/ Interessens konflikte	methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hodgson 2000, Ross 2002, Smith 2005, Stephenson 2003, Stephenson 2000	Embase, Cinhal, British Nursing Index, Amed, PsycInfo, Sigle, CancerLit, Dissertation Abstracts International Einschlusskriterien: RCTs, CTs, erwachsene Teilnehmer mit Krebserkrankung in Behandlung, Reflextherapie durch qualifizierte Therapeuten, selbst-berichtete Angaben zu körperlichen und	Monozentrisch, teilweise verblindet Größe der Stichproben: Median= 45.2, Alter k.A. k.A. zu Krebsarten und Stadien k.A. zu Durchführungsländern	3x 40 Min/ Woche für 1 Woche Ross 2002: N=17 **Arm A:** Reflextherapie 1x k.A. Dauer/ Woche für 6 Wochen **Arm B:** Normale Fußmassage 1x k.A. Dauer/ Woche für 6 Wochen Smith 2005: N=129 **Arm A:** Reflextherapie 1x k.A. Dauer/ Woche für 4 Wochen **Arm B:** Unspezifische Fußmassage	nicht auswertbar, Skala daher in Validität evtl. eingeschränkt) Ross 2002: 1. Angst und Depression mit HADS 2. allgemeine Belastung mit Symptom Distress Measure (nicht validiert) Smith 2005: 1. Fatigue mit POMS 2. Fatigue mit Pearson-Byars Fatigue Checklist	(Mittelwertsdiff. k.A.; p=0.026) Ross 2002: 1. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 2. K.A. zum Gruppenvergleich Smith 2005: 1. Signifikant bessere Werte in der Behandlungsgruppe ggü. der aktiven Kontrollgruppe (Mittelwertsdiff. k.A.; p=0.006), wobei die aktive Kontrollgruppe selbst in allen Skalen des POMS (außer Ärger-Feindseligkeit) signifikant bessere Werte hatte als die passive Kontrollgruppe (Mittelwertsdiff. k.A.; p k.A.) 2. Signifikant bessere Werte in der			fehlen relevante Angaben zu den Populationen und Interventionen wie auch Ergebnissen (Krebsarten, Alter, StichprobengrößeN, Art der Kontrollgruppe/ Placebo, wurden Gruppenvergleiche nicht gemacht oder sind sie nicht signifikant?, COI der Einzelstudien) **Zu den Primärstudien (nach Wilkinson 2008):** Hodgson 2000: **PRO:** single-blind, **CONTRA:** k.A. zur Art der Randomisierung, kleine Stichprobe, nur Erhebung kurzfristiger Effekte	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finan Zierung/ Interessens konflikte	methodische Bemerkungen	Eviden z-klasse (Oxford)
	psychischen Symptomen und QoL Insgesamt 5 eingeschlossene Studien, N = 220 (Range: 12-129)		1x k.A. Dauer/ Woche für 4 Wochen **Arm C:** Keine besondere Behandlung <u>Stephenson 2003:</u> N=26 **Arm A und B** (Crossover): Reflextherapie 2x Dauer k.A., innerhalb von 2 Tagen Und Kontrolle k.A. zu Art, Dauer, Häufigkeit <u>Stephenson 2000:</u> N=36 **Arm A und B** (Crossover):	<u>Stephenson 2003:</u> 1. Schmerz: Schmerzmittelkonsum über 3d <u>Stephenson 2000:</u> 1. Schmerz mit Short-form McGill Pain Questionnaire 2. Angst mit VAS	Behandlungsgruppe ggü. der Kontrollgruppe (Mittelwertsdiff. k.A.; p=0.002) <u>Stephenson 2003:</u> k.A. zum Gruppenvergleich <u>Stephenson 2000:</u> k.A. zum Gruppenvergleich **Zusammefassung der Autoren:** „The paucity of data in the 5 trials of reflexology means that no firm conclusions can be drawn about the effectiveness of the intervention for the relief of cancer treatment symptoms and comorbidities. “			<u>Ross 2002:</u> **PRO:** Verblindung der Pat. und der Interviewer **CONTRA:** k.A. zur Art der Randomisierung, vermutlich nur 17 von 26 Teilnehmern ausgewertet, ohne Intention-to-treat-Analyse (Attrition= 34%) <u>Smith 2005:</u> **PRO:** Poweranalyse, single-blind, Intention-to-treat-analyse **CONTRA:** Drop-outs N=21, Validität der Pearson-Byars Fatigue Checklist fraglich (wurde an Piloten entwickelt zur Erfassung von körperlicher Ermüdung)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finan Zierung/ Interessens konflikte	methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Reflextherapie 2x Dauer k.A. innerhalb von 2 Tagen Und Kontrolle k.A. zu Art, Dauer, Häufigkeit					<u>Stephenson 2003:</u> s. Stephenson 2000 <u>Stephenson 2000:</u> **CONTRA:** Unklare Art der Randomisierung, Durchführung der Reflextherapie wurde selbst vom wissenschaftl. Mitarbeiter der Studie ausgeführt; kleine Stichprobe, nur Erhebung kurzfristiger Effekte <u>Zusammenfassung:</u> Die zwei Studien, die positive Effekte zeigen, haben einen hohen RoB. Aufgrund kleiner Stichprobengrößen wären Ergebnisse grundsätzlich auch nicht generalisierbar.	

Wilkinson (2008): Dieses systematische Review hat mit einer umfassenden Suchstrategie auf neun Datenbanken fünf Studien gefunden, die den Effekt von Reflextherapie bei Krebspatienten untersucht haben. Alle fünf Studien haben die Teilnehmer zufällig in mindestens zwei Gruppen eingeteilt- eine Gruppe mit Reflextherapie und eine Kontrollgruppe

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finan Zierung/ Interessens konflikte	methodische Bemerkungen	Eviden z-klasse (Oxford)
und haben Werte wie Lebensqualität, Schmerzen, Angst, Depression oder Fatigue erhoben. Leider wurde selten ein direkter Gruppenvergleich durchgeführt. Nur in zwei Studien konnten im Gruppenvergleich positive Effekte zugunsten der Reflextherapie gefunden werden, nämlich in Bezug auf Atmung und Fatigue. Allerdings wurde nicht angegeben, wie groß diese Effekte sind und ob diese in der Praxis bedeutsam sind. Des Weiteren weisen beide Studien erhebliche methodische Mängel und einen hohes Verzerrungsrisiko auf. Die Studie von Hodgson 2000 hatte z.B. nur 12 Teilnehmer, in der Studie von Smith 2005 beendeten 21 Patienten ihre Teilnahme vorzeitig aus nicht genannten Gründen (unveröffentlichtes Manuskript). Die Autoren schließen selbst, dass auf Grundlage dieser Evidenz keine Aussage über die Wirksamkeit von Reflextherapie in der Krebsbehandlung getroffen werden kann.									

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Eviden z-klasse (Oxford)
Dyer (2013). Is reflexology as effective as aromatherapy massage for symptom relief in an adult outpatient	Prospektiv, Monozentrisch, Unverblindet, Randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 115, Ausgewertet: N = 115 für MYCaW und N= 105 für VAS (Drop-out	Mammakarzinom (63%), Magen/Darmkarzinom, Ovarialkarzinom, Hämatologische Formen, Kopf-Hals-Karzinom, Lungenkarzinom, Hirnkarzinom, Sarkom,	**Arm A:** N = 58 Aromatherapie-Massage (4 Sitzungen für jeweils 1 h, auf durchschnittl. 10 Wochen verteilt) **Arm (B):** N = 57 Reflextherapie	**Primäre Endpunkte** 1. MYCaW (Vor der ersten und nach der letzten Sitzung): Hauptbesch werden nach eigener Angabe	1. Mittelwertsunterschied 0.453 (SE = 0.323) zugunsten der Aromatherapie, allerdings ist dies signifikant weniger als ein Punkt auf der Skala (p=0.046). 2. Signifikante und klinisch relevante Verbesserung in beiden Gruppen (Reflextherapie: M= -1.44 [95%KI: -1.90, -0.97]; p= k.A; Aromamassage: M= -	Laut Angabe keine NW.	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Vergleichbarkeit der beiden Arme, Poweranalyse (90%), wenig Drop-Out, Intent-to-treat-Analyse für den MYCaW, gute Berichterstattung,	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
oncology population? *Complementary Therapies in Clinical Practice.* Ref.ID: 615	Arm A N= 4, Arm B N=7). Land: Großbritannien, Zeitraum: 09/2010-02/2012	Hautkrebs, Urologisches Karzinom, Primärkarzinom unbekannt 93% weiblich, Alter: Mittelwert (SD): Arm A: 53.76 (11.36); Arm B: 54.72 (11.12) Behandlung: Arm A: 17 CTX, 41 andere Arm B: 14 CTX, 40 andere	(4 Sitzungen, Dauer: kA)	**Sekundäre Endpunkte** 2. MYCaW: Nebenbeschwerden nach eigener Angabe 3. MYCaW: Grundsätzliches Wohlbefinden 4. Entspannung mit VAS (jeweils vor und nach den 4 Sitzungen): Veränderung der Werte vor und nach der Behandlung an den	1.98 [95%KI: -2.49,-1.47]; p=k.A.), aber keine signifikanten Gruppenunterschiede (M= 0.54 ([95%KI: -0.14, 1.22]; p=k.A.) 3. Signifikante und klinisch relevante Verbesserung über die Zeit in beiden Gruppen (Reflexologie: M= -0.70 [95% KI: -1.16, -0.24]; Aromatherapie-Massage: M= -1.16 [95% KI: -1.15, -0.80]), aber keine sig. Gruppenunterschiede (M= 0.45 [95%KI: -0.12, 1.03]; p=k.A.). 4. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p= 0.489). 5. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p= 0.408)			nachvollziehbare Statistik **CONTRA:** Keine Verblindung NW nicht nach CTCAE erhoben. Keine Intent-to-treat-Analyse für den VAS. Keine Kontrollgruppe ohne Aroma- oder Reflextherapie, zudem keine schlüssige Darlegung, dass Aromatherpie mit Massage als evidenzbasierte Vergleichstherapie gelten kann („The evidence is encouraging but not compelling due to the poor methodological	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				jeweiligen 4 Zeitpunkten 5. Entspannung mit VAS: Veränderung der Werte über alle 4 Zeitpunkte hinweg, Gruppenvergleich 6. Prozentzahl der Patienten, die eine Verbesserung auf mind. einer Skala des MYCaW haben, Gruppenvergleich	6. Arm A: 82% bis 91% auf den verschiedenen Skalen, Arm B = 68% bis 86% auf den verschiedenen Skalen. Keine signifikanten Gruppenunterschiede 7. Die häufigste Antwort auf die Frage “Was war das wichtigste für dich?” war “Entspannung und Zeit für mich selbst” in beiden Armen **Zusammenfassung der Autoren:** „Our results demonstrate clinical benefit for both interventions for each outcome, but cannot establish superiority of one intervention over the other“			quality of included studies“).	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				7. MYCaW: qualitative Angaben der Patienten/ Kommentare					
Dyer (2013): In dieser Vergleichsstudie wurden 115 Patienten verschiedener Krebserkrankungen zufällig in eine Gruppe eingeteilt, die entweder Massagen mit Aromatherpie oder Reflextherapie erhalten haben. In beiden Gruppen wurden verschiedene Parameter der Lebensqualität erhoben, darunter konnten die Teilnehmer selbst angeben, welche negativen Auswirkungen die Krebserkrankung auf sie hat und wie sich diese durch die Behandlung mit Aromatherpie-Massage/ Reflextheapie verändert haben. Dabei konnte gezeigt werden, dass es in beiden Armen eine bedeutsame positive Entwicklung 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 auf das Evidenztabellenkapitel 2.3.5. und dem Kapitel in der Langfassung 3.5.5. zu Schwedischer Massage verwiesen)									
Hodgson (2012). Reflexology versus Swedish Massage to Reduce Physiologic Stress and Pain and Improve Mood in	Prospektiv, Multi-zentrisch, randomisiert, Verblindung der Interviewer 2 Arme, Eingeschlossen: N = 18 , Ausgewertet:	Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Kolorektales Karzinom, Lungenkarzinom 66% weiblich Alter:	**Arm A:** N = kA “freundliche Besuche” für die Baseline-Erhebung (1. Woche); Schwedische Massage der unteren Extremitäten (20 min. 1x/	Alle Endpunkte sind Mittelwerte, die aus vier Erhebungen gebildet werden, die über jede Interventionstag verteilt stattgefunden haben	1. Reflextherapie: Die Werte nach der Behandlung sind signifikant höher als vor der Behandlung: Mittelwertsdiff.= 0.67; p<0.05; Effektstärke = 0.73. Massage: Die Werte nach dem Treatment sind signifikant höher als vor dem Treatment: Mittelwertsdiff.= 0.36;	Laut Angabe keine NW.	Keine Angaben zu CoI Diese Studie wurde durch die American Cancer Society (120003 08-060-01-	**PRO:** Aktive Kontrolle (Massage) Crossover-Studie mit Washout-Phase zwischen den Behandlungen Validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte, die auch passend für das	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Nursing Home Residents with Cancer: A Pilot Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* Ref.ID: 606	N = 18 (kein Drop-out) Crossover design Land: USA, Pennsylvania Zeitraum: 2009-2011	Durchschnitt (Range): 90 Jahre (85-98) Behandlung: Krebstherapie abgeschlossen	Woche, 4 Wochen insg.); 1 Woche washout; Reflextherapie der Füße, basierend auf der Ingram-Methode (20 min. 1x Woche, 4 Wochen insg.) **Arm (B):** N = kA “freundliche Besuche” für die Baseline-Erhebung (1. Woche); Reflextherapie der Füße (20 min. 1x/ Woche, 4 Wochen insg.); 1 Woche washout;	1. Beobachtung des Gemütszustands AARS: Positiver Affekt 2. Beobachtung des Gemütszustands AARS: Negativer Affekt 3. Schmerz CNPI	p<0.05; Effektstärke = 0.30; Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant 2. Reflextherapie: Die Werte nach dem Treatment sind signifikant niedriger als vor dem Treatment: Mittelwertsdiff.= -0.35; p<0.05; Effektstärke = -0.42. Massage: Die Werte nach dem Treatment sind signifikant niedriger als vor dem Treatment: Mittelwertsdiff.= -0.23; p<0.05; Effektstärke ES= -0.30; Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant: p=0.16. 3. Reflextherapie: Die Werte nach dem		IRG an der Thomas Jefferson Universität unterstützt	hohe Alter der Teilnehmer sind **CONTRA:** Keine Verblindung möglich Statistische Auswertung nicht nachvollziehbar: Wie wurden die Werte für die Treatments errechnet, die ja in beiden Armen zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefunden haben? In jedem Fall hätte man einen T-test für unabhängige Stichproben durchführen müssen, nicht für abhängige Stichproben. Homogene Stichprobe aus	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
			Schwedische Massage der unteren Extremitäten (20 min. 1x Woche, 4 Wochen insg.)		Treatment sind signifikant niedriger als vor dem Treatment Mittelwertsdiff.= -0.29; p<0.05; Effektstärke = -0.35. Massage: Die Werte nach dem Treatment sind signifikant niedriger als vor dem Treatment. Mittelwertsdiff.= -0.71; p<0.05; Effektstärke ES= -0.77; Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant: p=0.22. **Schlussfolgerung der Autoren:** „Although our sample size was small, the data suggested some efficacy of the Massage and Reflexology intervention, particularly related to a reduction in observed			hellhäutigen Menschen über 75 Jahren, die nicht zufällig aus der Gesamtstichprobe der Pflegeheimbewohner ausgewählt wurde. (externe Validität).	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					pain, observed affect, and measures of stress.“				
Hodgson (2012): In dieser Studie wurden 18 Pflegeheimbewohner mit bereits abgeschlossener Krebsbehandlung zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe hat zuerst über vier Wochen eine schwedische Massage der unteren Extremitäten bekommen und dann über vier Wochen eine Reflextherapie der unteren Extremitäten. Die andere Gruppe hat ebenso beide Therapien erhalten, aber in anderer Reihenfolge. Beide Gruppen sind nach einem systematischen Vorgehen in ihrer Stimmungslage eingeschätzt worden und nach ihren Schmerzen befragt worden. Obwohl der Versuchsaufbau einem Crossover-Design 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.										
Özdelikara (2017 I). The Effect of Reflexology on Chemotherapy-induced Nausea, Vomiting, and Fatigue on Breast Cancer Patients. *Asia-Pacific journal of*	Prospektiv, Mono-zentrisch, randomisiert keine Verblindung 2 Arme, Eingeschlossen: N = 60 , Ausgewertet: k.A. (Drop-out k.A.) Einschluss: Über 18 Jahre, CTX ambulant	Mammakarzinom Stadium I-III Alter: Mittelwert (SD) = 51 (11.12) CTX: Epirubicin/ Cyclophosphamid	**Arm A:** N = 30 CTX + Reflextherapie (vom 2.-4. CTX- Zyklus, während CTX, Dauer: 30-40min) **Arm (B):** N = 30 CTX+ Usual Care	**Endpunkte**: Baseline innerhalb von 24h nach dem 1. CTX.Zyklus und drei weitere Posttreamtent-Messungen, jeweils 24h nach dem 2.-4. CTX-Zyklus. Der “Rhodes index of	N Ergebnisse des jeweils letzten Messzeitpunkts (nach dem 4. CTX-Zyklus) aufgeführt. 1a: Signifikanter Unterschied der zwei Arme zur Baseline (Mittelwert [SD]: Arm A: 18.00 [7.51], Arm B: 11.03 [11.24]; p= <0.05). Kein signifikanter Unterschied am letzten Messzeitpunkt (Mittelwert [SD]: Arm A: 3.90 [6.89], Arm B: 6.56 [4.09]; p= >0.05).	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI	Achtung: gleiche Stichprobe wie Özdelikara 2017 **CONTRA:** Die starke Veränderung der Symptomatik in der Experimentalgruppe könnte auf Moderatorvariablen zurückzuführen sein. Keine aktive Kontrolle, zudem k.A. ob Kontrollgruppe während CTX zumindest auch auf	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
oncology nursing. Ref.ID: 622	Ausschluss: RTX Türkei, 04.11-10.13			nausea, vomiting, and retching" INVR mit 3 Subskalen,: 1a. INVR: Subscale of experience 1b. INVR: Subscale of symptom development 1c. INVR: Subscale of distress development 2a. Brief Fatigue Inventory BFI: Fatigue severity	1b: Signifikanter Unterschied der zwei Arme zur Baseline (Mittelwert [SD]: Arm A: 11.10 [4.74], Arm B: 6.76 [6.85]; p= <0.05). Signifikanter Unterschied am letzten Messzeitpunkt (Mittelwert [SD]: Arm A: 2.50 [4.34], Arm B: 9.00 [5.29]; p= 0.000). 1c: Signifikanter Unterschied der zwei Arme zur Baseline (Mittelwert [SD]: Arm A: 6.90 [2.90];, Arm B: 4.2 [4.47]: p= <0.05). Signifikanter Unterschied am letzten Messzeitpunkt (Mittelwert [SD]: Arm A: 1.40 [2.59];, Arm B: 5.73 [3.55]; p= 0.000). 2a: Signifikanter Unterschied der zwei Arme zur Baseline (Mittelwert [SD]: Arm A:			den besonderen Betten liegen durfte ("Sessions were applied in a special room within the chemotherapy unit on ergonomic and position changeable beds") (performance bias, Placeboeffekt) 56 statistische Tests in dieser Veröffentlichung und weitere 34 Tests in der zweiten Veröffentlichung ohne Kontrolle des alpha-Fehlers (multiples Testen)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				2b. BFI: Daily life activity exposure levels	3.67 [1.94], Arm B: 1.97 [1.59]; p= 0.000). Signifikanter Unterschied am letzten Messzeitpunkt (Mittelwert[SD]: Arm A: 1.20 [1.44], Arm B: 2.33 [1.65]; p< 0.05). 2b: Signifikanter Unterschied der zwei Arme zur Baseline (Mittelwert [SD]: Arm A: 1.88 [1.26], Arm B: 1.01 [1.16]; p= <0.05). Signifikanter Unterschied am letzten Messzeitpunkt (Mittelwert [SD]: Arm A: 0.41 [0.65], Arm B: 1.47 [1.52]; p= 0.001).				
Özdelikara (2017 I): In dieser Studie wurden 60 Brustkrebspatientinnen zufällig einer Gruppe mit Reflextherapie oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. In beiden Gruppen wurde Übelkeit, Fatigue und Lebensqualität mit entsprechenden Fragebögen erhoben. Die Ergebnisse wurden in zwei Veröffentlichungen getrennt voneinander präsentiert (s.u.). Die Studie weist erhebliche methodische Mängel auf: Es wurden über 50 statistische Tests angewendet ohne eine statistische Korrektur zu verwenden, die man bereits ab 20 Tests verwenden sollte. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher nicht aussagekräftig.									
Özdelikara (2017 II). The effect	Prospektiv, mono-zentrisch,	Mammakarzinom Stadium I-III	**Arm A:** N = 30	**Endpunkte:** K.A. wann genau die	1a: Pretest: Mittelwert (SD): Arm A: 55.55 (24.79), Arm B: 54.16	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI	Achtung: gleiche Stichprobe wie Özdelikara 2017	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
of reflexology on the quality of life with breast cancer patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* Ref.ID: 621	randomisiert keine Verblindung 2 Arme, Eingeschlossen: N = 60 , Ausgewertet: k.A. (Drop-out k.A.) Kriterien: Über 18 Jahre, CTX ambulant Ausschluss: RTX Türkei, 04.11-10.13	Alter: Mittelwert (SD) = 51 (11.12) CTX: Epirubicin/ Cyclophosphamide	CTX + Reflextherapie (vom 2.-4. CTX- Zyklus, während CTX, Dauer: 30-40min) **Arm (B):** N = 30 CTX+ Usual Care	Messzeitpunkte „Pretest“ und „Posttest“ stattgefunden haben 1. EORTC-QLQ-C30: Der Fragebogen hat drei Skalen, die wiederum in jeweils 1-9 Skalen aufgeteilt werden können. Hier sind nur die drei zusammengefassten Skalen aufgeführt 1a. EORTC-QLQ-C30: General Health Score	(21.74); p= k.A. Posttest: Mittelwert (SD): Arm A: 78.61 (13.43), Arm B: 31.66 (18.62); p= 0.000. 1b: Pretest: Mittelwert (SD): Arm A: 71.25 (15.17), Arm B: 80.29 (14.32); p=k.A. Posttest: Mittelwert (SD): Arm A: 89.92 (6.51), Arm B: 64.07 (17.52); p= 0.000. 1c: Pretest: Mittelwert (SD): Arm A: 35.81 (14.35), Arm B: 21.02 (18.53); p=k.A. Posttest: (Mittelwert (SD): Arm A: 9.31 (7.54), Arm B: 39.23 (15.22); p= 0.000.			Methodische Bemerkungen s.o.: performance bias, Placeboeffekt, multiples Testen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				1b: EORTC-QLQ-C30: Funktion Score 1c: EORTC-QLQ-C30: Symptom Scale					
s.o. bei Özdelikara (2017 I)									
Sharp (2010). A randomised, controlled trial of the psychological effects of reflexology in early breast cancer. *European Journal of Cancer.*	Prospektiv, Multi-zentrisch, Block-Randomisierung mit Verblindung der Zuordnung 3 Arme Eingeschlossen: N=183 Ausgewertet:	Mammakarzinom (T1, T2 [<3cm], N0, N1a, M0) 100% postoperativ 100% weiblich Alter: Range 32-81; Durchschnitt	Randomisierung Woche 7 OP **Arm A:** N=60 Reflextherapie (Dauer: 1h, 1x/ Woche, 8 Wochen insg., Woche 7 OP-Woche 15 OP) + SIS (self-intiated support)	T0: Woche 6 OP, T1 Wo 18 OP, T2 Wo 24 OP **Primärer Endpunkt:** 1. QQL mit FACT-B: TOI Skala (Baseline und T1) **Sekundäre Endpunkte:**	**Primärer Endpunkt** (Mittelwert [95% Konfidenzintervall]): 1. Sig. bessere Werte für Arm B als Arm C (Arm B: 73.06 [70.89,75.23], Arm C: 69.05 [66.90,71.21]; p=0.03). Kein sig. Unterschied zwischen den anderen Armen. **Sekundäre Endpunkte:** 2. Sig. bessere Werte für Arm A als Arm C (Arm A: 74.82 [72.13,77.55], Arm C: 69.42 [66.75,72.09];	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI Research supported by UK National Health Service, National Cancer Research and Development	**PRO:** Große Stichprobe Vergleichbarkeit der Gruppen wurde hinsichtlich vieler demographischer Kriterien und der Outcomes zur Baseline getestet, Aktive Kontrolle mit gleichviel körperl. und psych. Kontakt	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 610	N=183 (Intention-to-treat-Analyse) Attrition: 3 Drop-out: 14 Land: UK Zeitraum: 11.06.2002-15.02.2005	58.78 (SD:10.31) RTX N= 149 CTX N = 30	**Arm B:** N=61 Kopf-Massage (Dauer: 1h, 1x/ Woche, 8 Wochen insg., Woche 7 OP-Woche 15 OP) + SIS **Arm C:** N=62 SIS (Woche 7 OP- Woche 15 OP)	2. QQL mit FACT-B: TOI-Skala (T2) 3. Stimmung mit MRS: Entspannungs - Skala (Baseline, T1, T2) 4. Stimmung mit MRS andere Skalen (Baseline, T1, T2) 5. QQL mit FACT-B körperliche, funktionale, emotionale, soziale and zusätzliche Sorgen- Skala (Baseline, T1, T2)	p=0.02). Keine sig. Unterschiede zwischen den anderen Armen. 3. Sig. bessere Werte auf der Gesamtskala und der Entspannungs-Unterskala für Arm A und Arm B jeweils im Vergleich zu Arm C zu T1 (Arm A: 100.94 [91.36,110-53], Arm B: 100.23 [90.77,109.69], Arm C: 69.05 [66.90,71.21]; p[AC]<0.0005, p[BC]<0.0005). Sig. Bessere Werte auf der Entspannungs-Unterskala für Arm A als Arm C zu T2 (Arm A: 107.30 [97.91,116.69], Arm C:89.07 [79.82,98.32]; p=0.02). Keine sig. Unterschiede zwischen den anderen Armen zu T2.		Programme NCP2/X229.	Intent-to-treat-Analyse, Sensitivitäts-Analyse, Bonferroni-Korrektur bei multiplen Tests **CONTRA:** Einseitige Interpretation der Ergebnisse: Letztendlich sind für Reflextherapie ggü. der passiven Kontrolle (Arm C) nur 6 von 34 Testungen signifikant und ggü. der aktiven Kontrolle (Arm B) nur 1 von 34 Testungen. Dabei beziehen sich fast alle Testungen auf psych. Wohlbefinden.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				6. Angst und Depression mit HADS (Baseline, T1, T2) 7. Erfassung zusätzlicher KAM-Therapien mit CMQ (Baseline, T1, T2) 8. Psychiatrische Morbidität mit SCID (Baseline, T1, T2)	4. Sig. bessere Werte auf der „easy-goingness“ Skala für Arm A als Arm B oder als Arm C jeweils zu T1 (Arm A: 98.70 [90.12,107.27], Arm B: 113.98 [105.49,122.46], Arm C: 89.18 [80.73,97.63], p[AB]=0.04, p[BC]<0.0005). 5. Keine sig. Unterschiede zwischen allen drei Armen zu T1. Sig. Bessere Werte für Arm A als Arm C in der Gesamtskala wie auch in der Unterskala „functional well-beeing“ zu T2 (Gesamtskala: Arm A: 118.60 [114.93,112.26], Arm C: 111.70 [108.10,115.30]; p=0.03, „functional wellbeing“: Arm A: 23.17 [22.01,24.33], Arm C: 21.04 [19.90,22.17];			Keine Angabe der Effektstärken. Augenscheinlich befinden sich diese im geringen Niveau. Die klinische Relevanz der sig. Ergebnisse wurde nur für ein Ergebnis diskutiert, nämlich den TOI. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der TOI der primäre Endpunkt ist (reporting bias).	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					p=0.03). Keine sig. Unterschiede zwischen den anderen Armen. 6. Keine sig. Unterschiede zwischen allen drei Armen zu T1 und T2. 7. Keine sig. Unterschiede zwischen allen drei Armen zu T1 und T2. 8. Keine sig. Unterschiede zwischen allen drei Armen zu T1 und T2. **Zusammenfassung der Autoren:** "…when compared to SIS, reflexology and massage have statistically significant, and, for reflexology, clinically worthwhile, effects on quality of life following				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					surgery for women with early breast cancer accessing a UK NHS support centre"				
Sharp (2010): Es wurden drei verschiedene Gruppen von Brustkrebspatientinnen nach ihrer Operation miteinander verglichen: Die erste Gruppe hat Reflextherapie bekommen, die zweite Kopfmassage und die dritte nichts weiter, was über die übliche Versorgung hinausging. In allen Gruppen wurden drei verschiedene Fragebögen angewendet, um herauszufinden wie es ihnen in verschiedenen psychischen und körperlichen Belangen jeweils vor und nach der Behandlung ging. Dabei wurden sehr ähnliche Punkte abgefragt, nämlich allgemeines Wohlbefinden, Entspannung, Fröhlichkeit, Energie, Selbstbewusstsein. Die Personen, die in den Gruppen eingeschlossen wurden, waren zu Beginn der Studie in allen Belangen vergleichbar. Die Gruppe, die Reflextherapie bekommen hat, hatte nach der Behandlung in insgesamt 6 von 34 erhobenen Vergleichen nachweislich bessere Werte als die Gruppe, die nichts zusätzliches bekommen hat und in 1 von 34 Vergleichen bessere Werte als die Gruppe, welche die Kopfmassage bekommen hat. Diese nachweislichen Unterschiede sind gering (z.B. 119 statt 112 Gesamtpunkte für allgemeines Wohlbefinden). Die Autoren der Studie heben diese Unterschiede sehr hervor, gehen aber nicht darauf ein, warum in anderen ähnlichen Punkten keine Unterschiede gefunden werden konnten.									
Stephenson (2000). The Effect of Foot Reflexology on Anxiety and Pain in Patients With Breast and Lung Cancer.	Prospektiv, Monozentrisch offen, quasi-randomisiert, Cross-over-Design 2 Arme, Eingeschlossen: N = 24, Ausgewertet: N = 23,	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Stadium: „teilweise mit Metastasen" 65 % weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 68.7 (2.69)	**Arm A:** Reflextherapie (1x 30 min), mind. 48 h Pause, passive Kontrolle/ keine Intervention (1x 30 min) **Arm B:** passive Kontrolle/	Alle Endpunkte wurden direkt vor und nach der Intervention/ Kontrolle erhoben **Primärer Endpunkte:** 1. Angst mit VAS	1. Die Patienten hatten nach der Intervention signifikant bessere Werte als nach der Kontrollbedingung (Mittelwertsdiff.= -21.83; p<0.000). 2. Es wurden nur die Brustkrebspatientinnen ausgewertet. Diese hatten sig. bessere Werte nach der Intervention als nach der Kontrolle	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**CONTRA:** Statistische Auswertung inkorrekt für ein Cross-Over-Design: Es wurden Mittelwerte für die jeweilige Kontrollbedingung und Interventionsbedingung über die Gruppen hinweg gebildet, nicht	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Oncology nursing forum. Ref.ID: 619	Einschluss: über 21 LJ, Anxiety mit VAS, chronische Schmerzen Ausschluss: , Gründe für akute Schmerzen (u.a. OP innerhalb der letzten 6 Wochen, RTX) USA, Zeitraum: kA	Range: 33-64	keine Intervention (1x 30 min), mind. 48 h Pause, Reflextherapie (1x 30 min)	2. Schmerzen mit SF-MPQ 3. Schmerzen mit SF-MPQ: PPI-Skala 4. Schmerzen mit VAS	(Mittelwertsdiff= -0.41; p<0.05). 3. Es wurden nur die Brustkrebspatientinnen ausgewertet: Kein sig. Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle. 4. Es wurden nur die Brustkrebspatientinnen ausgewertet: Kein sig. Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle. Zusammenfassung Autoren: „The significant decrease in anxiety observed in this sample of patients with breast and lung cancer following foot reflexology suggests that this may be a self-care approach to drecrease			innerhalb der Gruppen. Die Patienten dienen somit nicht als eigene Kontrolle. Für alle Outcomes außer dem VAS wurde 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). Keine aktive Kontrollbedigung (Placeboeffekt, permformance bias) Die Stichprobe ist sehr klein (externe Validität)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					anxiety in this patient population“				
Stephenson (2000): In dieser Studie wurden Brust- und Bronchialkrebspatienten zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. 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 statistische Auswertung weist so gravierende Fehler auf, so dass die Ergebnisse dieser Studie nicht interpretierbar sind.									
Stephenson (2007). Partner-delivered reflexology: Effects on cancer pain and anxiety. *Oncology nursing forum*. Ref.ID: 612	Prospektiv Multi-zentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N =90 , Ausgewertet: N = 86 (Attrition Arm A= 3, Arm B= 1), USA, Zeitraum: k.A., Dauer: 21 Monate	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Kolorektalkarzinom, Kopf-Hals-Karzinom, Lymphom Metastasiert 100 % CTX/RTX/OP (mind. 6 Wochen Abstand zur OP) 51% weiblich	**Arm A:** N = 42 Reflextherapie der Ingram-Methode durch einen Partner/Familienangehörigen, der selbst eine 15-30 minütige Einweisung durch einen zertifizierten Reflextherapeuten bekommen hatte	Alle Endpunkte wurden direkt vor und nach der Intervention erhoben 1. Schmerz mit Brief Pain Inventory-short form (BPI) 2. Schmerz mit McGill Pain Questionnair	**Zu 1 oder 2?** (adjustierte Mittelwertsunterschiede Prä/Post (SD), p-Wert, Effektgröße ε^2): Sig. bessere Werte in Arm A als Arm B (Arm A: 1.1(k.A.), Arm B: 0.1 (k.A.); p=0.001; ε^2=0.12) Subgruppenanalyse: Sig. bessere Werte in Arm A als Arm B für alle Patienten mit Pain > 5 (Arm A: 2.7 (k.A.), Arm B: 0.5 (k.A.); p=0.007; ε^2=0.23) **Zu 3** (adjustierte Mittelwertsunterschiede	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zur Finanzierung und den CoI	**PRO:** Stichprobengröße Gruppen waren zur Baseline in allen Belangen vergleichbar Statistische Auswertung: Einbezug der Baselinewerte als Kovariaten. Angabe von Effektstärken **CONTRA:** Zwar aktive, aber nicht in allen Belangen vergleichbare	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
		Alter: Mittelwert = 58.3	Dauer: 1x 30 Minuten +usual care **Arm B:** N = 44 Vorlesen durch den Partner/Familienangehörigen/Freund (Lektüre eigener Wahl) Dauer: 1x 30 Minuten +usual care	e- Short Form (SF-MPQ, ein Item für die Schmerz-Intensität wurde mit der Visual Analog Scale (VAS) für Schmerz ausgetauscht) 3. Angst mit Visual Analog Scale (VAS)	Prä/Post (SD), p-Wert, Effektgröße ε^2): Sig. bessere Werte in Arm A als Arm B (Arm A: 3.1(k.A.), Arm B: 1.3 (k.A.); p=0.001; ε^2= 0.13) Subgruppenanalyse: Sig. bessere Werte in Arm A als Arm B für alle Patienten mit Anxiety > 5 (Arm A: 5.0 (k.A.), Arm B: 2.5 (k.A.); p=0.006; ε^2=0.15)			Kontrollgruppe (gewöhnliche Fußmassage wäre als Kontrollgruppe besser gewesen als Vorlesen) Selektive Berichterstattung (reporting bias), da Schmerzen mit zwei Messinstrumenten erhoben wurden, aber nur eine Skala ausgewertet wird, wobei nicht angegeben wird, um welche Skala es sich handelt. Zudem k.A. der p-Werte im Gruppenvergleich zur Baseline und keine Angabe der Standardabweichungen.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
								Der Endpunkt zu Angst wurde nur mit einem Single-Item erhoben (VAS), eventuell auch Schmerzen Nur kurzfristige Effekte erhoben NW nicht nach CTCAE	

Stephenson (2007): In dieser Studie wurden 90 Patienten mit verschiedenen metastasierten Krebserkrankungen zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt. In der einen Gruppe wurden die Partner (oder Familienangehörige oder Freunde) der Patienten in der Methode der Reflextherapie unterrichtet, damit sie diese beim Patienten durchführen konnten (eine einzelne Sitzung im häuslichen Umfeld). 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 und Angst befragt. Beide Gruppen machten vor der Intervention vergleichbare Angaben. Nach der Intervention gaben die Patienten, die eine Reflextherapie bekommen hatten, deutlich niedrigere Werte für Schmerzen und Angst an, als die andere Gruppe. Am meisten profitierten die Patienten, die vor der Reflextherapie hohe Werte für Schmerzen angegeben hatten. Dies spricht für einen kurzfristigen Effekt der Reflextherapie, der über den Effekt von Aufmerksamkeit (durch Vorlesen) hinausgeht. Allerdings ist ein Placeboeffekt nicht auszuschließen, da die Patienten wussten, dass sie eine besondere Behandlung bekommen. Zudem könnte auch die körperliche Berührung oder Massage den Effekt erklären. Um zu zeigen, dass die Massage der Reflexzonen eine besondere Wirkung hat, müsste man die Reflextherapie mit einer gewöhnlichen Fußmassage vergleichen. Des Weiteren hat die Studie einen methodischen Mangel: Die Patienten wurden mit mehreren Fragebögen zu ihren Schmerzen befragt. In der Auswertung wird allerdings nur ein Fragebogen dargestellt. Dies lässt vermuten, dass in der Veröffentlichung nur ausgewählte Ergebnisse präsentiert wurden und Ergebnisse, die auf die Nichteffektivität von Reflextherapie hindeuten, weggelassen wurden. Die Erstautorin der Studie ist selbst ausgebildete Reflextherapeutin und hat die Daten der Studie selbst erhoben. Hier könnte ein Interessenskonflikt vorliegen.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Tsay (2008). Effects of Reflexotherapy on Acute Postoperative Pain and Anxiety Among Patients With Digestive Cancer. *Cancer Nursina.* Ref.ID: 618	Prospektiv, Mono-zentrisch doppelt randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 62, Ausgewertet: N = 61 (Drop-out=1) Taiwan, 2005	Hepatozelluläres Karzinom, Magenkarzinom Postop 52.46 % weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 59.8 (14.7)	**Arm A:** N = 30 OP + Reflextherapie (Tag 2 OP, Tag 3 OP und Tag 4 OP, Dauer: jeweils 20 min) **Arm (B):** N = 31 OP	Baseline T0: Tag 2 OP, T1-T3: Tag 2-4 OP, Follow-up: Tag 5, 6 OP **Endpunkte:** 1 . Schmerz mit VAS (Baseline, T1-T3, Follow-up) 2. Schmerz mit SF-MPQ (Baseline, Follow-up) 3. Angst mit HADS (Baseline, Follow-up) 4. Betäubungsmittelkonsum von Meperidin (Follow-up)	Zu 1-3: GLM Model über alle Zeitpunkte: adjustierter Koeffizient der Gruppenvariable β_G (Standardfehler), p-Wert; Koeffizient des ZeitxGruppen-Interaktionseffekts β_I (Standardfehler), p-Wert Zu 1. Im Durschnitt (über alle Zeitpunkte) sind in Arm A sig. niedrigere (bessere) Werte als in Arm B (β_G=-21.22 (4.93); p<0.001). Zudem gibt es eine sig. unterschiedliche Entwicklung in den beiden Armen, in dem Sinne, dass die Werte in Arm A tendenziell gleich bleiben, wobei sie in Arm B tendenziell zunehmen (β_I= -2.41 (1.38); p=0.0107).	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Poweranalyse Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben **CONTRA:** Keine aktive Kontrolle Laut Angabe doppelte Verblindung, allerdings ist dies nicht möglich, da es keine aktive Kontrollgruppe gab Die Menge des Betäubungsmittelkonsums während der PCA (Tag 0-4 OP) war laut Angabe der Autoren nicht auswertbar. Keine Angaben zu NW oder COI	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 2: Im Durschnitt (über alle Zeitpunkte) gibt es keine sig. Unterschiede zwischen den beiden Armen (β_G=-0.63 (1.23); p=0.61). Aber in beiden Armen gibt es eine Symptomabnahme, die sich über die Zeit sig. stärker in Arm A zeigt (β_I= -3.17 (1.41); p=0.02). Zu 3: Im Durschnitt (über alle Zeitpunkte) gibt es keine sig. Unterschiede zwischen den beiden Armen (β_G=0.31 (0.98); p=0.753). Aber in beiden Armen gibt es eine Symptomabnahme, die sich über die Zeit sig. stärker in Arm A zeigt (β_I= -1.12 (0.49); p=0.231). Zu 4: Sig. geringerer Konsum in Arm A als Arm B (Mittelwertsdiff.=				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					39,59 mg Demerol; p= 0.015) **Zusammenfassung der Autoren:** "In conclusion, our results suggest that reflexotherapy might effectively decrease perceived pain and anxiety postoperatively when complemented with pharmacological pain therapy in patients with gastric and liver cancers."				
Tsay (2008): 62 Krebspatienten wurden zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe hat zusätzlich zur konventionellen Behandlung direkt nach der OP vier Tage lang jeweils eine Sitzung Reflextherapie erhalten, die andere Gruppe nicht. Die Patienten wurden hinsichtlich Schmerzen und Angst mit etablierten Fragebögen/ Instrumenten befragt. Die Gruppen waren in allen Belangen vorab vergleichbar. Über die Studienzeit hinweg zeigte sich ein Gruppenunterschied hinsichtlich der Angaben von Schmerzen und Angst, wobei die Patienten, die Reflextherapie erhalten hatten, positivere Angaben machten. Auf einem Instrument war dieser Unterschied nicht nur statistisch nachweisbar, sondern für die Patienten auch bedeutsam. Zudem war in der Reflextherapiegruppe die Anfrage nach Betäubungsmitteln am fünften und sechsten Tag der Studie geringer (39,59 mg Demerol). Es wurde nicht ausgewertet, ob die Patienten davor auch unterschiedliche Mengen an Schmerzmitteln über die patientengesteuerte Analgesie erhielten. Da die Kontrollgruppe kein vergleichbares Placebo erhalten hat, lassen sich die positiven Effekte nicht explizit der Reflexzonen-Massage zuschreiben. Die Ergebnisse können genauso gut durch die zusätzliche Aufmerksamkeit, Berührung oder den Effekt einer einfachen Fußmassage zustande gekommen sein.									
Uysal (2017). Effects of foot	Prospektiv, Mono-zentrisch,	Kolorektales Karzinom, Stadien II und III	**Arm A:** N = 21 Reflexology (Stimulation	**Endpunkte** 1. QoL mit EORTC QLQ C30:	Zu 1: Funktionsskala: Höhere (bessere) Werte in Arm A als Arm C in der 3.	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine CoI	**PRO :** Power-Analyse Bonferroni.-Korrektur für	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
massage applied in two different methods on symptom control in colorectal cancer patients: Randomised control trial. *International journal of nursing practice.* Ref.ID: 620	offen, randomisiert, 3 Arme, Eingeschlossen: N =65 , Ausgewertet: N = 60 (Attrition=5, Drop-out k.A.) Land Türkei, Zeitraum:16.06.2015 – 10.02.2016	Präop N = 39, Postop N=21 50% weiblich Alter: Mittelwert =59 CRT (5 Wochen): CTX 5-Fluoruracil/ Capecitabine + RTX (1.8-2 gray/5 days)	der Reflexpunkte 20 Min. des rechten und 10 Min. des linken Fußes, 2x/ Woche, 5 Wochen insg.), + CRT **Arm B:** N = 22 *C*lassical Massage (10 Min per foot and dorsum, 2x/ Woche, 5 Wochen insg.), + CRT **Arm C:** N = 22 CRT	Funktionsskala, Symptomskala, Globale Gesundheitsskala (Woche 1,3,5 CTX) 2.QoL mit EORTC QLQ CR29 (Woche 1,3,5 CTX) 3. NW mit CTCAE: Schmerzen, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Obstipation, Blähungen, Harndrang und Proktitis (Woche 1-5 CTX)	Woche (MW [SD]: A: 82.66 [4.42], C: 80.22 [8.64]; p< 0.000) und in der 5. Woche (A: 81.98 [4.79]; C: 71.66 [9.34]; p< 0.000) Symptomskala: Höhere (schlechtere) Werte in Arm A als Arm C in der 3. Woche (MW [SD]: A: 21.66 [22.36]; C: 20.00 [16.75]; p= 0.003), aber niedrigere (bessere) Werte in Arm A als Arm C in der 5. Woche (A: 25.00 [32.21], C: 31.66 [29.56]; p< 0.000), sowie zwischen Arm B und Arm C in der 5. Woche (B: 26.66 [13.67]; C: 31.66 [29.56]; p< 0.000) Globale Gesundheitsskala: Höhere (bessere) Werte in Arm A als in Arm C oder Arm B in der 1.			multiples Testen, aktive Kontrolle **CONTRA:** Keine Erwähnung einer Verblindung, obwohl dies hinsichtlich klassischer Fußmassage vs. Reflextherapie möglich gewesen wäre (Hinweis: subjektive Outcomes, Placeboeffekt) Reflextherapie hat 30 Min Intervention bekommen, Klassische Fußmassage nur 20 Min. (performance bias). Durchführung der Reflextherapie wurde nicht von ausgebildeten	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Woche(MW [SD]: B: 68.33 [5.72], A:76.25 [9.85], ,C: 68.33 [11.34]; p= 0.012) der 3. Woche (B: 61.57 [8.56], A: 70.55 [8.56], C: 60.67 [8.76]; p< 0.000) und der 5. Woche (B: 57.08 [9.07], A: 69.16 [9.40], C: 54.16 [9.55]; p<0.000) Zu 2: Keine Angaben Zu 3: Weniger Schmerzen mit Grade 2+ in jeweils Arm A und Arm B als in Arm C in Woche 4 CRT (A: 19.3%, B: 30.7%, C 50%; p= 0.002) und Woche 5 CRT (A: 16,2%, B:35,4%, C: 43,4%; p<0.001) Weniger Fatigue mit Grade 2+ in Arm A als in Arm B oder als in Arm C in Woche 3 CRT (A: 28%,			Therapeuten unternommen. Die Gruppen unterscheiden sich bereits in der ersten Woche (Baseline) sign. 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 sind in Arm C viel mehr Pat. mit Tumorstadium III (Stadium II/III: Arm A 10/10, Arm B 5/15 und Arm C 3/17) Keine Angaben zu den Ergebnissen des CR29 (reporting bias)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					B:36%, C:36%; p=0.03), in Woche 4 CRT (A: 28,6%, B:35,7%, C: 35,7%; p<0.001) und Woche 5 CRT (A: 30,4%, B:34,8%, C:34,8%; p= 0.036) Geringere Häufigkeit des Harndrangs mit Grade 1+ in Arm A als Arm C in Woche 5 CRT (A:25%, C:37,5%; p=0.044). Weniger Blähungen mit Grade 1+ in Arm A als Arm C in Woche 4 CRT (A:15,2%, C:42.4%; p<0.000) und Woche 5 CRT (A:20%, C:56%; p<0.000). Mehr Blähungen mit Grade 1+ in Arm B als Arm C in Woche 2 CRT (B:44.1%,C: 20.6%; p=0.033), aber weniger Blähungen in Arm B als Arm C in Woche 5 CRT (B: 24%, C:56%; p<0.000).			Keine Angaben von Effektgrößen und klinischen Relevanzbereichen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen in Übelkeit, Übergeben, Obstipation, Diarrhoe, Proktitis **Zusammenfassung der Autoren:** „The classical massage was effective in reducing pain level and distension incidence while foot reflexology was effective in reducing pain and fatigue level, lowering incidence of distension and urinary frequency and improving life quality."				

Uysal (2017): Der Gruppe der Patienten, die Reflextherapie bekommen hat, ging es laut Befragung in folgenden Belangen besser als den Gruppen der Patienten, die klassische Fußmassage oder keine zusätzliche Behandlung bekommen haben: Schmerzen, Fatigue, Blähungen, Harndrang und Lebensqualität allgemein. Die Patienten, die die klassische Massage bekommen haben, hatten teilweise auch bessere Werte als die Patienten, die gar nichts zusätzlich bekommen haben, nämlich bei Schmerzen und Blähungen. Die Studie hat allerdings gravierende methodische Mängel, z.B. ging es den Reflextherapie-Patienten von Anfang an in Bezug auf ihre Lebensqualität besser als den anderen Patienten. Zudem wussten sie, dass sie eine besondere Behandlung bekommen, so dass auch dieser Umstand einige Effekte erklären könnte. Des Weiteren ist nicht angegeben, wie groß oder klein die Effekte sind und ob diese in der Praxis bedeutsam sind.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Wyatt (2012). Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Reflexology Trial With Patients With Advanced-Stage Breast Cancer. *Oncology Nursing Forum.* Ref.ID: 617	Prospektiv, Multi-zentrisch, Randomisiert, offen, Verblindung der Datenerhebung in Arm A und B 3 Arme Eingeschlossen: N=286 Ausgewertet: N=286 (Attrition= 8, Drop-out= 19, Intent-to-Treat-Analyse) Einschluss: Über 21 LJ, Mammakarzinom Stadium III	Mammakarzinom Andvanced-Stage (III-IV, metastasiert oder rezidiv) 100% weiblich Alter: MW= 56 (SD k.A., Range k.A.) Chemotherapie und/oder Hormontherapie	**Arm A:** N= 95 Reflextherapie (Dauer: 30min. 1x Woche, 4 Wochen insg.) **Arm B:** N=95 Fußmassage (LFM) (Dauer: 30min. 1x Woche, 4 Wochen insg.) **Arm C:** N=96 Konventionelle Therapie, Kontrollgruppe	Baseline (vor Randomisierung), T1 (1 Woche nach der letzten Intervention), T2 (6 Wochen nach der letzten Intervention) **Primäre Endpunkte:** 1. Brustkrebsspezifische QOL mit FACT-B: physical, emotional, social, functional, breast cancer specific concerns Subkskalen	Für alle: adjustierter Koeffizient β der Gruppenvariable des LME Models über T0, T1 und T2 (Standardfehler von Beta), p-Wert, ggf. adjustierter Mittelwert M für T1 und T2, ggf. adjustierte Effektgröße Es werden nur die Vergleiche von Arm A zu Arm B oder Arm C dargestellt (Vergleich von Arm B und Arm C s. Evidenztabellen Kapitel 2.3.5 Thema Schwedische Massage) Zu 1: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (A/C: 0.387 [2.194]; p= 0.86, Arm A/B: k.A.) Zu 2: Sig. bessere Werte in Arm A als Arm C (β= 0.39 [0.13]; p<0.01, Arm	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angaben zu CoI. Finanzierung durch ein Gelder des National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute. Das Branch Reflexology Institute and Biostatistics, Epidemiology, and Research Design (BERD), Herz des Center for	**PRO:** Große, multizentrische Stichprobe Statistisches Modell mit Messwiederholung (kein multiples Testen), Intention-to-treat-Analyse und Kovariaten (Gruppenunterschiede zur Baseline in Depression und Angst wurden kontrolliert) Erhebung der NW zwar nicht mit CTCAE, aber systematisch mit eigenen Kriterien **CONTRA:** Keine Verblindung bei der Durchführung der	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
	oder IV, CTX bei Beginn der Studie Ausschluss: Hospiz zu Beginn der Studie, Pflegeheim, bettlägerig, regelmäßige KAM-Benutzung außerhalb der Studie Land: USA Zeitraum: 2006-2010			und Gesamtskala 2. Dyspnoe miteinzelnem Item aus dem FACT-B other concerns-Subskala 3. Übelkeit mit einzelnem Item aus der FACT-B physical-Subskala 4. Körperliches Funktionsniveau mit SF-36: physical function Subskala	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). Sig. bessere Werte in Arm A als in Arm B (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.) Zu 3: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (Arm A/C: β=0.212[0.124], p=0.089, Arm A/B: k.A.) Zu 4: Sig. höhere (bessere) Werte für Arm A als Arm C (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).		Clinical and Translational Sciences (CCTS) ist hauptsächlich durch Gelder des NIH Clinical and Translational Science Award finanziert (UL1 RR024148), der die University of Texas Health Science Center in Houston 2006 bekommen hat.	Studie, wobei dies möglich gewesen wäre (subjektive Outcomes) Dyspnoe, was auch der Mediator für die Effekte der physical funktion (Outcome 4) ist, wurde selbst nur mit einem Single-Item erhoben (interne Validität). Keine Angabe der konkreten Ergebnisse der Gruppenvergleiche zwischen Arm A und Arm B (also die Vergleiche mit der aktiven Kontrollgruppe), außer bei dem einen signifikanten Effekt bei Dyspnoe (reduzierte Berichterstattung)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				5. Fatigue-Schwere mit einzelnem Item aus dem BFI 6. Störung der täglichen Aktivitäten durch Fatigue mit einzelnem Item aus dem BFI 7. Schmerz-Intensität mit einzelnem Item aus dem Brief Pain Inventory-Short Form 8. Depression mit CES-D	Kein sig. Unterschied zwischen Arm A und B (k.A.) Zu 5: Kein sig. Unterschied zwischen den Armen (Arm A/C: ß= -0.335 [3.81]; p=0.38, Arm A/B: k.A.). Zu 6: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (Arm A/C: ß= −2.832 [2.01]; p=0.16; Arm A/B: k.A.) Zu 7: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (Arm A/C: ß= -2.87 [0.389]; p=0.46; Arm A/B: k.A.) Zu 8: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (Arm A/C: ß= −0.487 [1.21]; p=0.69; Arm A/B: k.A.)				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				9. Angst mit State-Trait Anxiety Inventory	Zu 9: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (Arm A/C: ß= −0.886 [1.259]; p=0.48; Arm A/B: k.A.) **Zusammenfassung der Autoren:** "The current study found reflexology and LFM were safe among even the most fragile patients with advanced-stage breast cancer and contribute to improvements in physical function, dyspnea, and fatigue, but do not affect depressive symptoms, anxiety, pain, and nausea."				

Wyatt (2012): Es wurden knapp 300 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zufällig in eine von drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe hat mehrere Sitzungen Reflextherapie erhalten, die zweite Gruppe die gleiche Anzahl gewöhnlicher Fußmassagen und die dritte Gruppe hat nichts zusätzlich zur konventionellen Krebsbehandlung bekommen. Alle Teilnehmer wurden an drei Zeitpunkten zu verschiedenen Belangen der psychischen und physischen Lebensqualität befragt: zu Beginn der Studie, eine Woche nach der letzten Intervention und 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 Belangs besser ab: die Patientinnen gaben in einer Frage an, weniger unter Atemnot zu leiden. Im Vergleich zur Gruppe, die keine zusätzliche Behandlung bekommen hatte, hatten sie in zwei von neun Belangen bessere Werte: ebenso Atemnot und grundsätzliches psychisches Funktionieren,

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
wobei Letzteres durch die Verbesserung der Atemnot zustande kam. In allen weiteren Belangen zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Reflextherapie-Gruppe und den anderen zwei Gruppen. Es ist anzumerken, dass Atemnot nur mit einer einzigen Frage erfasst wurde. Zudem wussten die Patientinnen, ob sie eine besondere Behandlung bekommen oder nicht (keine Verblindung), so dass auch die positive/negative Erwartung der Patientinnen ihr Befinden oder ihre Wahrnehmung verändert haben könnte. Weiterhin ist anzumerken, dass der dargestellte Gruppenunterschied aus dem Durchschnitt aller Gruppenunterschiede zu den verschiedenen Zeitpunkten berechnet wird. Sogenannte Interaktionseffekte wurden nicht dargestellt. D.h. es kann nicht erkannt werden, ob sich die Gruppen zeitweise unterschieden haben, also ob es kurzfristige oder sehr späte Effekte gab. Nebenwirkungen wurden systematisch erhoben. Es wurden keine Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit der konventionellen Krebsbehandlung gefunden.									
Wyatt (2017). A Randomized Clinical Trial of Caregiver-Delivered Reflexology for Symptom Management During Breast Cancer Treatment. *Journal of Pain and Symptom Management.* Ref.ID: 609	Prospektiv Multi-zentrisch, offen Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 256, Ausgewertet: *N* = 256 (Attrition zur Studienwoche 5= 49 Pat., zur Studienwoche 11= 76 Pat.; Drop-out zur Studienwoche 5 = 65, zur Studienwoche	Mammakarzinom, Stadien III-IV Patientinnen: 100% weiblich Pflegekräfte: 40,8% weiblich Alter: Mittelwert (SD) : Arm A: 58.09 (11.62) Arm B: 54.80 (10.30) Chemotherapie oder Gezielte Krebstherapie:	**Arm A:** *N= 128* Reflextherapie durch Studienpartner, die 2x in einem 30min. Protokoll zur Reflextherapie durch Reflexologen geschult wurden (Dauer: 30min., Studienwoche 1-4: Vorgabe mind. 1x/Woche, realer Durchschnitt	Studienwoche 1: direkt vor Randomisierung **Primäre Endpunkte:** 1. MDASI: Zusammengerechnete Skala für Symptomschwere (Studienwoche 1-4, 5, 11) 2. MDASI: Zusammeng	Für alle: adjustierter Koeffizient β der Gruppenvariable des LME Models über Woche 5 und 11(Standardfehler von Beta), p-Wert, ggf. adjustierter Mittelwert M für Woche 1,2,3,4,5,11 (nur Darstellung der sig. Ergebnisse) Zu 1: Sig. niedrigere (bessere) Werte für Arm A als Arm B (β= -4.34 [1.85]; p= 0.02), v.a. in Woche 2,3 und 5 (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];	Keine Angabe zu NW	Laut Angabe keine CoI. Finanziert durch NCI Grant R01 CA157459 Home-Based Symptom Management via Reflexology for Advanced Breast Cancer Patients. Hauptsächlicher	**PRO:** Große, multizentrische Stichprobe Die Vergleichbarkeit der Gruppen wurde umfassend überprüft (auch die Bez. zum Partner, der die Reflextherapie durchführte, Komorbiditäten usw.) und der Unterschied im Alter wurde kontrolliert. Zudem statistisches Modell mit Messwiederholung	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
	11 = 0, Intent-to-treat-Analyse) Land: USA Zeitraum:kA	210 Pat., nur Hormontherapie: 46 Pat.	1.1/ Woche; SW 5-11: keine Vorgaben, Durchschnitt 0.6/Woche) **Arm (B):** *N= 128* Aufmerksamkeit durch Studienpartner (Dauer: kA, 1x Woche, 4 Wochen insg.)	erechnete Skala für Einschränkungen des tägl. Lebens (Studienwoche 1-4, 5, 11) **Sekundäre Endpunkte**: 3. Short-Forms des PROMIS: Skala für physisches Funktionieren (Studienwochen 3, 5,11) 4. Short-Forms des PROMIS: Zufriedenheit bezügl. der sozialen	p=0.01; Woche 5: Arm A: M=24.64 [1.52], Arm B: M=30.50 [1.48]; p<0.01), v.a. erklärt durch eine Verbesserung in den Symptomen Fatigue und Schmerzen. Zu 2: Sig. niedrigere (bessere) Werte für Arm A als Arm B (β= -3.69 [1.39]; p<0.01) v.a. in Woche 2,3 und 5 (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). Zu 3: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (β= 0.195 [0.67]; p=0.77)		Invesotr: G. Wyatt.	(kein multiples Testen) **CONTRA:** Reliabilität und Validität des Short-Forms der Patient-Reported Outcomes Measurements Information Systems PROMIS ist bisher nicht ausreichend überprüft K.A. was genau die Kontrollgruppe gemacht hat („attention“) Hoher Drop-out, aber in beiden Armen gleichverteilt und Intention-to-treat-Analyse durchgeführt (dennoch Einfluss auf externe Validität)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				Teilhabe (Studienwochen 3, 5,11) 5. QQL mit QLI (Studienwochen 3, 5 ,11) Mediatoren: 6. Wahrnehmung der sozialen Unterstützung mit MSPSS (Studienwochen 1, 5, 11) 7. Qualität der Patientin-Studienpartner-Beziehung mit dem Quality Relationsship Tool	Zu 4: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (β= 1.659 [0.88]; p=0.06) Zu 5: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (β= 0.599 [0.36]; p=0.10) Zu 6: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (β= 0.00 [0.07]; p=0.99) Zu 7: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen (β= -0.26 [0.15]; p=0.08) **Zusammenfassung der Autoren:** „This research has identified that caregiver-delivered reflexology is efficacious in reducing cancer symptom severity and			K.A. der Effektgrößen und des klinischen Relevanzbereichs	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
				(Studienwochen 1, 5, 11)	interference with daily activities."				

Wyatt (2017): Es wurden ca. 250 Patientinnen mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium zufällig in eine von zwei Gruppen aufgeteilt. In der einen Gruppe wurden die Partner (oder Familienangehörige oder Freunde) der Patientinnen in der Technik der Reflextherapie geschult. Diese haben dann die Patientinnen für vier Wochen ungefähr einmal pro Woche mit einer Reflextherapie behandelt. 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. 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. Auch die Qualität der Beziehung der Patientinnen zu ihrem Studienpartner und die grundsätzlich wahrgenommene soziale Unterstützung wurden in beiden Gruppen erfragt und zeigten keine Unterschiede. Nach den Behandlungen, v.a. in der zweiten, dritten und fünften Studienwoche gaben die Patientinnen der Reflextherapiegruppe in zwei von fünf erhobenen Belangen eine größere Symptomabnahme als in der anderen Gruppe an: dies betrifft die Fragen aus dem Fragebogen des Anderson Symptom Inventorys zur Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens. V.a. die Fragen zu Fatigue und Schmerzen wurden deutlich positiver beantwortet. Gleichzeitig konnten keine Unterschiede in den anderen Fragebögen gezeigt werden, die ähnliche Belange abfragten, nämlich physisches Funktionieren, Zufriedenheit bezüglich der sozialen Teilhabe und der allgemeinen Lebensqualität. Ein Nachteil der Studie ist, dass nicht angegeben wurde, ob die gefundenen Unterschiede zwischen den Gruppen (mehr Verbesserung in Fatigue und Schmerzen) in ihrer Größenordnung auch bedeutsam sind. Desweiteren erschwert sich die Interpretation der Ergebnisse dadurch, dass nicht angegeben wurde, was genau die Patientinnen in der Kontrollgruppe bekommen haben (hat hier auch persönliche Zuwendung oder sogar Berührung stattgefunden?). Um die Effekte explizit der Reflexzonen-Massage zuschreiben zu können, hätte man die Patientinnen in der Kontrollgruppe mit einer vergleichbaren nur gewöhnlichen Fußmassage behandeln müssen. Des Weiteren ist anzumerken, dass 20% der Patientinnen die Teilnahme innerhalb der ersten fünf Studienwochen abgebrochen haben und 30% innerhalb des gesamten Studienzeitraums von 11 Wochen (davon nur 3,5 % wegen Tod oder zu starker Erkrankung). Die Abbruchrate und Abbruchgründe waren innerhalb beider Gruppen vergleichbar, so dass ein Gruppenvergleich dennoch legitim war. Allerdings lässt sich schließen, dass weder Aufmerksamkeit (wie auch immer diese stattgefunden hat) noch Reflextherapie im häuslichen Umfeld für alle fortgeschrittene Brustkrebspatientinnen und ihre Studienpartner geeignet ist.

2.3.5. Schwedische Massage

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Shin (2016): Massage with or without aromatherapy for symptom relief in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Ref.ID: 294 Eingeschlossen:	Systematisches Review und Metaanalyse Bis August 2015 Cochrane, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, Pubmed Cancer Subset, SADCCT, WHO ICTRP, clinical trial registries for ongoing studies, andere regionale Datenbanken	100% RCTs Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, akutes myelogenes Lymphom, Mammakarzinom, Leukämie, Ovarialkarzinom, Kolorektales Karzinom, Bronchialkarzinom u.a. Anzahl Pat. insgesamt: N=1274,	Dosierung und Präparate aller Studien: Massage (N=13) Aromamassage (N=6) Myofasziale Intervention (N=1) Aroma-Selbstmassage (N=1) Applikationsformen: 6x15min. - 15x30min. Unbekannt (N=2)	**Primäre Endpunkte:** 1. Schmerzen (PPI-VAS) - Metaanalyse 2. Angst (STAI-state) – Metanalyse 3. Schmerzen (PAT, SNVR, PPI-VAS, ESAS:AM; SF-8) – qualitative Zusammenfassung	Anmerkung: Die Berichterstattung ist z.T. abweichend vom Review, da hier nur Gruppenunterschiede als Effekte gewertet werden, während Veränderungen innerhalb der Gruppe nicht relevant sind Zu 1und 2: Anzahl der Studien für die Metaanalyse, Anzahl der Pat., Mittelwertsdiff. MD zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe (95% Konfidenzintervall, GRADE-Bewertung) a) Ergebnisse Massage vs. Keine Massage	Keine NW oder WW laut zwei Studien (Toth 2012, Hernandez-Reif 2004) Physischer Stress und wahrgenommener Stress zum Follow-Up bei Massage (Jane 2011), jedoch berichtet kein Patient von NW aufgrund der Massage-	Laut Angabe keine CoI. Finanziert durch Korean Academy of Medical Sciences Research Center und The South Asian Cochrane Network and Centre.	SR: **PRO:** Cochrane Standard (ausführliche und transparente Suchstrategie und Datenanalyse, gute Metaanalysen, ausführliche methodische Bewertungen der Primärstudien usw.) **CONTRA:** Keine Betrachtung der CoI in den Primärstudien Keine Angabe zum Ethikvotum	1a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ahles (1999) Billhult (2007) Campeau (2007) Hernandez-Reif (2004) Jane (2011) Krohn (2011) Listing (2009) Soden (2004) Toth (2013) Wang (2015) Wilcock (2004) Wilkie (2000) Wilkinson (1999)	wie die Koreanische KISS, KMbase, KoreaMed, RISS Einschluss: RCTs, alle Sprachen, Altersgruppen, Krebsarten und -stadien, Kontrollgruppen Studienanzahl N = 19	davon Erwachsene N=1207 Pat. (95%) Geschlecht: kA. Alter: Mittelwert: Von 10 bis 73 Durchführungsländer: Canada, Deutschland, Großbritannien, Korea, Schweden, Spanien, USA, Taiwan, Thailand	Arten der Kontrollgruppen: Standardbehandlung (9 Studien) Friendly visits/Interaktion (6 Studien) Massage with aromatherapy vs. massage without aromatherapy (2 Studien)	4. Angst (VAS, HADS, SCL-90, ESAS:AM, SCID, STAI) - qualitative Zusammenfassung 5. Depression (BDI, HADS, POMS, SCL-90, PHQ, ESAS:AM) - qualitative Zusammenfassung 6. Stimmung (VAS) - qualitative Zusammenfassung	b) Aromatherapiemassage vs. Keine Massage c)Aromatherapiemassage vs. Massage Zu 1: a) Sign. Niedrigere (bessere) Werte in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (Studien= 1 [Jane 2011], Pat.= 72, MD= -1.6 [-2.67, -0.53], GRADE: very low) Zu 2: a) Aufgrund des Ausschlusses einer Studie kann die MA nicht mehr berichtet werden. Subgruppenanalyse (kurzfristige Effekte ≤ 4 Wochen): Aufgrund des Ausschlusses einer Studie kann die MA	Intervention. Von 29 Fällen kam es nach Aromatherapie bei einem Fall zu Ausschlag und bei fünf Fällen zu grundsätzlichem Unwohlsein nach (Wilcock 2004) Juckreiz, Ausschlag, trockene Haut, Hautbleichung, brennende		Sign. Effekte sind sowohl Veränderungen innerhalb Gruppe, als auch Gruppenunterschiede, welche sprachlich im Text schwer auseinander zu halten sind Nicht alle Endpunkte der Studien werden berichtet (unvollständig) und es wird keine Erklärung gegeben Primärstudien: Cochrane Risk of Bias (Anzahl der Kriterien mit niedrigem Risiko von insg. 7 Kriterien):	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Wilkinson (2007) Ausgeschlossen: Batalha (2013)- Kinderstudie Fernandez-Lao (2012) – Myofascial Release Haun (2009)- Kinderstudie Khiewkhern (2013) – Light Thai Massage Sohn (2005) – Master Thesis				7. Psychologische Symptome (k.A.) - qualitative Zusammenfassung **Sekundäre Endpunkte:** 8. Übelkeit (VAS, ESAS:AM) 9. Fatigue (POMS) 10. Physische Stresssymptome (k.A.) 11. QQL (Graham Scale, RSCL, McGill	nicht mehr berichtet werden. Subgruppenanalyse (mittelfristige Effekte > 4 Wochen): Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Hernandez-Reif 2004, Pat.=34, MD= -3.00 [-9.69, +3.69]). GRADE: very low b) Aufgrund des Ausschlusses einer Studie kann die MA nicht mehr berichtet werden Subgruppenanalyse (mittelfristige Effekte): geringere Werte in Aromatherapiegruppe (N = 221; MD -5.10; 95% KI: -8.57, -1.63; Wilkinson 2007) Zu 3:	Empfindung, Akne und Kopfschmerzen könnten mit lokaler Anwendung von Limonene mit Massageöl verbunden sein (Miller 2012) Rest: k.A.		RoB ≤ 2: 11 Studien 3 ≤ RoB ≤ 4: 5 Studien RoB ≥ 5: 3 Studien (Billhuilt 2007, Jane 2011, Wilkinson 2007) Insgesamte Bewertung: « Unklarer RoB » Vergleichs-/Kontrollgruppe: Aktive Kontrolle: 7 Studien, Passive Kontrolle (Usual Care): 12 Studien	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Scale, MYMOP, EORTC) 12. Symptome in Verbindung mit Brust und Arm (EORTC QLQ-BR23)	a) In 3 Vergleichen kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Wilkie 2000; Toth 2013, Wang 2015). GRADE: very low., 1x signifikant bessere Werte in Massage vs. Keine Massage (MD= -1.60; 95% KI: -2.67, -0.53, Jane 2011), keine Gruppenvergleiche durchgeführt: Soden 2004 b) In 1 Vergleich keine Gruppenunterschiede (Wilkinson 2007); 1 Vergleich Unterschied für Ganzkörperschmerzen mit SF-8 (kurzzeitig; N= 86; MD 5.30; 95% KI: 1.52, 9.08 und langfristig: N = 86; MD 3.80; 95% KI:				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					0.19, 7.41, Listing 2009), aber nicht Gliederschmerzen; kein Gruppenvergleich durchgeführt: Soden 2004 c) In 1 Vergleich kein Gruppenvergleich durchgeführt (Soden 2004) Zu 4: a) In 6 Vergleichen keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Campeau 2007, Toth 2013, Billhult 2007, Soden 2004, Hernandez-Reif 2004, Wang 2015). In 1 Vergleich mittelfristiger Effekt (Gruppenunterschied) zugunsten der Massagegruppe (Ahles, 1999)				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					b) In 1 Vergleich kein sign. Gruppenunterschied (Soden 2004), In 1 Vergleich Unterschiede bei Erhebung mit SCID bei 6 Wochen und mit STAI bei 6 und 10 Wochen (Wilkinson 2007). c) In 2 Vergleichen keine sign. Gruppenunterschiede (Soden 2004, Wilkinson 1999) Zu 5: a) In 4 Vergleichen keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Ahles 1999, Billhult 2007, Soden 2004, Wang 2015); unklarer Gruppenvergleich:				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Hernandez-Reif 2004, In 1 Vergleich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten der Interventionsgruppe (Krohn 2010) b) In 1 Vergleich kein Gruppenunterschied (Soden 2004); In 1 Vergleich kurzzeitiger Gruppenunterschied mit SCID, aber nicht mit dem CES-D (Wilkinson 2007) c) In 1 Vergleich sign. Gruppenunterschied (Soden 2004) Zu 6: a) In 1 Vergleich kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Krohn 2010). In einem				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Vergleich sign. Unterschied zwischen den Gruppen (kurzeitig, Jane 2011). b) In einem Vergleich keine Gruppenunterschiede (Wilkock 2004) Zu 7: a) In 1 Vergleich kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Soden 2004). b) In 1 Vergleich kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Soden 2004). c) In 2 Vergleichen kein sign. Gruppenunterschied (Soden 2004, Wilkinson 1999)				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 8: a) In zwei Vergleichen keine sign. Unterschiede für kurzfristige Erhebung zwischen den Gruppen (Billhult 2007, Wang 2015). Zu 9: a) Ausschluss der betreffenden Studie b) In 1 Vergleich kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Wilkinson 2007) Zu 10: a) In einem Vergleich kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Soden 2004). GRADE: k.A. b) In einem Vergleich kein sign. Unterschied				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					zwischen den Gruppen (Soden 2004 c) In 1 Vergleich kein sign. Gruppenunterschied (Soden 2004) Zu 11: a) In 2 Vergleichen keine sign. Unterschied zwischen den Gruppen (Wilkie 2000, Soden 2004). In 1 Vergleich sign. Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der Interventionsgruppe (kurzzeitig, Toth 2013). GRADE: k.A. b) In 2 Vergleichen keine sign. Gruppenunterschiede (Soden 2004, Wilkinson 2007), in 1 Vergleich Unterschied medium-				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					term zugunsten Aromatherapiegruppe (N = 29; MD= -2.00; 95% KI: -3.46, -0.54, Wilcock 2004) c) In 2 Vergleichen keine sign. Gruppenunterschiede (Soden 2004, Wilkinson 1999) 12. b) In einem Vergleich kein Unterschied für „Arm-Symptome“ aber mittel- und langfristige Unterschiede für „Brust Symptome“ zugunsten Aromatherapiegruppe N = 86; MD= -9.80; 95% KI: -19.13, -0.47, Listing 2009) **Zusammenfassung der Autoren:** “Some small studies suggested that				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					massage without aromatherapy may help relieve short-term pain and anxiety in people with cancer. Other small studies suggested that aromatherapy massage may provide medium- or long-term relief for these symptoms. However, the quality of evidence was very low and the results were not consistent. We cannot be sure that these treatments will bring any benefit. “				

Shin 2016: Die Autoren dieses systematischen Cochrane-Reviews berichten darüber, insgesamt 19 Studien gefunden zu haben, die den Effekt von Massage (mit oder ohne Aromatherapie) in einem direkten Gruppenvergleich überprüft haben, d.h. dass die Krebspatienten jeweils zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt wurden (Massage vs. keine Massage) und dann hinsichtlich physischer und psychischer Symptome wie Schmerzen, Angst, Depressivität, Fatigue, Lebensqualität und physischer Stresssymptome miteinander verglichen wurden. Zwei der 19 Studien haben Kinder mit Krebserkrankungen untersucht, der Rest hatte Erwachsene Teilnehmer. Einige Studien zeigten einen möglichen Effekt von Massage, der aber sehr gering und für die Patienten nicht bedeutsam ist. Die Qualität der Studien war insgesamt sehr niedrig und die Ergebnisse inkonsistent. Die Autoren schlussfolgern, dass anhand der Studienlage keine Aussage über die Effektivität von Massagetherapie getroffen werden kann. Das Review ist nach allen Regeln der Kunst erstellt worden und die Aussagen der Autoren als zuverlässig zu bewerten.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Baraz (2017): Effects of Slow-Stroke Back Massage on Symptom Cluster in Adult Patients With Acute Leukemia: Supportive Care in Cancer Nursing *Cancer Nursing.* Ref.ID: 757	Monozentrisch Quasi-Randomisiert Offen Phase X 2 Arme Eingeschlossen: N = 86/ 60? (Drop-out k.A.) Land: Iran Zeitraum: August 2014 – März 2015	Akute Leukämie 48.3% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 34 (10) CTX	Arm A: N= k.A. Slow-Stroke Back Massage Dauer: 10min. 3x Woche für insg. 4 Wochen, jeweils direkt nach CTX Arm B: N= k.A. “routine care”	1. Schmerzen, Fatigue und Schlafstörung als „Symptom-Cluster“: NRS (Woche 1-4 und Woche 5 (eine Woche nach der letzten Intervention)) 2.Schlafstörungen: PSQI (Baseline Woche 1? und 2 Tage nach der letzten Intervention)	Statistische Methoden und Ergebnisse werden nicht nachvollziehbar dargestellt **Zusammenfassung der Autoren:** “The findings of this study are encouraging suggesting that SSBM, as a nursing, nondrug, easy and safe intervention, is effective in controlling pain, fatigue, and sleep disorders in patients with acute leukemia.”	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden **CONTRA:** Inkonsistente Angaben zur Anzahl randomisierter Personen (im Methodenteil steht, dass 86 Patienten den Kriterien entsprachen und zugewiesen wurden, in Abstract steht, dass 60 Patienten randomisiert wurden- ein Drop-out von 30% wäre sehr hoch). Es gibt keine Angaben zum Drop-out oder	-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								einer Intent-to-Treat-Analyse. Statistische Methoden werden nicht nachvollziehbar beschrieben	
Baraz 2007: Diese sehr knapp beschriebene Studie hat gravierende methodische Mängel. 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.									
Billhult (2008): The effect of massage on cellular immunity, endocrine and psychological factors in women	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert Offen 2 Arme Eingeschlossen N=22 (Ausgewertet	Brustkrebs (alle Stadium 1, außer 1 Pat. Stadium 3), Post-OP, RTX Alter: Mittelwert=62, Range= 51-83	**Arm 1:** N=11 Massage der Hände oder Füße 10x 20 Min. innerhalb von 3-4 Wochen, jeweils direkt nach RTX **Arm 2:** N=11	T0: vor der ersten Sitzung, T1: vor der letzten Sitzung 1. Angst mit HADS 2. Depression mit HADS	Mediandiff. von T0-T1 (25.-75. Perzentil) 1: Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Arm A: MD=-2 [-6, +2], Arm B: MD=0 [-2, +2]; p=k.A.) 2: Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Arm A: MD=0 [-3, +2], Arm B: MD=0 [0,1]; p=k.A.)	Keine Angaben zu NW	Valter Anderss on's Foundation, Gunnar Nilssons Cancer Research Foundation, The Foundation Förening	**PRO:** Die Vergleichbarkeit der Gruppen wurde zu Beginn hinsichtlich aller Outcomes überprüft Aktive Kontrolle Ethikvotum vorhanden	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
with breast cancer -- a randomized controlled clinical trial. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical.* Ref.ID: 296	N=22, Drop-Out=k.A.) Schweden Zeitraum: kA	100% weiblich	Unstrukturierte Unterhaltung 10 x 20 Min., innerhalb von 3-4 Wochen	3. QoL mit LSQ 4. Angst als aktueller Zustand mit STAI 5. Angst als Persönlichkeitszug mit STAI	3: Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Arm A: MD=+5 [-1.6, +6.3], Arm B: MD=0 [-3.7, +2.9]; p=k.A.) 4. Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Arm A: MD=0 [-10,0], Arm B: MD=-3 [-9; +6]; p=k.A.) 5. Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen (Arm A: MD= -3 [-5, +1], Arm B: MD= -1 [-3; +11]; p=k.A.) **Zusammenfassung der Autoren:** "We were not able to demonstrate any differences in outcome between treatment		ssparbanken Sjuhärad, and the Health and Medical Care Executive Board of the Region Västra Götaland	**CONTRA:** Kleine Stichprobe, Poweranalyse nur für die biologischen Marker-Outcomes berechnet, nicht für die psych. Parameter, daher sehr große Perzentile Keine Angabe der p-Werte Keine Angabe des Drop-outs	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					groups on cellular immunity, cortisol, oxytocin, anxiety, depression or quality of life when administering repeated effleurage to part-body."				
Billhult 2008: In dieser Studie wurden 22 Brustkrebspatientinnen, die bereits eine OP hatten und zur Radiotherapie eingeteilt wurden, zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe hat nach jeder Radiotherapie-Sitzung eine Massage der Hände/Arme oder der Füße/Beine bekommen, während die andere Gruppe Aufmerksamkeit in Form eines unstrukturierten Gesprächs bekommen hat. Beides wurde von der gleichen Krankenschwester durchgeführt, die auch ausgebildete Masseurin ist. In beiden Gruppen wurden verschiedene Immunparameter und psychologische Daten erhoben, nämlich Angst, Depression und Lebensqualität. Die Gruppen unterschieden sich weder zu Beginn der Behandlung noch nach der Behandlung in diesen Parametern. Es konnte also kein Effekt gezeigt werden. Methodisch ist anzumerken, dass die Stichprobengröße sehr klein war. Da psychologische Belange nicht sehr genau erfasst werden können, braucht man größere Stichproben, um kleine Effekte finden zu können. Ein großer Effekt würde sich allerdings auch in kleinen Stichproben zeigen lassen.										
Collinge (2013): Touch, caring, and Cancer: randomized controlled trial of a multimedi	Prospektiv Multizentrisch Offen Randomisiert 2 Arme	Gemischte Diagnosen, Stadium I-IV; Post-OP; RTx, CTX Patienten: 76.3 % weiblich,	**Arm A:** N= 47 3x pro Woche Massage (M= 3.6; SD= 4.05); (5-20 Minuten [M=17.8; SD= 11.86]), Dauer: 4 Wochen **Arm B**:	T0: Baseline vor Intervention T1: nach 1 Woche T2: nach 2 Wochen T3: nach 3 Wochen T4: nach 4 Wochen	Zu 1. Zu T4: Reduzierung der Symptome in beiden Armen (p>0.001); Arm A Reduzierung um 29 (Übelkeit)-44 (Stress/Angst) % und Arm B um 12 (Übelkeit) -28 (Stress/Angst) %; Senkung signifikant höher in Arm A für 3	Laut Angabe keine NW/WW Erhebung durch 2x wöchentliche Anrufe	Interessenskonflikte: William Collinge ist der Präsident und Besitzer von	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben (demographische und erhobene Variablen)	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
a caregiver education program. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* Ref.ID: 561	Eingeschlossen: 97 Ausgewertet: 95; Attrition Arm A: 1x zu beschäftigt; 1x Angehöriger krank (vor Beginn der Intervention) Follow-up ausgewertet 91; Attrition 6x (Arm A: 4x zu beschäftigt, 1x Patient hospitalisiert, 1x Angehöriger krank) Land Boston, Massachusetts, Portland, Maine, Portland (Oregon), Zeitraum kA	Alter (Median; Range): 56; 24-78	N= 50 Kontrollarm 3x pro Woche Vorlesen (M=3.79; SD= 3.39), 5-20 Minuten (M= 22.5; SD= 13.63), Dauer: 4 Wochen + nach 4 Wochen konnte Kontrollgruppe in Intervention wechseln und alle Probanden wurden für weitere 16 Wochen beobachtet (longitudinale Daten)	**Prim. Endpunkte** Messung mit Selbstbericht 1x pro Woche 1. Symptomstärke (Level vor Sitzung und 15 Minuten danach, Likert Skala von 1-10) 2. Quality of Life mit FACT-G 3. Stress mit PSS-10 4. Caregiver attitudes (T0 und T1) mit Likert-Skala	Symptome: Schmerz (34 vs. 18%; p=0.004); Übelkeit (29 vs. 12%; p=0.002); Andere Symptome (42 vs. 17%; p=0.002); ANOVA Gruppeneffekt für Stress/Angst (F [1.78] =8.82; p=0.004); Schmerz (F [1.79] =4.41; p=0.004); Fatigue (F [1.79] =6.26 p=0.001) Zu 2. Keine Unterschiede zwischen Gruppen u./o. Zeitpunkten Zu 3. Keine Unterschiede zwischen Gruppen u./o. Zeitpunkten Zu 4. Erhöhung der Selbstsicherheit, Komfort, Selbstwirksamkeit in Arm A		*Collinge and Associates* welches finanziert wird durch NCI für Forschung und Erstellung von *Touch, Caring, and Cancer program* zur Verbreitung in der Öffentlichkeit. Dr. Collinge hat die	Angehörige ohne vorherige Erfahrung als Kriterium Einbezug der demographischen Variablen als möglicher Einflussfaktor **CONTRA:** Keine Intention-To-Treat Analyse Keine Poweranalyse Attrition unklar, 6x zu Follow-Up, aber nur -4 bei Auswertung und im Text beschrieben Stark abweichende mittlere Häufigkeit und Dauer in beiden Armen Keine Erklärung der Art	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				und *Seven-item caregiver esteem subscale* des *Caregiver Reaction Assessment* ausgefüllt von Angehörigen	**Zusammenfassung der Autoren:** „Multimedia instruction in touch and massage methods may offer familymembers a viablemeans of enhancing self-efficacy and satisfaction in caregiving while decreasing patient pain, depression, and other symptoms.”		volle Kontrolle über alle primären Daten und erlaubt dem Journal auf Nachfrage die Daten zu sichten. Finanzierung: Dieses Projekt wurde finanziert durch *Multimedia Technology*	der Massage, Verwirrung ob Touch oder Massage (Akupressur?) angewendet wurde, Intervention kann nicht nachvollzogen werden Keine Angabe von p-Werten bei chi² oder Fischer's Test Keine validierte Erhebung der Symptomstärke, kein Einbezug möglicher Verzerrungen durch offenes Design Keine Erklärung für unterschiedliche Stichprobengrößen bei Symptomstärke T-Tests über Studiendauer	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							Health Communication SBIR/STTR Grants, Health Communication Informatics Research Branch, Behavioral Research Program, Division of Cancer Control and Population Sciences,	Kontrollgruppe für Aufmerksamkeit, aber nicht Berührung	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA.		

Collinge (2012): Die Autoren testen in dieser Studie ein Lernprogramm, mit dem Angehörige Krebspatienten zuhause massieren können. Die Studie dauerte 4 Wochen und die Angehörigen wurden angewiesen, die Patienten mindestens 3-mal die Woche 5 bis 20 Minuten nach Anleitung zu massieren. Zum Vergleich gab es noch eine Gruppe, die 3-mal wöchentlich von ihren Angehörigen etwas vorgelesen bekommen haben. Die Autoren untersuchten den Einfluss von Massage auf Symptomstärke, Lebensqualität und Stress. Zudem wurde aufgezeichnet, wie sicher und wohl sich die Angehörigen mit der Massage fühlten. Die Ergebnisse zeigen eine höhere Symptomreduktion in der Massagegruppe nach 4 Wochen, für Schmerz Übelkeit und in der Kategorie „andere Symptome“ als in der Kontrollgruppe. Als auch Unterschiede zwischen den Gruppen für Stress/Angst, Schmerz und Müdigkeit, mit besseren Werten für die Massagegruppe. Es zeigten sich keine Effekte für Lebensqualität oder Stress. Die massierenden Angehörigen wurden über die Zeit komfortabler und selbstsicherer in der Anwendung. Diese Studie stellt einen Sonderfall zu anderen Studien dar, da die Massagen nicht von geschultem Personal mit langjähriger Erfahrung, sondern von Angehörigen zuhause durchgeführt wurden. Leider geht der Ausfall der Patienten bzw. der Patienten-Angehörigen Pärchen zahlenmäßig nicht auf, so dass augenscheinlich mehr Personen die Studie verlassen haben, als am Ende noch in der Analyse enthalten sein können. Die Art der gelehrten Massage wird gar nicht beschrieben und es ist unklar ob diese als schwedische bzw. klassische Massage gewertet werden kann.

Darabpour (2016): Effects of Swedish Massage on the	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert	Brustkrebs Stadium 1-3 Post-OP, RTX	**Arm 1**: N=53 Schwedische Massage	T0: vor der Intervention, T1: nach 5 Wochen	Mittelwertsdifferenz T0-T1 (Standardabweichung) 1. Sign. bessere Werte in Arm A als Arm B	Angabe von Gastrointestinalen Beschwerden (N = 7), aber keine	Diese Studie wurde finanziell unterstü	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Poweranalyse	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Improvement of Mood Disorders in Women with Breast Cancer undergoing Radiotherapy. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* Ref.ID: 297	Offen 2 Arme, Eingeschlossen N=114, Ausgewertet N=100 (Attrition Arm A: 4, Arm B: 10, keine Intent-to-treat Analyse) Iran, 2014	Alter: Range= 20-60 Jahre	3x 30 Min./ Woche, für 5 Wochen **Arm 2:** N=61 Routine care	1. Globale Skala für affektive Störungen mit ACS 2. Ärger mit ACS-Unterskala 3. Positive Stimmung mit ACS-Unterskala 4. Depression mit ACS-Unterskala 5. Angst mit ACS-Unterskala	(Arm A: MD= -1.10 [0.46], Arm B: MD= -0.02 [0.39]; p<0.001) 2. Sign. bessere Werte in Arm A als Arm B (Arm A: MD= 1.33 [0.78], Arm B: MD= 0.01 [0.42]; p<0.001) 3. Sign. bessere Werte in Arm A als Arm B (Arm A: MD= 0.87 [0.50], Arm B: MD= 0.01 [0.32]; p<0.001) 4. Sign. bessere Werte in Arm A als Arm B (Arm A: MD= 1.16 [0.74], Arm B: MD= 0.13 [1.40]; p<0.001) 5. Sign. bessere Werte in Arm A als Arm B (Arm A: MD= 1.16 [0.51], Arm B: MD= 0.01 [0.32]; p<0.001)	Angabe in welchem Arm	tzt durch Tehran University of Medical Sciences.	Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline wurde hinsichtlich aller Kriterien überprüft **CONTRA:** Keine aktive Kontrolle Laut Angabe wurde eine Intent-to-treat-Analyse durchgeführt, im dargestellten Flowchart wird aber deutlich, dass es einen Verlust/Attrition von N=14 (12%) gab, der von den Analysen ausgeschlossen wurde Statistische Analysen nicht	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								sicher nachvollziehbar. Beziehen sich die p-Werte auf den Unterschied zwischen den Armen zu T1 oder nur auf den Unterschied zwischen T0 und T1 in Arm A? Keine Angaben der Effektgrößen Keine Angabe, in welcher Gruppe die gastrointestinalen Beschwerden aufgetreten sind.	

Darabour 2016: In dieser Studie wurden Brustkrebspatientinnen nach ihrer OP, begleitend zur Radiotherapie, zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe hat drei Mal wöchentlich über 5 Wochen eine Schwedische Massage erhalten, die andere Gruppe keine besondere Behandlung. Die Studie stellt positive Effekte in der Massagegruppe auf Ärger, Angst, Depression und positive Stimmung dar, die mit einem entsprechenden Fragebogen erhoben wurden. Die Beschreibung der statistischen Analysen ist sehr knapp und die Darstellung der Fallzahlen inkonsistent. Es liegt daher ein hohes Verzerrungsrisiko vor. Darüber hinaus wurde nicht angeben, ob die gefundenen Effekte auch in einem relevanten Bereich liegen, also einen spürbaren Unterschied für die Patientinnen machen. Zudem können diese Effekte nicht explizit der Massage zugeordnet werden, da die Massagegruppe insgesamt viel mehr Aufmerksamkeit und Zuwendung bekommen hat.

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Dyer (2013): Is reflexology as effective as aromatherapy massage for symptom relief in an adult outpatient oncology population? *Complementary Therapies in Clinical Practice.* Ref.ID: 615	Prospektiv Monozentrisch Offen Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N = 115, Ausgewertet: N = 115 für MYCaW und N= 105 für VAS (Drop-out Arm A N= 4, Arm B N=7). Land: Großbritannien, Zeitraum: 09/2010-02/2012	Mammakarzinom (63%), Magen/Darmkarzinom, Ovarialkarzinom, Hämatologische Formen, Kopf-Hals-Karzinom, Lungenkarzinom, Hirntumoren, Sarkom, Hautkrebs, Urologisches Karzinom, Primärkarzinom unbekannt 93% weiblich, Alter: Mittelwert (SD): Arm A: 53.76 (11.36); Arm	**Arm A:** N = 58 Aromatherapie-Massage (4 Sitzungen für jeweils 1 h, auf durchschnittl. 10 Wochen verteilt) **Arm (B):** N = 57 Reflextherapie (4 Sitzungen, Dauer: kA)	**Primäre Endpunkte** 1. MYCaW (Vor der ersten und nach der letzten Sitzung): first concern scores (Probleme und Sorgen) **Sekundäre Endpunkte** 2. MYCaW: second concern scores (Probleme und Sorgen) 3. MYCaW: Overall Wellbeing Scores	1. MD= 0.453 (SE = 0.323) zugunsten der Aromatherapie, allerdings ist dies signifikant weniger als ein Punkt auf der Skala (p=0.046). 2. Signifikante und klinisch relevante Verbesserung in beiden Gruppen (Reflexmassage: MD= -1.44 [95% KI: -1.90, -0.97]; p= k.A.; Aromatherapie Massage: MD= -1.98 [95% KI: -2.49,-1.47]; p=k.A.), aber keine signifikanten Gruppenunterschiede (MD= 0.54 [95% KI: -0.14, 1.22]; p=k.A.) 3. Signifikante und klinisch relevante Verbesserung über die	Laut Angabe keine NW.	Laut Angabe keine CoI Unterstützung durch das Royal Marsden Hospital Charity Panel in Form des Daten-Managers die die Daten der Studien der Therapieabteilung verwaltet	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gegeben. Poweranalyse (90%), Wenig Drop-Out Intent-to-treat-Analyse für den MYCaW, Gute Berichterstattung, nachvollziehbare Statistik **CONTRA:** Keine Verblindung (wobei auch nicht möglich, aber Effekt auf subjektive	1b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		B: 54.72 (11.12) Behandlung: Arm A: 17 CTX, 41 andere Arm B: 14 CTX, 40 andere		4. VAS Relaxation Scores (jeweils vor und nach den 4 Sitzungen): Veränderung der Werte vor und nach der Behandlung an den jeweiligen 4 Zeitpunkten 5. VAS Relaxation Scores: Veränderung der Werte über alle 4 Zeitpunkte hinweg, Gruppenvergleich	Zeit in beiden Gruppen (Reflexmassage: MD= -0.70 [95% KI: -1.16, -0.24]; Aromatherapie Massage: MD= -1.16 [95% KI: -1.15, -0.80]), aber keine sign. Gruppenunterschiede (MD= 0.45 [95% KI: -0.12, 1.03]; p=k.A.). 4. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p= 0.489). 5. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p= 0.408) 6. Arm A: 82% bis 91% auf den verschiedenen Skalen, Arm B = 68% bis 86% auf den verschiedenen Skalen. Keine signifikanten Gruppenunterschiede		(CP0820 1)	Outcomes ist nicht auszuschließen). NW nicht nach CTCAE erhoben. Keine Intent-to-treat-Analyse für den VAS. Keine Kontrollgruppe ohne Aroma- oder Reflextherapie, zudem keine schlüssige Darlegung, dass Aromatherapie mit Massage als evidenzbasierte Vergleichstherapie gelten kann („The evidence is encouraging but not compelling due to the poor methodological	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				6. Prozentzahl der Patienten, die eine Verbesserung auf mind. einer Skala des MYCaW haben, Gruppenvergleich 7. MYCaW: qualitative Angaben der Patienten/ Kommentare	7. Die häufigste Antwort auf die Frage “Was war das wichtigste für dich?” war “Entspannung und Zeit für mich selbst” in beiden Armen **Zusammenfassung der Autoren:** „Our results demonstrate clinical benefit for both interventions for each outcome, but cannot establish superiority of one intervention over the other“			quality of included studies“).	

Dyer 2013: In dieser Vergleichsstudie wurden 115 Patienten verschiedener Krebserkrankungen zufällig in eine Gruppe eingeteilt, die entweder Massagen mit Aromatherapie oder Reflextherapie erhalten haben. In beiden Gruppen wurden verschiedene Parameter der Lebensqualität erhoben, darunter konnten die Teilnehmer selbst angeben, welche negativen Auswirkungen die Krebserkrankung auf sie hat und wie sich diese durch die Behandlung mit Aromatherapie/ Reflextherapie verändert haben. Dabei konnte gezeigt werden, dass beide Behandlungen bedeutsame positive Effekte auf die erhobene Lebensqualität hatten, sich darin aber nicht voneinander unterschieden. Diese Studie zeigt also, dass die

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Aromatherapie mit Massage der Reflextherapie in Bezug auf die Verbesserung der hier gemessenen Lebensqualität nicht unterlegen, aber auch nicht überlegen ist. Die Reflextherapie ist selbst keine etablierte Therapie, von der man ausgehen kann, dass ihr Effekt über ein Placeboeffekt hinausgeht. (Hier sei auf die Recherchen zur Reflextherapie verwiesen)									
Grealish (2000): Foot massage. A nursing intervention to modify the distressing symptoms of pain and nausea in patients hospitalized with cancer. *Cancer nursing.* Ref.ID: 300	Monozentrisch Offen Randomisiert 3 Arme mit Cross-over-design Eingeschlossen N= 103, Ausgewertet N= 87 (Drop-out= 16%, 7x Krankheitsverschlechterung, 9x Datensatz unvollständig, keine Intention-to-treat-Analyse)	Brustkrebs, Non-Hodgkin's Lymphom, Lungen, Prostatakrebs, Leukämie u.a. 37 % metastasiert Geschlecht: 60 % weiblich Alter (MW[Range]): 58.2 (18-88) Trainierte Schwestern führten	**Arm A:** N= k.A. Tag 1: Kontrolle: Stille Aktivität im Bett (TV, Lesen) Tag 2: Intervention: Massage der Füße und unteren Extremitäten im Bett 1x10 Min. Tag 3: Intervention: Massage der Füße und unteren	Direkt vor der Intervention und 10-20 Min. nach der Intervention Primäre Endpunkte: 1. Schmerz mit VAS 2. Übelkeit mit VAS 3. Entspannung mit VAS und über Herzfrequenzrate	Zu 1. Senkung nach Massage Intervention; Keine Gruppenvergleiche durchgeführt. Zu 2. Senkung nach Massage Intervention; Keine Gruppenvergleiche durchgeführt. Zu 3. Senkung nach Massage Intervention; Keine Gruppenvergleiche durchgeführt. Zu 4. Nur Erhebung am Anfang der Studie: 35.5 % in Gruppe 2 und 41.5% in Gruppe 3.	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI "This study was supported by a University of Canberra research grant and a Canberra Hospital Cancer Services and	**PRO:** Poweranalyse Aufzeichnung von Medikamentennutzung **CONTRA:** Passive Kontrolle Crossover-Studiendesign eignet sich nur, um kurzzeitige Effekte direkt nach der Intervention zu erheben. Gruppenvergleich findet seltsamerweise nur für Männer vs. Frauen statt, nicht	2b-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Australien, Zeitraum k.A.	Massage durch Analgetika bei 37% und Antiemetika bei 19% der Patienten während Studie angefordert	Extremitäten im Bett 1x10 Min. **Arm B:** N= k.A. Tag 1: Intervention, Tag 2: Kontrolle, Tag 3: Intervention **Arm C:** N= k.A. Tag 1: Intervention, Tag 2: Intervention, Tag 3: Kontrolle	4. QoL mit ECOG-Skala	**Zusammenfassung der Autoren:** „Although the generalizability of this study is limited, it did demonstrate that a simple 10-minute nursing intervention, foot massage, could have a remarkable effect on subjective symptoms such as pain and nausea.“		Research grant.”	für Arm A vs. Arm B Verblindung nicht beschrieben Rahmenbedingungen fragwürdig keine Angaben zur Vergleichbarkeit des Drop-outs in den Armen Keine Intent-to-treat-Analyse Kein Einbezug der Medikamenteneinnahme in Analyse Ohne Gruppenvergleich ist keine Interpretation der Wirksamkeit der	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Interventionen möglich Kurzer Interventionszeitraum	
Grealish 2000: Diese Studie zeichnet sich durch ein besonderes Design aus. 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 nun nur Vorher-Nachher Vergleiche zu den einzelnen Behandlungen berechnet. Dabei zeigten sich Senkungen im Schmerz, der Übelkeit und der Herzfrequenzrate (höhere Entspannung) nach der Massage. Die Lebensqualität wurde nur am Anfang der Studie erhoben, so dass keine Aussage über Veränderungen getroffen werden kann. Es wurden keine direkten Gruppenvergleiche oder Vergleiche zwischen den einzelnen Bedingungen durchgeführt, so dass das Ergebnis wenig aussagekräftig ist und wenn überhaupt nur als Kurzzeiteffekt betrachtet werden kann. Es wird keine Auskunft über die Verblindung gegeben.									
Hodgson (2012): Reflexology versus Swedish Massage to Reduce Physiologic Stress and Pain and Improve	Prospektiv Multi-zentrisch Randomisiert Verblindung der Endpunkterhebung, sonst k.A. 2 Arme,	Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Kolorektales Karzinom, Lungenkarzinom 66% weiblich Alter:	**Arm A:** N = kA “freundliche Besuche” für die Baseline-Erhebung (1. Woche); Schwedische Massage der unteren Extremitäten (20 min. 1x/	Alle Endpunkte sind Mittelwerte, die aus vier Erhebungen gebildet werden, die über jeden Intervention stag verteilt	1. Reflextherapie: Die Werte nach der Intervention sind signifikant höher als vor der Intervention: MD= 0.67; p<0.05; Effektstärke = 0.73. Massage: Die Werte nach der Intervention sind signifikant höher als vor der Intervention:	Laut Angabe keine NW.	Keine Angaben zu CoI Diese Studie wurde durch die American Cancer Society	**PRO:** Aktive Kontrolle (Massage) **CONTRA:** K.A. zur Verblindung, die durchaus möglich gewesen wäre. Versuchsaufbau ist nicht nachvollziehbar,	2b-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mood in Nursing Home Residents with Cancer: A Pilot Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* Ref.ID: 606	Eingeschlossen: N = 18, Ausgewertet: N = 18 (kein Drop-out) Crossover design Land: USA, Pennsylvania Zeitraum: 2009-2011	Durchschnitt: 90 Jahre (85-98) Behandlung: Krebstherapie abgeschlossen	Woche, 4 Wochen insg.); 1 Woche washout; Reflextherapie der Füße, basierend auf der Ingham-Methode (20 min. 1x Woche, 4 Wochen insg.) **Arm B:** N = kA “freundliche Besuche” für die Baseline-Erhebung (1. Woche); Reflextherapie der Füße (20 min. 1x/ Woche, 4 Wochen insg.); 1 Woche washout;	stattgefunden haben 1. Beobachtung des Gemütszustands AARS: Positiver Affekt 2. Beobachtung des Gemütszustands AARS: Negativer Affekt 3. Schmerz CNPI	MD= 0.36; p<0.05; Effektstärke = 0.30; Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant. 2. Reflextherapie: Die Werte nach der Intervention sind signifikant niedriger als vor der Intervention: MD= -0.35; p<0.05, Effektstärke = -0.42. Massage: Die Werte nach der Intervention sind signifikant niedriger als vor der Intervention: MD=-0.23; p<0.05; Effektstärke= -0.30; Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant: p=0.16. 3. Reflextherapie: Die Werte nach der		(12000308-060-01-IRG) an der Thomas Jefferson Universität unterstützt.	v.a. die Messzeitpunkte für die Prä- und Postinterventionswerte. Damit ist auch die statistische Auswertung nicht nachvollziehbar. Wie wurden die Werte für die Interventionen errechnet, die ja in beiden Armen zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefunden haben? In jedem Fall hätte man einen T-test für unabhängige Stichproben durchführen müssen, nicht für abhängige Stichproben.	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Schwedische Massage der unteren Extremitäten (20 min. 1x Woche, 4 Wochen insg.)		Intervention sind signifikant niedriger als vor der Intervention MD= -0.29; p<0.05; Effektstärke = -0.35. Massage: Die Werte nach der Intervention sind signifikant niedriger als vor der Intervention. MD=-0.71; p<0.05; Effektstärke= -0.77; Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant: p=0.22. **Zusammenfassung der Autoren:** „Although our sample size was small, the data suggested some efficacy of the Massage and Reflexology intervention, particularly related to a reduction in observed			Zudem hat kein Test auf sogenannte Carry-over-Effekte stattgefunden. Homogene Stichprobe aus hellhäutigen Menschen über 75 Jahren, die nicht zufällig aus der Gesamtstichprobe der Pflegeheimbewohner ausgewählt wurde. (externe Validität). Keine Angaben zum Ethikvotum.	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					pain, observed affect, and measures of stress.“				
Hodgson 2012: In dieser Studie wurden 18 Pflegeheimbewohner mit bereits abgeschlossener Krebsbehandlung zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe hat zuerst über vier Wochen eine schwedische Massage der unteren Extremitäten bekommen und dann über vier Wochen eine Reflextherapie der unteren Extremitäten. Die andere Gruppe hat ebenso beide Therapien erhalten, aber in anderer Reihenfolge. Beide Gruppen sind nach einem systematischen Vorgehen in ihrer Stimmungslage eingeschätzt worden und nach ihren Schmerzen befragt worden. Obwohl der Versuchsaufbau einem bewährten Vorgehen entspricht, was man ein Crossover-Design nennt, 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.										
Kashani (2014): The effect of massage therapy on the quality of sleep in breast cancer patients. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery*. Ref.ID: 302	Prospektiv Monozentrisch Offen Randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 60 Ausgewertet: N = 57 (Attrition Arm A: 3; 1x	Brustkrebs, Stadium I-III Post-OP (1 bis 6 Monate zurückliegend), CTX + HTX 100% weiblich, Alter: Range = 23-63 Jahre Arm A: M = 43.92 (SD=8.12), Arm	**Arm A:** N=27 Routine care + Effleurage Massage (streichende Massagetechnik), 20min (zwischen 14 und 17 Uhr), 3x/Woche, 4 Wochen lang **Arm B**: N=30 Routine care	T0: vor der Intervention, T1: nach 1 Monat **Primärer Endpunkt:** 1. Schlafqualität mit dem PSQI	T1: signifikant bessere Werte in Arm A (M=8.24; SD= 5.57) als Arm B (M=13.5; SD= 6.5; p<0.001) T0-T1: signifikante Verringerung in Arm A (p<0.001), keine signifikante Verringerung in Arm B (p>0.05); Signifikanter Unterschied zwischen A und B (p<0.001)	Keine Angaben zu NW/WW Keine systematische Erfassung	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Vergleichbarkeit der Gruppen für Schlafqualität gegeben (Baseline: Arm A M=13.69 (5.34) und B (M=13.15 [6.83]; p>0.05). Nutzung validierter Fragebögen Randomisierung, Kontrolle für	2b-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Ausschluss wegen mehr als zweimal fehlen; 2x Ausschluss wegen Abbruch der Intervention) Iran, 1 Monat, Mai-Juni 2011	B: M = 43.23 (SD = 7.46) Komorbidität Schlafstörungen, Arm A: 39.78%, Arm B: 43.35%	Massage durchgeführt von Wissenschaftler mit einem Massage Zertifikat		**Zusammenfassung der Autoren:** "The results of this study indicate the effectiveness of massage in the management of sleep disorders in cancer patients."			vorangegangene KAM Erfahrungen **CONTRA:** Patienten wurden vor Intervention über Ziel der Studie aufgeklärt, was subjektive Outcomes beeinflussen kann. Angaben der einfachen Verblindung nicht möglich und nicht nachvollziehbar beschrieben Nur rund 40% der Probanden haben eine Schlafstörung, wird in Diskussion als „signifikanter Teil" angegeben, aber statistische Werte fehlen	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Kein Einbezug der Medikamenteneinnahme oder Vorhandensein von Schlafstörungen als Einflussfaktor in die Analyse Prozentzahlen zu Medikamentennutzung geht nicht auf (26.43 % aller Patienten nutzten Oxazepam; 34.72 % nutzen nichts; was ist mit Rest 38.5%?) Keine Placebo-Kontrollgruppe Wenig kritische Beurteilung seitens der Autoren, wenig Signifikanzwerte, größtenteils	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Angaben über Verteilung Zahlendreher im Text (S. 116, Angabe Mittelwert Schlafqualität Arm A vor Intervention), Darstellung der Ergebnisse in der Tabelle 1 nicht interpretierbar – viele p >0.0001. – ob sie damit/trotzdem signifikant sind, wird nicht angegeben, entgegen Angaben im Text, sind dort auch in Arm B einige p<0.05 und in Arm A wird nicht klar warum „use of hypnotics“ nicht signifikant ist	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								kA wer der Wissenschaftler war, der Massage durchgeführt hat, war er Teil des Autorenteams?	
Kashani 2014: In dieser Vergleichsstudie wurde der Einfluss von Massage auf die subjektive Schlafqualität bei Brustkrebspatientinnen untersucht. 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 Teilnehmer wurden zum Beginn und am Ende der Studie zu ihrer Schlafqualität mit einem festgelegten Fragebogen interviewt. Die Gruppen zeigten vor der Behandlung keine Unterschiede in der subjektiven Schlafqualität. Die Ergebnisse am Ende der Studie zeigten eine verbesserte Schlafqualität bei der Gruppe, die eine Massage erhalten hatte, im Gegensatz zu der Gruppe, die keine Massage erhalten hatte und deren Werte unverändert blieben. Die Studie ist methodisch und statistisch zudem gut nachvollziehbar, allerdings ist die Ergebnisdarstellung ungenau und nicht interpretierbar. Zudem hat die Massagegruppe insgesamt mehr Aufmerksamkeit, Zuwendung und allgemeine Berührung erhalten als die Kontrollgruppe, die zur Standardtherapie nichts zusätzlich bekommen hat. Die Effekte könnten daher auch ein Placeboeffekt sein.										
Kinkead (2017): Massage therapy decreases cancer-related fatigue: results from a	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert Verblindung bezüglich Datenerhebung	Brustkrebs (Stadium 0-III) 3 Monate – 4 Jahre nach Behandlung OP + RTX u./o. CTX,	**Arm A:** N= 20 Schwedische Massage Therapie (SMT) beinhaltet: Effleurage (Muskeln aufwärmen), Petrissage	T0: Baseline vor Intervention T1-5: Nach jeder Behandlung	„Modified Intention-to-Treat-Analyse“ Zu 1.: T0-T6: Interaktion von Behandlungen im Zeitverlauf: Verringerung der Fatigue für Arm A (M=-16.50; SD=6.37) und B	Druckstellen /Blutergüsse (bruising) an Stellen der Venenpunktion (12/39 Personen) Diskomfort	Erika R. Larson, Dedric Carroll, Margaret Sharenko, und James Nettles sind	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Auswahl der Stichprobe (gute Absicherung der Fatigue-Diagnose als Konsequenz der	1b-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
randomized early phase trial. *Cancer.* Ref.ID: 303	3 Arme Eingeschlossen: N = 66 (22 pro Arm) Ausgewertet: N=57 Attrition Arm A: 2, Attrition Arm B: 2 (2x Krankheit; 1x Abbruch wegen Terminproblemen, 1x private Gründe), Attrition Arm C: 5 (1x Aufnahme neue Sportart, 1x freiwilliger Abbruch, 2x nicht mehr erreichbar, 1x Krankheit)	Anhaltende CRF 100% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 54.1 (10.4) Range: 18-72 Komorbidität: Fatigue (nach ICD-10 mit BFI Score > 25) Ausschluss von Schwangerschaft, Drogeneinnahme, anderen psych./psychiatr.	(Knetung des Gewebes und der Muskeln), Tapotement (Klopfen, Klatschen, Schröpfen etc.)), Dauer: 6 Wochen, 1x/Woche, á 45 min, zwischen 12 und 18 Uhr **Arm B:** N= 19 Light Touch, Dauer: 6 Wochen, 1x/Woche, á 45 min, zwischen 12 und 18 Uhr **Arm C:** N= 17 Kontrollarm, Warteliste	T6: 6 Wochen nach Interventionsbeginn **Primäre Endpunkte:** 1. Fatigue mit MFI und PROMIS (Arm A und B: T0, T3, T6; Arm C: T0, T6) 2. Lebensqualität mit Q-LES-Q (Arm A und B: T0, T3, T6; Arm C: T0, T6)	(M=-8.06; SD=6.50) und Erhöhung in Arm C (M=+5.88; SD=6.48) bei MFI-Score (p<0.0001) und PROMIS-Score (Arm A: M= -5.49; SD= 2.53; Arm B: -3.24; SD= 2.57) ausgenommen Arm C (M=-0.06; SD=1.88; p=0.0008); Effektstärke bei MFI/PROMIS: Arm A > Arm B > Arm C (Arm A vs. Arm B: ES=-1.28 [KI: 21.96, 20.60],-0.86 [KI: 21.51, 20.21]; Arm A vs. Arm C: ES=-3.39 [KI: 24.42, 22.37],-2.06 [KI: 22.87, 21.25]; Arm B vs. Arm C: ES=-2.09 [KI: 22.90, 21.28],-1.20 [KI: 21.90, 20.49]) Zu 2.: Verbesserung der Lebensqualität für Arm A (M=+8.11; SD=8.20) und B (M=+1.85; SD=8.37) und	aufgrund von Hyperextension durch das Liegen auf dem Massagetisch (2/39 Personen) Keine Unterschiede zwischen Gruppen; laut Autoren keine ernsthaften Nebenwirkungen berichtet	Angestellte bei *the Atlanta School of Massage*. Mylin A. Torres ist ein Berater und im Beirat für *Blue Earth Diagnostics*. Boadie W. Dunlop erhielt Forschungsunterstützung von Acadia, Assurex,	Krebserkrankung, Ausschluss weiterer Massage(-ähnlicher) Behandlungen und anderer Erkrankungen Kurze Anamnese zu Beginn jeder Erhebung Standardisierte und protokollierte Behandlung in Arm A und B Anweisung zu minimalen Dialogen zwischen Behandler und Patient, gleicher (zertifizierter) Behandler bei Arm A und B Ausführliche Beschreibung der statistischen Analyse	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Drop-out: Arm B: 1x wegen Vergiftung Land: USA Suchzeitraum: Januar 2014 – Februar 2016	Erkrankungen	Massagen wurden durchgeführt von lizensierten Massagetherapeuten von der Atlanta School of Massage	**Sekundäre Endpunkte:** 3. Patientenmeinung zu Vertrauenswürdigkeit und Erwartung von Behandlungen mit CEQ	Verschlechterung in Arm C (M=-5.78; SD=8.24; p=0.0019); Effektstärke: Arm A > Arm B > Arm C (Arm A vs. Arm B: ES=0.74 [KI: 0.10, 1.38]; Arm A vs. Arm C: ES= 1.64 [KI: 0.89, 2.40]; Arm B vs. Arm C: ES= 0.89 [KI: 0.21, 1.57] Zu 3.: keine Zusammenhänge zu Veränderungen in Endpunkten 1 und 2 **Zusammenfassung der Autoren:** „These findings indicate that patients suffering from chronic CRF may receive at least short-term relief on their symptoms from weekly Swedish massage.”		Axsome, Bristol-Myers Squibb, Janssen, GlaxoSmithKline, NIMH, Otsuka, Pfizer, und Takeda waren Berater für Pfizer und Medavante. Jeffrey J. Rakofsky erhielten Forschungsunterstützung von Assurex	Kontrolliert für Erwartungen der Probanden an Intervention **CONTRA:** Keine Placebo-Kontrollgruppe Keine Angabe von Reliabilität der verwendeten Messinstrumente Keine Angaben zu statistischen Auswertungen des CEQ („data available on request“), sodass Kontrollrechnungen nicht nachvollzogen werden können Keine Erklärung, warum Arm C nicht auch zu T3 erhoben wurde	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							und Takeda.	Hohe SD in Baseline Messungen der Variablen	

Kinkead 2017: Die Vergleichsstudie untersucht den Einfluss von Schwedischer Massage auf Fatigue bei Brustkrebspatientinnen. Die Patientinnen erhielten entweder eine Schwedische Massage, eine leichte Berührung (Placebo-Gruppe) oder waren nur Teil der Warteliste (Kontrollgruppe). 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 und der Lebensqualität. Sowohl die Gruppe mit der schwedischen Massage als auch die Gruppe mit leichter Berührung berichteten nach den 6 Wochen von deutlich weniger Fatigue-Beschwerden und zeigte eine höhere Lebensqualität als die Kontrollgruppe. Die Effekte bei der Gruppe mit schwedischer Massage waren höher, als bei der Gruppe mit leichter Berührung. Die Studie zeigt damit, dass eine schwedische Massage Beschwerden der Fatigue zumindest kurzfristig verbessern kann. Die Anwendung einer „modified Intention-To-Treat-Analyse", welche im Gegensatz zur Standardversion mehr Freiheiten und Flexibilität im Umgang mit den Daten zulässt, zusammen mit der hohen Anzahl an Interessenskonflikten mindert die Glaubwürdigkeit der objektiven Analyse und Darstellung der Ergebnisse.

Kutner (2008): Massage Therapy vs. Simple Touch to improve Pain and Mood in Patients with Advanced Cancer: A randomized Trial.	Prospektiv Multizentrisch Nur Verblindung des Interviewers für „nachhaltige" nicht aber „kurzfristige" Endpunkte Randomisiert 2 Arme,	Gemischte Diagnosen (Lunge, Brust, Pankreas, Kolorektal, Prostata), III-IV, moderate Schmerzen (≥4 auf 0-10 Skala) Geschlecht: A 64 % weiblich und B 58% weiblich	**Arm A:** N= 188 Massage (Effleurage (Muskeln aufwärmen), Petrissage (Knetung des Gewebes und der Muskeln) + Bearbeitung bis zu 3 Myofaszial Punkte 0 Lösung von Verspannungen)	T0: Baseline T1: 1 Woche nach Randomisierung T2: 2 Wochen nach Randomisierung T3: ca. 3,5 Wochen nach Randomisierung	Zu 1.signfikante Verbesserung in beiden Armen (Arm A -1.87 Punkte [KI: -2.07, -1.67], Arm B -0.97 Punkte [KI: -1.18, -0.76]), aber bessere Werte in Arm A (MD=0.90; KI: -1.19, -0.61; p<0.001) Zu 2. Signifikante Verbesserung in beiden Armen; Kein Unterschied zwischen den Armen (MD=	Keine Systematische Erhebung mit CTCAE, nur Formulare ausgefüllt, wenn Patient oder Pfleger spontan NW berichtete Mortalitätsraten gleich zwischen	Keine Angaben zu den CoI Diese Studie wurde finanziert durch *National Center for Complementary* und	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Kriterium, keine Massage in letztem Monat gehabt zu haben. Detaillierte Beschreibung der Messinstrumente und des statistischen Vorgehens	1b-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Annals of internal medicine. Ref.ID: 347	Eingeschlossen: N= 380 Ausgewertet (sofortige Endpunkte): 298, A: 151, B: 147 Ausgewertet (nachhaltige Endpunkte): 348, A: 171, B: 177 Attrition: Arm A 37x, Arm B 45x; Keine Behandlung erhalten: Arm A 21x (3x verstorben, 13x ausgeschlossen, 5x andere Gründe) und Arm B 30x (8x verstorben, 16x ausgeschlossen, 6x andere Gründe); keine verwertbaren	Alter (MW [SD []): A 65.2 (14.4) und B 64.2 (14.4) A: 76% und B: 74% erhielten schon mal professionelle Massage Vorwiegend Hospizpatienten.	6x 30 Minuten, Dauer 2 Wochen **Arm B**: N= 192 Simple Touch (Auflegen der Hände für je 3 Minuten auf verschiedene Körperregionen) 6x 30 Minuten, Dauer 2 Wochen; mit Aussicht auf Massage nach Studienende Massage durchgeführt von lizensierten Masseuren, mit mindestens 6 Monaten Erfahrung mit Krebspatienten im fortgeschrittenen	**Prim. Endpunkte** 1. sofortige Schmerzveränderung (MPAC, 0-10 Skala) vor/nach jeder Sitzung 2. nachhaltige Schmerzveränderung (BPI, 0-10 Skala) zu T0, T1, T2, T3 **Sekund. Endpunkte** 3. sofortige Stimmungsänderung (MPAC, 0-10 Skala)	0.07; KI: -0.23, 0.37) Zu 3. Signifikante Verbesserung in beiden Armen (Arm A 1.58 Punkte [KI: 1.40, 1.76 = klinisch relevant], Arm B 0.97 Punkte [KI: 0.78, 1.16]), aber bessere Werte in Arm A (MD=0.61; p<0.001) Zu 4. Beide Arme bessere Werte, aber kein Unterschied zwischen den Armen Zu 5. Signifikante Verbesserung in beiden Armen, Kein Unterschied zwischen den Armen (MQOL Overall 0.08 [KI: -0.37, 0.53]) Zu 6. Signifikante Verbesserung in beiden Armen, Kein Unterschied	Armen (26 [13.8%] A vs. 33 [17.2%] B; p=0.40) Serious adverse Event: 2x A (1x respiratorische Infektion, 1x gastrointernale Blutung) und 6x B (1x Fraktur, 3x Schmerzkontroll-probleme, 1x Anfall, 1x kongestives Herzversagen) Laut Autoren nicht von der Behandlung verursacht.	*Alternative Medicine Mendel/Asarch Lung Cancer Family Foundation Grants Program*, *Paul Beeson Physician Faculty Scholars in Aging Research Award* und Robert Wood Johnson *Generalist Physician Faculty Scholars Program*.	Kontrolle für multiples Testen Einbezug von Kovariaten in Analyse Poweranalyse Angabe von Konfidenzintervallen Unterscheidung zwischen klinisch und statistisch relevanten Ergebnissen bzw. Veränderungen **CONTRA:** Kein Kontrollarm Keine Durchführung des Simple Touch durch ausgebildete Personen Fragebögen alle per face-to-face Interview ausgefüllt → Verzerrungen möglich	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Daten: Arm A 17x (2x verstorben, 11x ausgeschlossen, 3x andere Gründe) und Arm B 15x (4x verstorben, 7x ausgeschlossen, 4x andere Gründe) + 1x Datenpaket verloren gegangen Kein Unterschied zwischen Gruppe welche eingeschlossen und jener die randomisiert wurden auf demographischen Variablen. Rekrutiert aber nicht		Stadium oder Hospizpatienten + mindestens 500h Programm in Massage Kontrolle durchgeführt von Personen ohne Vorerfahrung in Körper- oder Energiearbeit	vor/nach jeder Sitzung 4. sofortige 60-Sekunden Herzfrequenzrate und Respirationsrate vor/nach jeder Sitzung 5. nachhaltige Quality of Life (MQOL, 0-10 Skala) zu T0, T1, T2, T3 6. nachhaltige physischer und emotionaler	zwischen den Armen (MSAS Global Distress Index -0.002 [KI: -0.12, 0.12]) Zu 7. Kein Unterschied zwischen den Armen (parenteral morphine equivalents MD= -0.1 (KI: -0.25, 0.05) **Zusammenfassung der Autoren:** "This multisite randomized clinical trial, which was conducted primarily in hospice, suggests that massage may be more effective than simple touch in decreasing pain and improving mood immediately following treatment sessions. Sustained benefits of massage in this population		Keine der Finanzierungen spielte eine Rolle bei der Konzeptualisierung, Design, Implementierung, Analyse, Interpretation oder der Manuskript Vorbereitung.	Es kann nicht von der beschriebenen einfachen Verblindung ausgegangen werden, da die Befrager für die Kurzzeiteffekte nicht verblindet waren und auch die ausführenden Massagetherapeuten nicht verblindet waren. Keine Angabe von ES, wenig p-Werte	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	randomisiert hatten höhere Wsk für Metastasen im Gehirn (21% vs. 12%, p=0.01) und hatten weniger starke Schmerzen in den letzten 24 Stunden und der letzten Woche (5.3 vs. 6.5, p=0.1 und 6.2 vs. 7.7, p=0.002, 0 – 10 Skala) Kein Unterschied zwischen Gruppe welche randomisiert und jener die randomisiert wurden, aber keine			Symptom Distress (MSAS, 0-4 Skala) zu T0, T1, T2, T3 7. nachhaltige Medikamentennutzung (Analgetika) zu T0, T1, T2, T3	are less evident.“				

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Behandlung erhalten haben auf demographischen Variablen. Randomisiert zu Arm A aber keine Behandlung hatten stärkere Schmerzen in den letzten 24 Stunden vor der Rekrutierung im Vergleich zu denen, die mindestens 1x Behandlung erhalten haben (7.5 vs. 6.5, p=0.01). Jene, welche in Arm A randomisiert wurden und keine verwertbaren Daten gaben,								

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	hatten eine kürzere Zeit seit der Diagnose als jene mit verwertbaren Daten (1.2 vs. 2.7 Jahre, p=0.01). Land: Amerika, Zeitraum: November 2003 – Oktober 2006								

Kutner (2008): Diese über 300 Probanden-starke Studie, untersuchte den Einfluss von Massage und Simple Touch (Auflegen der Hände für je 3 Minuten auf bestimmte Körperregionen) bei größtenteils Hospizpatienten aus Schmerz, Lebensqualität, Stimmung, Stress, Medikamentennutzung und allgemeine vitale Funktionen. Die Probanden wurden zufällig in 2 Gruppen eingeteilt und erhielten über 2 Wochen entweder mindestens 6-mal eine 30-minütige Massage oder eine 30-minütige Simple Touch Behandlung. Es wurde sowohl die sofortige Schmerzlinderung nach jeder Sitzung, als auch die längerfristige Schmerzlinderung nach der Intervention gemessen. Die Ergebnisse zeigen sofortige eine Verbesserung der Schmerzen und der Stimmung in beiden Gruppen, wobei die Schmerzlinderung und die Stimmungsverbesserung in der Massagegruppe höher waren als in der Simple-Touch-Gruppe. Längerfristig zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen und auch keine Effekte für die anderen erhobenen Endpunkte. Die Studie ist methodisch und statistisch nachvollziehbar dargestellt und werdet die Daten korrekt und mit Rücksichtnahme auf Verzerrungen aus. Die Stichprobe ist angemessen groß und die Autoren gehen kritisch mit ihren Ergebnissen um. Insgesamt sind die Effekte klein, nur kurzfristig und nur die Veränderung für Schmerz ist auch außerhalb der Statistischen Betrachtung relevant. Da es nur eine aktive Kontrollgruppe gibt, wo die Probanden genauso viel Aufmerksamkeit und Berührung erhalten haben, wie die Probanden in der Massagegruppe, kann der alleinige Effekt von Massage nicht abgeschätzt werden.

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Lai (2011): Effectiveness of aroma massage on advanced cancer patients with constipation: A pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* Ref.ID: 304	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert Offen 3 Arme Eingeschlossen: N = 45 (N = 15 pro Arm) Ausgewertet: N = 32 (Attrition Arm A: 2; Arm B: 4; Arm C: 7; 1x wegen Verlegung, 8x erhöhte Einnahme von Laxativa (davon 5 aus Arm C), 2x Entlassung (Arm C, 2x neue Symptome Arm B)	Fortgeschrittenes Stadium, gemischte Diagnose (Lungenkrebs: 18; Nasopharynxkarzinom: 5; Brustkrebs: 2; Endometriumkarzinom: 1; Prostatakrebs: 1; Bauchspeicheldrüsenkrebs: 1; unbekannt: 4) Karnofsky Sore ≥ 40 Verstopfung für mind. 3	**Arm A:** N=13 Aromamassage Dauer: 1x tägl. 15-20min für 5 aufeinanderfolgende Tage **Arm B:** N=11 Einfache Massage Dauer: 1x täglich 15-20min für 5 aufeinanderfolgende Tage **Arm C:** N=8 Kontrollarm Durchgeführt vom Autor (in Aromatherapie geschult) + 4	T0: Tag 1 T1: Tag 5 **Primäre Endpunkte**: 1. Konstipation mit CAS 2. Lebensqualität (MQOL-HK) **Sekundärer Endpunkt:** 3. Stuhlgang Frequenz	Zu 1.: verringerte Beschwerden von T0 zu T1 in Arm A: MD- 4.16 (p=0.002); keine Veränderung in Arm B: MD=-2.64 (p=0.718) und C: MD=1 (p=0.348) Zu 2.: verbesserte Lebensqualität in Arm A (MD= 1.08; p=0.028), kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (p = 0.887) insgesamt, aber Gruppenunterschied für Skala „physische Domäne“ (p<0.01): Arm A > Arm B; MD= 5.951 (+/-1.770); p= 0.014 und A > C (MD =6.240 [+/-1.746]; p=0.001) und „Unterstützung“ (p<0.05): Arm B > C (MD= -4.558 [+/-1.821]; p= 0.018)	Laut Autoren: Öle ohne bekannte Nebenwirkungen verwendet	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Akquirierung der Pat. Mit „medical officer“ für Absicherung der Eignung z-Standardisierung für statistische Berechnungen Erfassung der Komorbidität **CONTRA:** Autor führt selbst Massagen durch Keine Angabe von SD Geringe Stichprobengröße besonderes hinsichtlich Gruppenvergleich (N=45, ausgewertet 32, keine Intention-to-Treat Analyse) Keine statistische Kontrolle von Medikamenteneinnahme	2b-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Land: Hong Kong (China) Zeitraum: kA	Tage zum Zeitpunkt der Rekrutierung CAS ≥ 1 Voraussichtlich 1 Woche Krankenhaus aufenthalt 25% weiblich Alter: Range: 37-82 Komorbidität: Kurzatmigkeit bei 50% (S.40) / 50.1% (S.41), lokale Schmerzen bei 34.4%, Schwäche in	Schwestern (vom Autor in basic abdominal massage geschult), Durchführung nach Protokoll.		Zu 3.: Durchschnitt über 5 Tage in Arm A: 3.69; Arm B: 1.73; Arm C: 0.63; signifikante Unterschiede zw. Gruppen (Arm A vs. B: $p<0.01$; Arm A vs. C: $p<0.01$; Arm B vs. C: $p<0.05$) **Zusammenfassung der Autoren:** "In summary, these findings indicate that aroma massage group had better outcomes than the plain massage group, and the plain massage group had better outcomes than the control group in this study."			Hoher Drop-out bei Kontrollgruppe (entlassen oder erhöhter Konsum von Laxative) Unübersichtliche Datendarstellung mit Versteifung auf Ergebnissen unabhängig vom eigentlich untersuchten Thema Keine Baseline oder Vergleichswert für Stuhlgang Frequenz Hohe Komorbidität von Kurzatmigkeit, 56.3% hatten Diagnose Lungenkrebs – konfundiert Keine Angabe zur aktuellen Behandlung der Patienten oder ob OP; CTX, RTX erhalten haben,	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		unteren Gliedmaßen bei 18.7%)						warum Krankenhausaufenthalt? Im Abstract wird ein signifikanter Gruppenunterschied für Endpunkt 1 beschrieben, welcher nicht in den Resultaten auftaucht bzw. statistisch belegt wird Keine Gruppenvergleiche für Endpunkt 1, deshalb kann keine verwertbare Aussage zur Wirksamkeit der (Aroma-)Massage getroffen werden	
Lai 2011: Die Studie vergleicht die Wirkung von Aromamassage, einfacher Massage und keiner Massage auf Verstopfung bei Patienten im fortgeschrittenen Krebsstadium. Die Aroma- und einfache Massage fanden über 5 aufeinanderfolgende Tage, täglich für jeweils 15-20min statt. Nach 5 Tagen berichteten Patienten mit Aromamassage von einem erhöhten Stuhlgang, weniger Verstopfung und einer höheren Lebensqualität als Personen in den beiden anderen Gruppen. Die Gruppe mit der normalen Massage berichtete von erhöhtem Stuhlgang, weniger Verstopfung und einer höheren Lebensqualität als die Kontrollgruppe ohne Massage. Aufgrund der sehr geringen Stichprobe lassen sich die Ergebnisse jedoch nur bedingt interpretieren. Bei einer höheren Stichprobe könnte die normale Massage möglicherweise ebenso gute Resultate erzielen, wie die Aromamassage.									
Listing (2010): The	Prospektiv Monozentrisch	Brustkrebs (Stadium I-III)	**Arm A:** N=17 Klassische	T1: Woche 1, Baseline	Zu 1.: keine signifikanten Unterschiede zwischen	Erhöhter Blutdruck (1)	Keine Angaben zu CoI,	**PRO:** Ethikvotum vorhanden	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
efficacy of classical massage on stress perception and cortisol following primary treatment of breast cancer. *Archives of women's mental health.* Ref.ID: 305	Randomisiert Offen 2 Arme Eingeschlossen: N = 34 Ausgewertet: N = 34 Effizienzanalyse: N=29 (Arm A:16, Arm B:13) Drop-Out: Arm A: 1;B: 4, da nicht zu Terminen erschienen Land: Deutschland Suchzeitraum: Juni-September 2006 „This present study was an	Erstdiagnose innerhalb der letzten 4 Jahre und mindestens 3 Monate nach erster Behandlung 100% weiblich Alter: Mittelwert (SD)=59.7 (11.6) Range: 36-82 Post-OP + CTX u./o. RTX	Massage mit Schwedischen Techniken, Dauer: 30min. 2x Woche für insg. 5 Wochen **Arm B:** N=17 Kontrollarm, Routine health care und Aussicht auf PMR nach Studienende Massagen durchgeführt von einer lizensierten, geschulten Therapeutin.	T2: Woche 5, nach Intervention T3: Woche 11, nach Intervention **Primäre Endpunkte**: 1. Stresswahrnehmung mit PSQ (N=34) erhoben zu T1, T2 und T3 2. Stimmung mit BSF (N=26, Arm A: 14, Arm B: 12)	Gruppen (ANCOVA); nur signifikante Verringerung bei Skalen Sorge (T1-T3: MD= −0.92; 95%KI: −8.42, -6.58; p=0.003), Anspannung (T1-T2: MD= −6.07; KI: −15.19, - 3.06; p=0.001) und Anforderungen (T1-T3: MD= −2.73; KI: −10.36, -4.91; p=0.048) des PSQ in Arm A über verschiedene Messzeitpunkte (nicht in Arm B) Zu 2.: Nur 2 von 6 Skalen wurden in Gruppenvergleich zu T2 signifikant (zornig ES=0.82, ängstlich/depressiv ES=0.90) mit geringeren Werten für Arm A; zu T3 wurde nur 1 Skala (Müdigkeit)	Rückenschmerzen im oberen Bereich – gelöst in folgender Sitzung (1)	Laut Autoren ohne externe Finanzierung durchgeführt.	Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Gründliche Voruntersuchung der Probanden Detailliertes Massageprotokoll vorhanden Nachvollziehbare statistische Analysen Einbeziehung der Baseline-Werte als Kovariate in ANCOVA Nutzung validierter Fragebögen Vergleich der Baselines der Drop-Outs mit verbliebenen Teilnehmern übersichtliche Angabe der Drop-Outs und einbezogener Probandenanzahl in Analysen	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	important part of the larger randomized controlled trial (Listing et al. (2009) Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer." Psychooncology 18(12):1290–1299). Erhobene Endpunkte vorliegender Studie, sind sekundäre Endpunkte der Listing Studie 2009			erhoben zu T1, T2 und T3 3. Endokrine Messungen (Kortisol, Serotonin) mit Blutprobe (N=34) erhoben zu T1, T2 und T3	signifikant (ES=0.79), mit geringeren Werten in Arm A Zu 3.: keine Unterschiede zwischen Gruppen bei Serotonin; keine Unterschiede zwischen Gruppen in Kortisol, aber signifikante Verringerung von Kortisol innerhalb von Arm A von T1 zu T2 (p=0.03) mit nichtsignifikanter Erhöhung zu T3 **Zusammenfassung der Autoren:** „Our study suggests that massage therapy may lead to a short-term reduction of stress perception and cortisol levels."			Detaillierte Beschreibung des Studienablaufs **CONTRA:** Keine Intention-to-Treat-Analyse Keine Placebo-Kontrollgruppe Geringe Stichprobengröße, insbesondere für Gruppenvergleich unterschiedliche Probandenanzahl in Analyse der Endpunkte	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Listing 2010: Die Studie vergleicht die Wirkung von Massage auf Stresswahrnehmung, Stimmung, Kortisol- und Serotoninlevel bei Brustkrebspatientinnen. Die Patientinnen wurden zufällig 2 Gruppen zugeteilt. Die Massagegruppe erhielt über 5 Wochen hinweg 2x pro Woche 30min Massage mit schwedischen Techniken. Die Kontrollgruppe erhielt keine zusätzliche Massage zur Standardtherapie. Die Studie fand keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Stresswahrnehmung und des Serotonin-Spiegels. Bezüglich der Stimmung war die Massagegruppe nach 5 Wochen Massage weniger ärgerlich und ängstlich gestimmt als die Kontrollgruppe. Der Kortisol-Spiegel nahm in der Massagegruppe zwar über die Zeit ab, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Da die Massagegruppe insgesamt mehr Aufmerksamkeit, Zuwendung und allgemeine Berührung erhalten als die Kontrollgruppe, können die Effekte auch ein Placeboeffekt sein. Insgesamt finden sich nur wenige Effekte, die meist gering ausfallen und wegen der kleinen Stichprobe nicht sicher interpretiert werden können.									
Mehling (2007): Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. Journal of pain and symptom	Prospektiv Monozentrisch Offen randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N=138 Ausgewertet: N= 138 USA, Zeitraum: 3 Tage Erhebung, sonst k.A.	Post-Op (Brust-, Darm-, Leber-, Ovarial-, Gebärmutterkörper/hals-, Blasen-, Kopf-Hals-, Prostata-, Nieren-, Hodenkrebs, Krebs der Harnwege) Geschlecht: Arm A: 52%, Arm B: 44% weiblich	**Arm A:** N= 93 „PIMS = preoperative integrative medicine service“ = Schwedische Massage und Akupressur Fußmassage, Dauer: 10-30min (abhängig von Patient; M= 20 min. [SD-/+3]) + Akupunktur (abh. von Symptomen) mit durchschn. 10 Nadeln nach	T0= Prä-OP (Baseline demografische und medizinische Angaben), T1= Post-OP Tag 1(Baseline klinische Variablen) T2=Post-OP Tag 2 T3: Post-OP Tag 3 Alle Befragungen wurden	Intention-to-Treat-Analyse Zu 1.: T1: keine Gruppenunterschiede für klinische Baseline werte; T1-T3: signifikante Verringerung der Schmerzen in Arm A (MD= -1.4; SD= 2.2) verglichen mit Arm B MD= -0.6; SD= 2.3; p= 0.04; ES=0.36) für alle Patienten als auch signifikanter Unterschied für Patienten mit höherer Baseline-Schmerzsymptomatik (ES=0.65) + signifikanter	Keine Angaben zu NW/WW Keine systematische Erfassung	Finanziert durch Mount Zion Health Fund, San Francisco, California	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Intention-to-Treat-Analyse Baseline-Werte als Kovariate in Analysen und Baselinewerte untereinander verglichen Ausgebildete Masseure mit Erfahrung bei Krebserkrankten Kontrolle für Deckeneffekte und Einfluss der Charakteristika der Probanden und	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
management. Ref.ID: 577		Alter (Mittelwert [SD]): Arm A: 55.9 (1.9), Arm B: 59.2 (1.7)	TCM und individuell gesetzt je nach Beschwerden für 20min zu T1 und T2 **Arm B**: N= 45 „Usual Care“ + 30min Massage Angebot nach T3 Akupunktur und Massage von erfahrenen und lizensierten Therapeuten durchgeführt	innerhalb von 3h nach Massage durchgeführt **Prim. Endpunkte** 1. Schmerzen durch NRS in Arm A und B und innerhalb von Arm A nach OP-Art zu T1, T2, T3 **Sekund. Endpunkte** 2. Übelkeit mit NRS zu T1, T2, T3 (N=	Gruppenunterschied zwischen Schmerz-kurven über Zeitpunkte hinweg (p=0.038); getrennt nach OP-Art wurde für Prostata- und Hoden-OP signifikante Verringerung der Schmerzen festgestellt (höchste Effektstärke für abdominale/Hoden/Prostata-Op: ES=0.97 und 0.98; N=21 und N=14) Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Zu 4. Depression: Arm A zeigte Verbesserung gegenüber Arm B (p=0.003)			Symptomatik in jede Analyse **CONTRA:** Ungleiche Aufteilung der Gruppen (2:1 Randomisierung) keine Placebo-Kontrollgruppe T0: Arm A mehr Probanden höhere Ausbildung und höhere Depressionswerte im Vergleich zu Arm B (keine Angabe zu Signifikanz) keine Angabe zu Verblindung zu kleine Stichprobe für Berechnung der Gruppeneffekte nach OP-Art/ Symptomen/ Medikamenteneinnahme	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				3. Anzahl Erbrechen (Selbstbericht der letzten 24h) 4. Ängstlichkeit/ Anspannung und depressive Stimmung mit POMS-SF 5. Kosten der Gesundheitsversorgung und der Medikation	Zu 5. Keine Unterschiede zw. Arm A und B für Gesamtkosten (p= 0.66) nur für Schlafmittel und Medikamente gegen Angst (p=0.02) **Zusammenfassung der Autoren:** "Providing massage and acupuncture in addition to usual care resulted in decreased pain and depressive mood among postoperative cancer patients when compared with usual care alone."			Kein separate Analysen für Massage vs. Akupunktur oder Einbezug einer Kontrollgruppe mit nur einer Maßnahme Sehr kurzes Zeitintervall nach OP Keine Angabe der Gründe für Ausbleiben der Intervention (Massage oder Akupunktur) bei manchen Probanden in Arm A Keine Angabe der Mittelwerte/SD für alle Probanden-charakteristika Zeit zwischen Intervention und Befragung teilweise hoch – Korrelation zwischen vergangener Zeit und Akupunktur Unklarer Zeitablauf – wurden die klinischen	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Baselinewerte nach OP erhoben? Probanden hatten wenig Symptome vor Intervention – dadurch wenig Raum für Veränderungen bzw. Verbesserung Unübersichtliche Darstellung der Ergebnisse in Text und Grafiken/Tabellen, sehr viele Analysen durchgeführt um Effekt zu finden, mit immer kleineren Stichproben Unklarer Drop-Out in Erhebung des NRS	

Mehling 2007: Die Studie untersucht den Einfluss von Massage und Akupunktur auf Schmerzwahrnehmung bei Krebspatienten nach einer Tumoroperation. 138 Patienten unterschiedlicher Krebserkrankungen wurden 2 Gruppen zugewiesen, wovon eine als Kontrollgruppe diente und die andere Gruppe am Tag 1-3 nach der Operation eine Massage und je nach Symptomen auch eine Akupunktur erhielt. Die Gruppen unterschieden sich nur für die Messung am 3. Tag nach der Operation in ihrer Schmerzwahrnehmung dahingehend, dass die Gruppe mit Massage weniger Schmerzen empfand. Der gemessene Effekt war klein bis moderat. Die beiden Gruppen waren unterschiedlich groß, eine Placebo-Kontrollgruppe gab es nicht. Außerdem wurde nicht unterschieden zwischen Effekten der Massage und der Akupunktur, sodass nicht klar gesagt werden kann, welche

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Behandlung (oder beide) wie gewirkt hat. Die Ergebnisse der Studie sind daher kein eindeutiger Beleg für die positive Wirksamkeit von Massage auf Schmerzempfinden nach Krebsoperationen.									
Mustian (2011): Polarity Therapy for Cancer-Related Fatigue in Patients With Breast Cancer Receiving Radiation Therapy: A Randomized Controlled Pilot Study. *Integrativ*	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert Offen 3 Arme Eingeschlossen: N = 45 Ausgewertet: N = 43 Attrition: N=2 (freiwillig zurückgezogen, weil nicht genug Zeit) Drop-out: N=3 (1x keine Daten für T2 und T3, 1x kein Fatigue Tagebuch, 1x partiell	Mammakarzinom (Stadium 0-III) Post-OP (N= 35), Post CTX (N=28) + RTX (mind. 8 Behandlungen vor Studie + mind. 18 weitere) aktuell keine CTX 100% weiblich Alter: Mittelwert =52.9 Range: 34-	**Arm A:** N=13; Standard Care + Polarity Therapy Dauer: 3 Wochen, 1x/Woche á 75min. (Montag oder Dienstag) **Arm B:** N=15 Standard Care + modifizierte (Schwedische) Massage Dauer: 3 Wochen, 1x/Woche á 75min. (Mo oder Di) **Arm C:**	T0: Baseline, vor erster Intervention T1: nach Woche 1 T2: nach Woche 2 T3: nach Woche 3 **Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue mit BFI (1x pro Woche, Freitag) + Fatigue-Tagebuch (täglich) **Andere:** 2.	Zu 1.: mit BFI keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen u./o. Zeitpunkten, Tagebuch: ANOVA mit Messwiederholung: signifikante Reduzierung der CRF in Arm A im Vergleich zu B (p=0.04), ANCOVA: gemittelt über gesamte Interventionsdauer nichtsignifikante Verbesserung der Fatigue in Arm A gegenüber anderen Armen (p=0.08; Arm A vs. Arm B ES=0.96; Arm A vs. Arm C ES=0.80)	Keine Angaben zu NW Keine systematische Erfassung	Laut Angabe keine CoI The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research and/or authorship of this article: This study was supporte	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich demographischer Variablen. Placebo-Kontroll-Gruppe Detaillierte Beschreibung der Massagetechnik Baseline-Unterschiede als Kontrollvariable in Analysen einbezogen Nachvollziehbare statistische Analysen, Kritische Betrachtung des eigenen Vorgehens und den Ergebnissen: „Despite the positive	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
e cancer therapies. Ref.ID: 527	Tagebuchdaten) Land: USA Zeitraum: 4 Wochen Suchzeitraum: kA	84 (Seite 6), 24-84 (Seite 16, Table 1) Mindestens Score 2 (von 11) in Screening Interview für Fatigue	N=15, standard care, Kontrollarm mit Angebot nach Studie 2 Massagen zu erhalten Interventionen in Arm A und B durchgeführt von erfahrenen und registrierten Praktikern.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1x pro Woche, Freitag) (FACIT-F)	Zu 2.: kein signifikanter Unterschied zwischen Armen u./.o. Zeitpunkten **Zusammenfassung der Autoren:** „The present study supports previous experimental research showing that PT, a noninvasive and gentle energy therapy, may be effective in controlling CRF.“		d by NCCAM Grant 5R21AT 2531 and NCI Grants 1K07CA 120025 and K07CA 132916. Clinical Trials.gov identifier: NCT002 88795.	findings from our initial study […], and the findings of small to larger effect sizes, depending on the measure, for PT in reducing CRF in the present study, we do not believe the accumulated evidence is strong enough to recommend its use to treat CRF other than in a research setting.” Masseure mit Erfahrung bei Krebspatienten Gründliche statistische Kontrolle der Analysen und Anwendung von Korrekturen (Bayesian Analyse als Kontrolle für kleine Stichprobenzahl und hohe SD) Intention zu minimalen Dialogen zwischen Behandler und Patient	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								CONTRA: Kleine Stichprobe Zu T0: höhere Fatigue-Werte in Arm A (M=3.7; SD=2.3) und Arm B (M=3.0; SD=1.7) als Arm C (M=1.8; SD=1.4; p=0.03) im BFI als auch im Daily Diary (p=0.003) Uneinheitliche Angaben in Tabellen und Text Verzerrungen auf subjektive Endpunkte möglich, da Probanden über Ziel der Studie aufgeklärt wurden („Participants were told that this was a study examining the efficacy of Polarity and massage for improving fatigue.“)	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Keine Intention-to-Treat-Analyse, Drop-out unzureichend beschrieben Keine Standardisierung der eingenommenen Medikamente der Probanden Keine Kontrolle über weitere KAM der Patienten	
Mustian 2011: Die Studie untersucht den Einfluss von Massage auf Fatigue bei Brustkrebspatientinnen unter Strahlentherapie. Die Patientinnen wurden zufällig einer von 3 Gruppen zugeteilt: Eine Gruppe mit einer „Polarity Therapy“, eine Gruppe mit einer schwedischen Massage und einer Kontrollgruppe ohne Massage. Alle Gruppen erhielten auch weiterhin die reguläre, schulmedizinische Behandlung. Fatigue wurde auf 2 Arten erhoben: mit einem Fragebogen, der zu 4 Zeitpunkten ausgefüllt wurde, und mit einem Tagebuch, das täglich über 4 Wochen geführt wurde. Lediglich für die Werte aus dem Tagebuch ergab die Studie, dass Patientinnen mit „Polarity Therapy“ den beiden anderen Gruppen überlegen waren und weniger an Fatigue litten. Die Effekte waren jedoch klein bis moderat und wurden ohne Einbezug der zwischen den Gruppen verschiedenen Ausgangswerte der Fatigue berechnet. Mit Einbezug dieser Werte, werden die Effekte nicht mehr signifikant. Andere Messungen ergaben keine Unterschiede zwischen den Gruppen oder Verbesserungen über die Zeit. Die Studie empfiehlt nicht zur Anwendung der „Polarity Therapy“ außerhalb klinischer Studien. Die Ergebnisse müssen erst noch in größeren Stichproben abgesichert und verfestigt werden.									
Ovayolu (2014): The	Prospektiv	Mammakarzinom I-III	**Arm A:** N=70 Aromamassage	T0: Baseline vor	Zu 1.: signifikante Verbesserung in Arm A-C für Subdomänen:	Keine Angabe zu NW.	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
effect of aromatherapy and massage administered in different ways to women with breast cancer on their symptoms and quality of life. *International Journal of Nursing Practice.* Ref.ID: 309	Monozentrisch Randomisiert Offen 4 Arme Eingeschlossen: N = 280 Ausgewertet: N = 280 Land: Türkei, Suchzeitraum: Februar 2009 - April 2010	Post-OP allein/u./o. CTX allein/u./o. RTX 100% weiblich Alter: Range: Angabe in Kategorien von 20 bis </= 50, Median: Alter ≥ 40, Dauer der Krankheit < 2 Jahre Komorbidität Angabe „Ja“ (Arm A: 22% [31.4], B: 21% [30.0], C: 25%	Dauer: 1 Monat, 3x/ Woche á 35min **Arm B:** N=70 Einfache Massage mit Olivenöl, Dauer: 1 Monat, 3x/ Woche á 35min **Arm C:** N=70 Aromatherapie (Ölmischung riechen) Dauer: 1 Monat, 3x/ Woche á 5min **Arm D:** N=70 Kontrollarm	Intervention T1: 6 Wochen nach Intervention T2: 10 Wochen nach Intervention **Prim. Endpunkte:** 1. Lebens-qualität mit QLS 2. Symptome durch Krebserkrankung mit RSCL	allgemeines Befinden, Appetit, Sexualfunktion ($p < 0.001$), phys. Symptome/ Aktivität, medizinische Interaktionen und allgemeine Lebensqualität ($p<0.05$) im Vergleich zu Arm D; keine signifikanten Unterschiede in Schlaf, Wahrnehmung, soziale Beziehungen, Arbeitsbelastung Zu 2.: Verbesserung in Arm A-C vs. Verschlechterung in Arm D über alle Zeitpunkte hinweg signifikant ($p<0.001$) **Zusammenfassung der Autoren:** „Consequently, it was determined that aromatherapy with	Keine systematische Erfassung		Gruppen vergleichbar für demographische Variablen. Placebo-Kontrollgruppe Große Stichprobe Hohes Cronbach-alpha der Messinstrumente über Studienzeitraum Detaillierte Beschreibung des Ablaufs **CONTRA:** Keine Berechnung von Effektstärken oder Kontrasten T0: signifikanter Unterschied für „Patient-reported quality of life“ für „moderate“ Obwohl angegeben wird, dass Arm A die größten	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		[35.7], D: 26% [37.1])	Massage durchgeführt von geschulten Personen		fragrance, classic massage and especially aromatherapy massage with aromatic oils increased the total quality of life scale score and subdomain score averages, and decreased the physical and psychological symptoms patients experienced as a result of chemotherapy."			Veränderungen zeigt - kein Gruppenvergleich zwischen den Interventionsgruppen und damit keine statistisch relevante Aussage möglich welche Intervention wirksamer war Keine Aussage zu Drop-out oder Attrition Kein Einbezug der Baselinewerte in Analysen Knappe allgemeine Beschreibung und kurze Datendarlegung mit wenig Ergebnissen im Text Verzerrung bei subjektiven Endpunkten durch Wissen des Ziels der Studie, vor allem durch fehlende Verblindung ("…patients	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								were provided with necessary explanation about the study's objectives […] as well as the intended use of the obtained results.") Unzureichende Erklärung der Tabellen bzw. Ergebnissen in Tabellen Unzureichende Beschreibung der demografischen Angaben und klinischen Baselinewerte, keine eindeutige Angabe zum Alter der Probanden, Keine Angaben welche Komorbiditäten vorlagen	

Ovayolu 2014: Die Studie untersucht den Einfluss von Aromamassage auf Lebensqualität und körperliche und psychische Beschwerden bei Brustkrebspatientinnen. 280 Brustkrebspatientinnen wurden zufällig 4 Gruppen zugeteilt: Gruppe 1 erhielt 1 Monat lang 3x pro Woche (á 35min) eine Aromamassage, Gruppe 2 erhielt 1 Monat lang 3x pro Woche (á 35min) eine normale Massage, Gruppe 3 erhielt 1 Monat lang 3x pro Woche (á 5min) eine Aromatherapie ohne Massage und Gruppe 4 erhielt keine zusätzlichen Behandlungen zur regulären, schulmedizinischen Behandlung. Lebensqualität und Beschwerden wurden durch einen Fragebogen zu 3 Zeitpunkten erfasst. Die Studie kommt zum Schluss, dass alle Interventionen über alle Zeitpunkte hinweg zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Verringerung der Beschwerden geführt haben. Es gibt jedoch

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
keinen Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen. Die Studie kann keine statistisch relevante Aussage machen, ob alle Behandlungen gleich wirken oder einige Behandlungen besser wirken, als andere.									
Post-White (2003): Therapeutic Massage and Healing Touch improve Symptoms in Cancer. *Integrative cancer therapies.* Ref.ID: 568	Prospektiv Cross-Over Multizentrisch Offen Randomisiert 3 Arme EingeschlosseN: 230 Ausgewertet: 164 Attrition 29%: Arm A 15x, Arm B 21x, Arm C 30x; 33x wollten andere Intervention oder Zeitplan hat sich	Brustkrebs (52%), gynäkologischer/ urogenital Krebs (19%), Gastrointestinaler Krebs (11%), hämatologisch maligne Erkrankung (9%), Lungenkrebs (5%), Andere Krebsarten (4%), I-IV + nicht eingestufte (III-IV: 56%), CTX Skala 1-10 mindestens >3 für	**Arm A:** N= 78/63 Therapeutische Massage (MT), Dauer:4 Wochen, wöchentlich 45 Minuten Massage + 4-mal wöchentlich Standard Care/Kontrollbesuche **Arm B**: N=77/56 Healing Touch (HT), Dauer:4 Wochen, wöchentlich 45 Minuten HAT + 4-mal wöchentlich Standard Care/Kontrollbesuche	T0: Baseline/ vor 1. Intervention (1. Sitzung) T1: nach 4 Wochen (4. Sitzung) T2: vor Wechsel in neue Intervention (5. Sitzung) T3: nach weiteren 4 Wochen (8. Sitzung) **Prim. Endpunkte** 1. Vitale Funktionen vor und	Carry-Over Effekt für Ondansetron Nutzung (p=0.031) und Schmerzinterferenz (p<0.0001) Zu 1. Arm A und B reduzierte Respirationsrate (p<0.001), Herzfrequenzrate (p<0.001) und systolischer (p<0.001) und diastolischer Blutdruck (p<0.001) als zur Kontrollperiode; Arm A und B effektiver in Reduzierung der Herzfrequenzrate (p=0.011), systolischem Blutdruck (p<0.01) im Vergleich zu Arm C	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angaben zu den CoI Diese Studie wurde finanziert durch *United Hospital Foundation*, *ALLINA Education and Research*, und der *American Cancer Society Professo*	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Massage nach schwedischen Massage-Protokoll und Healing Touch nach Protokoll Dokumentierung der KAM Nutzung der Probanden bzw. Aufforderung diese während Studie zu unterlassen Hohe Reliabilitätsangaben zu Schmerz und Übelkeitsmessung, sowie Evaluation Poweranalyse	1b-

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	geändert, 30x Behandlungsprotokoll geändert und passten nicht mehr in Studienkriterien, 3x verstorben Vergleich von Diagnose, Zeitpunkt der Diagnose und Zeit der 1. CTX, sowie demographischen Variablen zeigt keine Unterschiede zwischen den Gruppen; aber Trend für Drop-Outs höheres Krebsstadium zu haben (p=0.054) und signifikant höhere Schmerzwerte	Symptomschwere bei Fatigue (90%), Schmerz (71%), Angst (50%), Übelkeit (47%) 86.1% weiblich Alter (MW [SD]): 54.7 (11.2) Auf 10 Punkte Skala >3 biei Übelkeit, Schmerz, oder Müdigkeit Nach 4 Wochen, Wechsel der Intervention	**Arm C:** N= 75/45 Präsenz, Dauer:4 Wochen, wöchentlich 45 Minuten Präsenz + 4-mal wöchentlich Standard Care/Kontrollbesuche Cross-Over zu: Kontrollbedingung mit allen Probanden, wöchentliche Besuche	nach jeder Sitzung 2. aktueller Schmerz mit 1 Item vor und nach jeder Sitzung + Schmerzlevel und Interferenz mit BPI 3. Übelkeit mit 10 Punkt Likert Skala vor und nach jeder Sitzung + Level und Interferenz mit BNI 4. Angst, Stimmung,	Zu 2. Aktueller Schmerz: geringere Werte in Arm A ($p<0.001$) und B ($p<0.011$) im Vergleich zur Kontrollperiode; Arm A und B effektiver in Reduzierung des aktuellen Schmerzes im Vergleich zu Arm C ($p<0.001$); BPI: keine Unterschiede zwischen Armen u./o. Zeitpunkten Zu 3. keine Unterschiede zwischen Armen u./o. Zeitpunkten Zu 4. Keine Interaktionen oder between-treatment Effekte (ANCOVA, GLM); Senkung der Stimmungsschwankungen in allen Gruppen ($p=0.015$); Vergleiche innerhalb Gruppe mit		*rship of Oncology Nursing* (JPW).	Große Stichprobe Prüfung von Carry-Over oder Reihenfolgeeffekten Detaillierte und nachvollziehbare Darstellung der statistischen Vorgehensweise mit angepassten Tests bzw. alpha-Niveau aufgrund multiplen Testens **CONTRA:** Geringe Reliabilität der Zufriedenheitsskala Unübersichtliche Darstellung der Ergebnisse in Textform, ständiger Wechsel zwischen Gruppenvergleichen und Innergruppenvergleichen mit der Kontrollperiode verwirren und wirken undurchsichtig	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	(p=0.044), Stimmungsstörungen (p=0.036) und Fatiguewerte (p=0.003) zu T0 im Vergleich zu Verbliebenen Land: Minnesota, Minneapolis, Zeitraum September 1998 – April 2001	Massagen und HAT durchgeführt von zertifizierten und beglaubigten Praktikern, welche auch noch als Krankenschwestern registriert sind		Fatigue mit POMS **Sekund. Endpunkte** 5. Nutzung von Analgetika und Antiemetika jeden Tag, wöchentlich abgegeben 6. Allgemeine Zufriedenheit mit Intervention (T0, T1, T3) 7. Evaluation der Interventionen (T1, T3)	Kontrollperiode: Arm A verringerte Stimmungsschwankungen (p=0.004) und Angst (p=0.023); Arm B reduzierte Stimmungsschwankungen (p=0.003) und Fatigue (p=0.028) 5. weniger NSAID Nutzung während Massage als in Kontrollperiode (p=0.018), während Interventionsperiode weniger Antiemetika in Arm C (M= 5.1 mg; Range: 0-80 mg) im Vergleich zu Arm A (M= 9.1 mg; Range, 0-58 mg; p=0.007) 6. Kein Unterschied zwischen Intervention und Kontrollperiode (p=0.43)			Keine Effektstärken Erhebung von Entspannung als Gesamtresultat von Vitalen Werten?	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				(8. CAM Nutzung)	7. Arm A und B höhere Bewertung der Intervention als Arm C (p<0.0001) **Zusammenfassung der Autoren:** "This randomized clinical trial design conclusively supported the hypothesis that therapeutic massage and HT were more effective than presence of a caring professional alone or standard care in inducing a relaxed state and reducing short-term pain, mood disturbance, and fatigue in adult patients with cancer undergoing chemotherapy."				

Post-White 2003: Post-White et al. erhoben die Stimmung und Angst von über 200 Probanden. Sie nutzen ein Cross-Over Design und konnten so nicht nur eine Massage-, eine Healing Touch-Gruppe und eine aktive Kontrollgruppe (Anwesenheit einer anderen Person) für 4 Wochen miteinander vergleichen, sondern diese noch mit einer 4-wöchigen

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kontrollperiode (nur Standardbesuche). Hierbei zeigte die Massagegruppe und die Healing Touch Gruppe geringere Stimmungsschwankungen und Angst im Vergleich zur Kontrollperiode. 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. Die Healing Touch Gruppe zeigte zudem eine Senkung der Müdigkeit/ Erschöpfung im Vergleich zur eigenen Kontrollperiode. In beiden Interventionsgruppen zeigten sich bessere Werte für die Herzfrequenzrate und den Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sie fanden nur Kurzzeitige Effekte für die Schmerzlinderung in den Interventionsgruppen, eine geringere Medikamentennutzung in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe und keine Effekte für Übelkeit/ Erbrechen Diese Studie ist groß angelegt und überzeugt mit statistischer Sorgfalt.									
Rauchfuß (2010): Massagetherapie reduziert Schmerzen, Erschöpfung und Stress bei Mammakarzinompatientinnen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.*	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert Offen 2 Arme Eingeschlossen: N = 115 Ausgewertet: N = 86 Attrition total: 29 (16x erfüllten Kriterien nicht, 13x Terminproblem	Mammakarzinom (Stadium DCIS -T2 N2) Abgeschlossene Primär-therapie (OP, CTX, RTX) mindestens 3 Monate zurückliegend, Erstdiagnose in den letzten 4 Jahren 100% weiblich	**Arm A:** N=50 Klassische Massage Dauer: 5 Wochen, 2x/Woche (Verweis auf Listing 2009) **Arm B:** N=36 Kontrollarm, Usual Care (Aussicht auf PMR nach Jakobson nach Studienabschluss)	T1: Baseline, vor Intervention T2: nach 5 Wochen T3: 6 Wochen nach Ende der Intervention **Prim. Endpunkte:** 1. körperlicher,	Zu 1.: T2: körperlich: Verringerung der allgemeinen phys. Beschwerden in Arm A verglichen mit Arm B (MD=3.47 [KI: 0.71,6.22]; p=0.015) und Reduktion der körperlichen Schmerzen signifikant höher in Arm A als in Arm B (MD= 5.78 [KI: 2.58,8.98]; p=0.001) und höhere allgemeine Gesundheitswahrnehmung in Arm A im Vergleich zu B (MD=2.55 [KI: 0:39,4.72]; p=0.02);	Keine Angabe zu NW. Keine systematische Erfassung	Laut Angabe keine CoI.	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Gründliche Voruntersuchung der Probanden Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben und Werte in Analyse einbezogen (ANCOVA) Nachvollziehbare statistische Analysen Transformierung der Fragebogenskalen zur Vergleichbarkeit **CONTRA:**	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 310	e oder private Gründe) Beendeten Interventionszeitraum N= 72 und gesamten Studienzeitraum N=62 Drop-Out: 24 Land: Deutschland Zeitraum: 11 Wochen Suchzeitraum: kA	Alter: Mittelwert (SD): 59 insgesamt; Arm A: 57.6 (10.8), Arm B 61.4 (10.9) Range: kA	Die Applikation der Therapie erfolgte durch ausgebildete Physiotherapeutinnen und eine ausgebildete Masseurin und medizinische Bademeisterin.	psychischer und sozialer Gesundheitszustand mit SF-8 **Sek. Endpunkte:** 2. Erschöpfung mit GBB 3. Stresserleben mit PSQ	T3: weiterhin niedrigere Werte für körperlichen Schmerz in Arm A im Vergleich zu Arm B (MD= 4.24 [KI: 0.88,7.61]; p=0.01) Psych./sozial: keine Unterschiede zw. Arm A und B zu keinem Zeitpunkt Zu 2.: T3: geringere Erschöpfungswerte in Arm A als in Arm B (kA zum Signifikanzwert) Zu 3.: keine signifikanten Unterschiede zw. Arm A und B **Zusammenfassung der Autoren:** „Die klassische Massagetherapie ist			Keine Placebo-Kontrollgruppe Keine Gründe für Drop-Out angegeben Keine Angabe, wie viele Probanden in Analysen der sekundären Endpunkte aufgenommen wurden (mit/ohne Drop-Out?) Unzureichende Beschreibung der Patientencharakteristika Keine genauen Angaben zu Mittelwerten, SD und p-Werten, v.a. bei sekundären Endpunkten Kein konsequenter Bericht von Effektstärken Keine Intention-to-Treat-Analyse	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					eine effektive Methode zur Reduktion von körperlichen Beschwerden, insbesondere Schmerzen, Verbesserung der Stimmung sowie Verringerung der Stresswahrnehmung bei primär erkrankten Mammakarzinompatientinnen in der Nachsorge.“				

Rauchfuß 2010: Die Studie untersucht den Einfluss von Massage auf den Gesundheitszustand (körperlich, psychisch, sozial) insbesondere auf die körperliche Schmerzwahrnehmung, Erschöpfung und Stresserleben bei Brustkrebspatientinnen. Die Patientinnen wurden zufällig einer von 2 Gruppen zugeteilt: Eine Gruppe erhielt zusätzlich zur regulären Behandlung über 5 Wochen 2x pro Woche eine Massage, die andere Gruppe erhielt keine zusätzliche Behandlung (Kontrollgruppe). Die Patientinnen berichteten durch Fragebögen über ihre subjektive Wahrnehmung von Beschwerden, Stress und ihrem Gesundheitszustand. Die Gruppen, die eine Massage erhielt, berichtete kurz nach der Behandlung von einem besseren körperlichen Gesundheitszustand und einer Schmerzreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe. 6 Wochen nach der Intervention war der Unterschied des allgemein besseren Gesundheitszustands nicht mehr vorhanden, während die geminderte Schmerzwahrnehmung anhielt. Für den psychischen und sozialen Gesundheitszustand sowie das subjektive Stresserleben gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die Verbesserung der Erschöpfung wird zwar ein besserer Effekt in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben, allerdings kein statistisches Maß angegeben. Da die Massagegruppe insgesamt mehr Aufmerksamkeit, Zuwendung und allgemeine Berührung erhalten hat als die Kontrollgruppe, können die Effekte auch ein Placeboeffekt sein.

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Rosen (2013): Massage for perioperative Pain and Anxiety in Placement of Vascular Access Devices. *Advances in mind-body medicine.* Ref.ID: 350	Prospektiv Monozentrisch Verblindung hinsichtlich der Datenerhebung Randomisiert 2 Arme (2:1) EingeschlosseN= 60; Ausgewertet= 60 Attrition: Arm A: 7, 4/5x nur Präintervention, (2x wollten Postintervention nicht mehr, 1x unklar, 2x Zeit verlagert außerhalb der Masseurzeiten); Arm B: 6, 5x nur Präintervention, (1x wollte nicht	Neue Diagnose, gemischte Krebsarten Patienten mit geringem Einkommen und Unterversorgung, chirurgische Implantierung eines vaskulären Zugangs (perioperativ; Port), 53.3 % weiblich; Alter (Mittelwert [Range]): 54 (23-84) 18.3% der Patienten	**Arm A:** N= 40 Usual Care + Massage Therapie vor uns nach OP + 1. Tag Post-OP, Dauer 9 Monate, aber Erhebung nur über 2 Tage **Arm B**: N= 20 (Kontrollarm) Usual Care + strukturierte Aufmerksamkeit von Lang et al. (2000), Dauer 9 Monate, aber Erhebung nur über 2 Tage	T0: Baseline vor Intervention T1: nach Intervention, vor OP T2: nach OP, vor Intervention T3: nach OP, nach Intervention T4: 1. Post-OP Tag (über Telefon) **Prim. Endpunkte** 1. Schmerz mit 11 Punkte Likert-Skala 2. Angst mit STAI	Zu 1. Kein Unterschied zwischen Armen Zu 2.: T1: Größere Verringerung der Angst in Arm A (MD= -10.27 vs. -5.21; p=0.0037) **Zusammenfassung der Autoren:** "In summary, conducting a randomized, controlled, pilot trial that compares massage therapy to structured attention for a population of urban, predominantly minority, cancer patients was feasible. Adherence to the treatment assignment was good, and massage therapy was more effective than	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angabe zu CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Berechnung einer Interrater-Reliabilität für Masseur, welche hoch ausfiel Etwaige Berechnung der Stichprobengröße Intention-To-Treat Ansatz **CONTRA:** Stichprobe zu klein (insbesondere in Arm B) Patienten, welche außerhalb der Arbeitszeiten des Masseurs ins Krankenhaus kommen, als Ausschlusskriterium?	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	für Postintervention bleiben, 1x zu viel Schmerz, 1x unklar, 2x Zeit verlagert außerhalb der Masseurzeiten); + 2/3x Arm A und 1x Arm B nur Postintervention, weil zu spät zur OP angekommen Land: Boston, Massachusetts, Zeitraum: Februar 2009 – Juni 2010	nutzten aktuell Massage Ein Masseur für Massage und strukturierte Aufmerksamkeit, Ein Arzt für alle Operationen			structured attention for reducing immediate preoperative anxiety.”			Schmerzmedikation wurde nach Bedarf gegeben – keine Angaben in Studie über Häufigkeit etc. Massage vor und nach OP verschieden Massage mit Akupunkturpunkten, damit keine klassische Massage mehr? Median vs. Mean, keine Angabe von SD Attrition/Drop-Outs unterscheiden sich zwischen Flow-chart und Beschreibung im Text 2:1 Randomisierung Sehr kurzer Erhebungszeitraum	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Kontrollgruppe für Aufmerksamkeit, aber nicht Berührung Kein Einbezug der „aktuellen Massage“ als Einflussfaktor kA zu aktueller Behandlung oder Krebsstadium Probanden und Massagetherapeuten wussten von Zuordnung, deshalb kann nicht von einer einfachen Verblindung ausgegangen werden.	

Rosen (2013): Diese Studie schloss 60 Patienten ein, welche einen operativen Eingriff erhielten, um einen Zugang für Medikation zu erhalten. Die Patienten waren größtenteils ethnische Minderheiten, arbeitslos oder mit wenig Einkommen und öffentlich-finanzierter Krankenversicherung. Die Autoren teilten die Patienten zufällig in die Interventionsgruppe (40 Patienten) oder in die Kontrollgruppe (20). Dies bedeutet die Patienten erhielten vor und nach der OP entweder eine 20-minütige Massage oder unterhielten sich nur mit dem Masseur. Es wurde Angst und Schmerz mit Fragebögen gemessen. Es zeigten sich nur Unterschiede zwischen den Gruppen für reduzierte Angstwerte nach der ersten Intervention (Massage oder Unterhaltung), jedoch noch vor der OP. Patienten, welche eine Massage erhielten hatten hierbei eine höhere Reduktion der Angstwerte als die Kontrollgruppe. Insgesamt dauerte die Studie nur wenige Tage und der Effekt für Angst hält nur bis zur OP an. Die Gruppengröße in der Kontrollgruppe ist klein und die Darstellung der Patienten, welche aus der Studie ausgestiegen sind oder nicht alle Daten geliefert haben ist unzureichend bzw. nicht nachvollziehbar, da sie sich die Aufzählung im Text und die bildliche

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Darstellung unterscheiden. Ansonsten stellen die Autoren sowohl den Ablauf als auch die Ergebnisse übersichtlich dar. Allerdings ist der Effekt klein und für eine besondere Stichprobe in einer besonderen Situation aufgetreten, wodurch dieser schwer auf andere Patienten übertragbar ist.									
Sharp (2010): A randomised, controlled trial of the psychological effects of reflexology in early breast cancer. *European Journal of Cancer.* Ref.ID: 610	Prospektiv Multizentrisch Randomisiert Offen 3 Arme Eingeschlossen: N = 183 Ausgewertet: N = 183 (Drop-out: Arm A: 3; Arm B: 3, Arm C: 11) Land: Großbritannien Zeitraum: 11. Juni 2002 – 15. Februar 2005	Mammakarzinom (Stadium 0-II) Kürzlich Erstdiagnose, Post-OP, RTX, CTX 100% weiblich Alter: Mittelwert (SD)=58.78 (10.31); Range: 32-81	**Arm A:** N=60 Reflextherapie +Usual care + Self-Initiated-Support (SIS) Dauer: 8 Wochen,1x/ Woche á 60min. **Arm B:** N=61 Kopfmassage + Usual Care + SIS Dauer: 8 Wochen,1x/ Woche á 60min. **Arm C:** N=62 Kontrollarm, Usual Care +SIS	T0: Vor Intervention, 6 Wochen nach OP (+/- 1 Woche) T1: 4 Wochen nach Intervention, 18 Wochen nach OP T2: 24 Wochen nach OP **Primäre Endpunkt:** 1. Lebensqualität mit	Zu 1.: T1: TOI: Arm B (M= 73.06; KI: 70.89, 75.23) berichtet von besserer Lebensqualität als Arm C (M= 69.05; KI: 66.90, 71.21; p=0.03); FACT: keine Gruppenunterschiede T2: Arm A (M= 74.82; KI: 72.13,77.55) berichtet von besserer Lebensqualität als Arm C (M= 69.42; KI: 66.75, 72.09; p=0.02) FACT: Höhere Werte für funktionelles Wohlbefinden und Gesamtscore in Arm A (M= 23.17; KI: 22.01, 24.33; M= 118.60; KI: 114.93, 112.26) im Vergleich zu C (M=	Keine Angabe zu NW.	Laut Angabe keine CoI. Forschung unterstützt durch *UK National Health Service, National Cancer Research and Development Programme.*	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Intention-to-Treat-Analyse Baseline-Analyse Nachvollziehbare statistische Analysen mit angemessenen statistischen Korrekturen Sensitivitätsanalysen Ausführliche Massagebeschreibung Kontrolle auf zusätzliche KAM Verfahren und psychische Auffälligkeiten	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Therapeuten geschult nach *Scottish Institute of Reflexology*	TOI, FACT-B zu T1 **Sekundäre Endpunkte:** 2. Entspannung (Subskala) und Stimmungen (Gesamtscore) mit MRS zu T1 und T2 3. Angst u. Depression mit HADS zu T1 und T2 4. Einsatz von CAM mit CMQ	21.04; KI: 19.90, 22.17; M= 111.70; KI: 108.10, 115.30; p=0.03; p=0.03) Zu 2.: T1: Arm A und Arm B (M= 100.94; KI: 91.36, 110.53; M= 100.23; KI: 90.77, 109.69) berichten von höherer Entspannung als Arm C (M=74.02; KI: 64.58, 83.45; p<0.0005; p<0.0005); Im Gesamtscore des MRS: Arm A und B (M= 614.98; KI: 581.90, 648.05; M= 633.36; KI: 600.61, 666.11) besser als Arm C (M= 534.78; KI: 502.20, 567.36; p=0.003; p<0.0005) T2: Arm A (M= 107.30; KI: 97.91, 116.69) signifikant höhere Entspannung als Arm C			Bonferroni-Korrektur **CONTRA:** Kein Bericht von Effektstärken Keine Angaben zu Verblindung Nur etwa ¾ der Probanden in den beiden Interventionsgruppen absolvierten alle 8 Sitzungen Keine Angabe welche KAM Verfahren zusätzlich von Probanden genutzt Keine Angaben über Art der Komorbiditäten Keine Angabe von Drop-Out Gründen Unklare Anwendung von statistischen Analysen,	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				zu T1 und T2	(M= 89.07; KI: 79.82, 98.32; p=0.02) Zu 3.& 4.: kein Unterschied zw. Armen zu keinem Zeitpunkt **Zusammenfassung der Autoren:** „The findings reported here suggest that when compared to SIS, reflexology and massage have statistically significant, and, for reflexology, clinically worthwhile, effects on quality of life following surgery for women with early breast cancer accessing a UK NHS support centre."			wurden T-tests, Chi² Tests oder ANOVAs durchgeführt?	

Sharp 2010: Die Studie untersucht den Einfluss von Reflextherapie auf die Lebensqualität und den Entspannungszustand bzw. die Stimmung bei Brustkrebspatientinnen nach einer Operation. 183 Brustkrebspatientinnen wurden zufällig einer von 3 Gruppen zugeteilt: Eine Gruppe mit einer Reflextherapie und psychologischer Unterstützung (Interventionsgruppe), eine Gruppe mit Massage und psychologischer Unterstützung (Placebo-Kontrolle) und eine Gruppe mit rein psychologischer Unterstützung (Kontrollgruppe).

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Alle Gruppen erhielten weiterhin die reguläre schulmedizinische Behandlung bei Brustkrebs. 18 Wochen nach der Operation berichtetet die Placebo-Kontrollgruppe von einer besseren Lebensqualität als die Kontrollgruppe und beide Interventionsgruppen von einer besseren Stimmung (i.S.v. Entspannung) als die Kontrollgruppe. 24 Wochen nach der Operation berichtete die Reflextherapiegruppe von einer höheren Lebensqualität, einer höheren Entspannung und einem höheren Wohlbefinden als die Kontrollgruppe. Die Studie ist ein Hinweis darauf, dass Reflextherapie die Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen verbessern kann. Kurzfristig ist die Therapie in ihrer Wirkung einer Massage vermutlich gleichzusetzen.									
Smith (2003): Outcomes of Touch Therapies during bone marrow transplant. *Alternative therapies in health and medicine.* Ref.ID: 531	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert offen 3 Arme Eingeschlossen: N = 88 Ausgewertet: N = 77 (Endpunkt 1), 40 (Endpunkt 3) Attrition 27: 11x vor Therapie (Arm A:3, Arm B: 2,	Lymphom (16.6%) Mammakarzinom (55.7%), Andere (23.9%) 75% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 45.95 (10.09) Range: 19-67 Knochenmarktransplantation (75% autolog, 25% allogen)	**Arm A:** N=31 Therapeutic Touch (TT) Dauer: 30min. Jeden 3. Tag von Beginn der CTX (etwa 1 Woche), Transplantation und Anwachsungsphase **Arm B:** N=27 Schwedische Massage (MT) Dauer: 30min.	T0: Baseline T1: Beginn CTX T2: 2 Wochen nach Entlassung **Primäre Endpunkte:** 1. Dauer des Anwachsens des Knochenmarks in Tagen	Zu 1.: kein signifikanter Gruppenunterschied; F=0.08; p=0.42; Mittelwert (SD) Arm A: 14 (6.28), Arm B: 15.5 (8.31), Arm C: 14.9 (6.64) Zu 2.: niedrigere Werte für Kategorie zentrales Nervensystem/ neurologische Komplikationen für Arm B (M=0.94; SD=1.17) im Vergleich zu Arm C (M=1.61; SD=1.00); p=0.031), kein Gruppenunterschied im Gesamtscore (F=0.84; p=0.434), Mittelwert (SD) Arm A: 1.49 (0.48),	"No Evidence suggests that these therapies harm the patients. "	Keine Angabe zu CoI.	**PRO:** Ausbalanciert über Transplantationsart Vergleichbarkeit bezüglich demographischer Variablen gegeben. Abfrage über Erfahrungen mit KAM Angaben der Reliabilität der Fragebögen Einbezug der Medikation als Kovariate (Rechnung einer ANCOVA) nachvollziehbare statistische Analyse und übersichtliche Darstellung der Ergebnisse	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Arm C: 6), 2x vor Randomisierung, 14x (Arm A: 9, Arm B: 1, Arm C: 4) als Therapie begann Gründe für Ausstieg: nicht die gewünschte Gruppe, Krankheitsbedingt, religiöse Konflikte durch Partner mit Arm A , Überforderung, Unverständnis der Randomisierung, Wunsch des Partners Drop-Out: 1x verstarb kurz	35.2% Vorerfahrungen mit KAM	Jeden 3. Tag von Beginn der CTX (etwa 1 Woche), Transplantation und Anwachsungsphase **Arm C:** N=30 Kontrollgruppe, Friendly Visit (FV) Dauer: 30min. Jeden 3. Tag von Beginn der CTX (etwa 1 Woche), Transplantation und Anwachsungsphase Therapeutic Touch durchgeführt	2. Komplikationen durch Toxicity index (11 Kategorien) gemessen an jedem Tag 3. Nutzen der Therapie aus Sicht der Patienten durch PPTBS, innerhalb von 2 Wochen nach Entlassung aus Programm	Arm B: 1.42 (0.66), Arm C: 1.53 (0.57) Zu 3.: T2: insgesamt höhere Bewertung durch Patienten in Arm B (M=40.7; SD=5.60) im Vergleich zu Arm C (M=27.42; SD=11.02; p=0.003), höhere Werte auf der Komfort-Skala in Arm A (M=18.46; SD=4.61) und B (M=21.07; SD=2.34) im Vergleich zu C (M=13; SD=5.01; p=0.007; p=0.000) **Zusammenfassung der Autoren:** „This study supports the use of touch therapies for patients in critical care situations. […], it is hopeful that we are refining the art of touch as an intentional,			Placebo-Kontrollgruppe Vergleich der Baselinewerte **CONTRA:** kA zu Ethikvotum Tabelle Zeile “Prior Experience with CAM“, Zahlen „Total“ vertauscht Hohe Attrition/ Drop-Out Zu T0: Arm A mehr Probanden höchste toxische Stufe der Medikation und am wenigsten niedrigste Stufe (kA ob Unterschied signifikant) + Signifikante Korrelation zwischen Medikamenten und Anzahl der Komplikationen/ Zeit des Anwachsens (kA statistischer Werte)	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	nach Beginn, 1x medizinisches Protokoll nicht verfügbar, 9x keine Daten zu Endpunkt 1 (Gründe: verstarb während Studie oder wurde entlassen bevor Kriterium erreicht); davon in Arm A: 3, Arm B: 3, Arm C: 5 Land: USA Zeitraum: kA		von in TT erfahrenen, ausgebildeten und geprüften Pflegerinnen. Massage durchgeführt von registrierten, zertifizierten Pflegerinnen.		deliberate instrument of caring and healing. In the future, touch therapies will be essential ontological competencies of nursing as we facilitate health and healing patterning through relationship.”			Attrition/Drop-Out schwer nachvollziehbar und geht nicht auf → wie viele wurden ausgewertet in Endpunkt 2? Wenn von 88 Probanden 27 zurückgezogen haben und davon 13 bevor die Behandlung begonnen hat, wie können dann 77 in Endpunkt 1 ausgewertet werden, wenn doch da auch nochmal 11 rausgefallen sind? Ziel der Bildung einer Beziehung zwischen Masseur/Besucher und Patient – keine objektive Behandlung, allerdings auch Wechsel der Masseure Keine Informationen über Konversationsinhalte in Arm C	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								PPTBS: nur 46% Rücklauf-Quote Erhöhung des alpha-Niveaus (0.10) Keine Intention-To-Treat Analyse Patienten Attrition weil sie nicht der gewünschten Behandlung zugeteilt worden – Gefahr, dass nur motivierte oder überzeugte Patienten in der Studie verblieben sind Keine genauen Informationen zu Erfahrungen mit KAM Keine Angabe über zeitlichen Rahmen der Studie (abgesehen von Endpunkt 1)	

Smith (2003): In dieser Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, welche einen Knochenmarkstransplantation erhalten. Die Autoren untersuchten den Einfluss von zwei Arten von Massagen (Therapeutic Touch und Schwedische Massage) auf die Heilungszeit und die Anzahl der Komplikationen. Von 88 Patienten wurden 30 einer Kontrollgruppe zugeteilt, welche statt einer Massage alle 3 Tage ein Gespräch mit einem Freiwilligen im Krankenhaus führten. Dadurch wurden Effekte der Aufmerksamkeit in den beiden

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Interventionsgruppen kontrolliert. Bei der Auswertung konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen für die Heilungszeit oder zwischen der Gesamtzahl an Komplikationen festgestellt werden. 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. Zusammengefasst zeigt die Studien keine Vorteile der Massage für Knochenmarkstransplantat-Patienten 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.									
Stringer (2008): Massage in patients undergoing intensive chemotherapy reduces serum cortisol and prolactin. *Psycho-Oncology*. Ref.ID: 313	Prospektiv Monozentrisch Randomisiert Verblindung hinsichtlich der Datenerhebung 3 Arme Eingeschlossen: N = 39 Ausgewertet: N = 39 Land: Großbritannien Zeitraum:	Isolierte Hämatologische Patienten 59% weiblich Alter: Mittelwert (Range): Arm A: 47 (19-75), Arm B: 57 (-50 (Aroma – Massage – Ruhe) Range: 19-75	**Arm A:** N=13 Aromamassage (v. Patienten selbst bestimmte Körperregion) Dauer: 20min. einmalig **Arm B:** N=13 Massage (v. Patienten selbst bestimmte Körperregion) Dauer: 20min. einmalig **Arm C:** N=13 Kontrollarm, Ruhe (Rest),	T0: Baseline, 11 Uhr morgens T1: 10 min. nach Sitzung T2: 30 min. nach Sitzung T3: 60 min. nach Sitzung T4: 90 min. nach Sitzung T5: 120 min. nach Sitzung	Zu 1.: T2: signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für Kortisol (p=0.002), niedrigere Kortisolwerte in Arm A (M=-18.5) und B (M=-24.3) im Vergleich zu C (M=-6; p=0.034; p<0.0005), keine Unterschiede zu anderen Erhebungszeitpunkten Zu 2.: niedrigere Werte auf der Skala „Bedürfnis nach Ausruhen/im Bett bleiben“ in Arm A (M=14.15) und B (M=12.14) im Vergleich	Keine der Patienten zeigte eine negative physische Reaktion auf die Massage. Aus den Beobachtungen werden keine schädlichen psychologischen Effekte vermutet. Keiner der Patienten aus dem Intervention	Diese Arbeit wurde finanziert durch *Christie Hospital NHS Foundation Trust Endowment Funds, ALUPAL* und Salford Universität. Übernommen	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Kein Attrition/ Drop-Out Poweranalyse Kontrolle für vorangegangene Aromatherapie Anpassung an nichtparametrische Tests aufgrund fehlender Normalverteilung von Kortisol und Prolaktin Vergleich der Baselinewerte	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Mai 2001 – Juli 2003	CTX, CTX + Transplantat, 1x Anderes	Lesematerial, Getränke Dauer: 20min. einmalig Massagen durchgeführt von einer in Onkologie/Hämatologie qualifizierten Pflegeperson mit Diplom in holitischer Aromaterapie.	Primärer Endpunkt: 1. Stressempfinden über Serum Kortisol erhoben 30 min. nach jeder Sitzung 2. Quality of Life mit EORTC QLQ-C30, zu jeder Sitzung vor Intervention über letzten 24 Stunden	zu C (M=22.10; p=0.05; p=0.013)	sarm berichtete von negativen NW im Zusammenhang mit seiner Therapie. Keine systematische Erfassung.	von Jacqui Stringer und als Teil ihrer PhD Arbeit verwendet an der Universität in Salford. Dieser Artikel enthält originale, nicht publizierte Arbeit und es gab keine finanziellen oder persönlichen	**CONTRA:** Stichprobe nicht ausreichend groß für angestrebte Power Kontrollgruppe erhält kein Substitut für Intervention während Studie – Aufmerksamkeitseffekte nicht kalkulierbar Keine Aufzeichnung/Häufigkeiten zu massierten Körperstellen oder Anwendung der Öle Keine Standardabweichungen oder Konfidenzintervalle Keine statistischen Vergleiche zu Störungen während der Sitzungen zwischen den Gruppen Keine Angabe zum Zeitrahmen der Studie	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							Beziehungen zwischen den Autoren und Anderen, aus denen Konflikte oder ein Bias in dieser Arbeit entstehen könnten.	Sehr kleine Stichprobe insgesamt bzw. in den einzelnen Armen Es kann nicht von einer einfachen Verblindung ausgegangen werden	

Stringer (2008): An der Studie nahmen 39 Patienten teil, welcher gleichmäßig in 3 Gruppen aufgeteilt wurden. In den beiden Interventionsgruppen erhielten die Probanden entweder eine 20-minütige Massage mit Aromatherapie oder nur eine Massage. In der Kontrollbedingung durften die Patienten für die Zeit der Intervention ruhen. Untersucht wurde ob Massage bzw. Massage mit Aromatherapie den Kortisol-spiegel der Patienten während der Chemotherapie senken kann. Die Ergebnisse zeigen, dass in beiden Interventionsgruppen der Kortisolspiegel 30 Minuten nach der Massage niedriger ist als in der Kontrollgruppe. Die Erhebung der allgemeinen Lebensqualität zeigt, dass Patienten in den Massagegruppen ein geringeres Bedürfnis nach Ausruhen und im Bett liegen haben, als Patienten in der Kontrollgruppe. Die Studie zeigt das erwartete Ergebnis, allerdings ist die Senkung des Kortisolspiegels nur von kurzer Dauer und verschwindet schon nach weiteren 30 Minuten wieder. Die Stichprobe ist sehr klein und die Kontrollgruppe erhält nicht im selben Maße Aufmerksamkeit wie die Interventionsgruppen.

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Taylor (2003): Effects of Adjunctive Swedish Massage and Vibration Therapy on Short-Term Postoperative Outcomes: A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of Alternative and complementary medicine.*	Prospektiv Multizentrisch Randomisiert Offen 3 Arme Eingeschlossen: N = 146 Ausgewertet: N = 105 Drop-Out: 41, 3x OP-Änderung, 3x freiwilliger Ausstieg, 5x Wechsel des postoperativen Standorts, 4x Unzufrieden mit Randomisierung, 7x persönliche	Patienten mit Verdacht auf einen bösartigen Tumor (zumeist am Eierstock) Post-OP (Abdominal Laparotomie) 100% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 56.2 (11.8) Range: 19-75	**Arm A:** N=34 Usual Care + Schwedische Massage Dauer: 45min. (M=39.1; SD=8.0) 1x täglich um 20 Uhr an den drei ersten postoperativen Tagen **Arm B:** N=35 Usual Care + stille Vibrationstherapie (Physiotone) Dauer: 20min. (M=55.8; SD=49.7) 1x täglich um 20 Uhr an den drei ersten postoperativen Tagen	T0: Tag der OP T1: 1. Postoperativer Tag T2: 2. Postoperativer Tag **Primäre Endpunkte:** 1. Post-OP affektiver/ sensorischer Schmerz (Skala 0-10) zu T0, T1, T2 (vor Intervent. 19:45 Uhr und nach Intervent. 21:00 Uhr) 2. Angst, Distress	Zu 1.: ohne Korrektur für multiples testen: T0: niedrigere Werte auf den Skalen affektiver (p=0.0244) und sensorischer Schmerz (p=0.0428) in Arm A im Vergleich zu Arm C und zu Arm B für affektiven Schmerz (p=0.0015) T2: Arm A signifikant besser als Arm B (p=0.0085), Arm B besser als C (p=0.009) für sensorischen Schmerz Mit Korrektur für multiples testen: keine Gruppenunterschiede über Erhebungszeitpunkte Zu 2.: T2: In Arm A niedrigere Werte für Distress im Vergleich zu Arm C (p=0.0085)	Keine Angabe zu NW. Keine systematische Erfassung	Diese Studie wurde durchgeführt mit Teilförderung vom *grant award* finanziert durch *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, *National Institutes of Health*, und mit	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Sowie den Drop-Outs und den verbliebenden Probanden. Keine fehlenden Daten während Trial Übersichtliche Darstellung der Drop-Outs Beschreibung der Validitäten der Messinstrumente Beschreibung von Usual Care Vorherige Power-Analyse Sehr detaillierte Darstellung des Studienablaufs Einschluss der Medikation und Schmerzempfinden	2b

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 314	Gründe, 19x kein räumlicher Zugang für Intervention gegeben Land: USA Zeitraum: kA		Ein computergestützter Verstärker erzeugt sinusoidale Schallwellen zwischen 27 und 113 Herz. Patienten durften das Gerät tagsüber so oft, wie gewünscht, benutzen. **Arm C:** N=36 Kontrollarm, (Usual Care) Usual Care: T1: Mobilisierung, Intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Spirometrie, Diät mit klaren Lösungen, T0, T1,T2:	(Skala 0-10) zu T0, T1, T2 (vor Intervent. 19:45 Uhr und nach Intervent. 21:00 Uhr) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Aktueller Angstzustand (State Anxiety) mit Skala vom STAI zu T0 und T2 4. Positiver/negativer Affekt mit	Arm B niedrigere Werte für Distress (p=0.009) im Vergleich zu Arm C Mit Korrektur für multiples testen: keine Gruppenunterschiede über Erhebungszeitpunkte Zu 3.: Kein Gruppenunterschied (p=0.3912) Zu 4.: kA Zu 5.: Kein Gruppenunterschied (p=0.7382) Zu 6.: Kein Gruppenunterschied (p=0.4104) Zu 7.: Kein Gruppenunterschied (p=0.6646)		einer Spende von einer großen kanadischen Charity-Organisation. Die Manufaktur stellte die Physiotone Einheiten ohne Gegenleistung. Das Manuskript wurde erstellt mit Unterstü	(zu T0) als Kovariate in die Analyse Detaillierte statistische Analyse Vergleich Baselinewerte der Probanden und Drop-Outs Kontrolle für multiples Testen/Vergleichen **CONTRA:** Keine Placebo-Kontrollgruppe (Aufmerksamkeitseffekte in Interventionsgruppen?) Mittelwert für Länge der Intervention in Arm B abweichend von vorgesehener Länge und mit hoher SD Keine Mittelwerte/ Standardabweichungen der Ergebnisse für primäre Endpunkte nach Intervention und	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Thrombose Prophylaxe, PCA Massage durchgeführt von lizensierten Massagetherapeuten mit mehr als 5 Jahren professioneller Praxis.	PANAS zu T0 und T2 5. Nutzung von Analgetikum insgesamt 6. Systolischer Blutdruck zu T0, T1 und T2 7. Kortisolspiegel als Stressmarker 8. Länge des Krankenhausaufenthalts	Zu 8.: Kein Gruppenunterschied (p=0.7691) Zu 9.: Kein Gruppenunterschied (p=0.2471) Zu 10.: kA		tzung vom *grant awards CAM Research Training Program* und *CAM Clinical Research Curriculum Program*, finanziert durch *National Center for Complementary* und *Alternative Medicine*,	umgekehrt für sekundäre Endpunkte Relativ hoher Drop-Out Keine Intention-To-Treat Analyse Fehlendes Ergebnis zu sekundärem Endpunkt 4 und 10 Keine Auflistung, welche Operationen zuvor durchgeführt wurden (immerhin bei 58.7%) oder welche Krebserkrankung vorausging (18.3%)	

Referenz	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				9. Postoperative Komplikationen 10. Krebsstadium			*National Institutes of Health*		

Taylor (2003): Die Studie untersucht die Wirkung von schwedischer Massage und einer Vibrationstherapie auf das Schmerzempfinden, den Affekt und das Stressempfinden bei Patientinnen nach einer Operation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die keine Intervention zusätzlich zur normalen postoperativen Versorgung im Krankenhaus erhielten. Insgesamt nahmen 105 Patientinnen an der 3-tägigen Studie teil. Die Autoren zeigen eine hohe statistische Kompetenz, welche durch eine durchdachte Vorgehensweise und zusätzliche Kontrollen für statistische Fehler deutlich wird. Obwohl zunächst Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden, welche ein verringertes Schmerzempfinden in der Massagegruppe im Vergleich zur Vibrations- und Kontrollgruppe aufzeigt, werden diese aufgrund der zusätzlichen statistischen Kontrollen wieder revidiert. Die Studie zeigt damit abschließend keine Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. einen Vorteil für eine der Interventionsgruppen, zeigt aber Hinweise darauf, dass Ergebnisse aus einfachen Analysen nicht immer einer korrekten statistischen Überprüfung standhalten würden. Im Gegensatz zum statistischen Vorgehen lässt die Darstellung der Ergebnisse einige Fragen offen. Es gibt kaum Mittelwerte oder Standardabweichungen, welche Rückschlüsse auf die Ausmaße der Gruppenunterschiede geben würden. Zudem wird die Berichterstattung zweier Ergebnisse völlig ausgelassen.

2.3.6. Shiatsu und Tuina

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Donoyama (2018): Effects of Anma therapy (Japanese massage) on health-related quality of life in gynecologic cancer survivors: A randomized	Prospektiv, Mono-zentrisch, Randomisiert, offen 2 Arme Eingeschlossen : 40 Ausgewertet : 40 (Attrition N=0, Dropout N=0) Land : Japan Zeitraum : November 2012 – November 2014	Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom Stage I-IV Survivor (≥ 3 Jahre) 100% weiblich Alter: Median : Arm A : 53.0, Arm B : 55.5; Range : 40-75	**Arm A:** N = 20 Anma Massage Therapy (full body) Dauer : 40min. 1x Woche für insg. 8 Wochen **Arm B:** N = 20 halbstrukturierte Unterhaltung Dauer : 40min, nur	T0: direkt vor der ersten Intervention, T1: direkt nach der ersten Intervention, T2: nach 8 Wochen **Prim. Endpunkte** 1. QQL mit EORTC QLQ-C30: 1A: Globale	Zu 1. (Median T0/T2, Diff zwischen den Gruppen [95% KI]): 1A: Sig. bessere Veränderung in Arm A als Arm B auf der Skala für globale Gesundheit (Arm A 75/ 83, Arm B 79/67; 8.3 (0.0, 16.7); p=0.042). Klinisch relevanter Unterschied, da Diff> 10 Punkte (Diff Arm A und Arm B [95% KI]) = 10.4 (1.2,19.6). 1B:	Keine Angabe zu NW.	Einer der Autoren (TH) führt ein kommerzielles Unternehmen, nämlich P4 Statistics Co. Ltd., Tokyo, Japan. Dies hat	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. **CONTRA:** Kleine Stichprobe Keine Verblindung Keine vergleichbare Kontrolle, da Arm B nur zum ersten Termin eine Intervention bekommen hat (perfomance bias) Vergleichbarkeit bezüglich der Outcomes zu	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
controlled trial. *PLoS ONE.* Ref.ID: 289			1x zum ersten Termin, danach kein Kontakt	Gesundheitsskala 1B:Symptomskala mit 5 Unterkskalen 1C: Funktionsskala mit 9 Unterskalen (T0, T2) 2. Angst und Depression mit HADS mit 2 Skalen (T0, T2) 3. Stimmungslage mit	Keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen auf den 5 Unterskalen der Funktionsskala. 1C: Sig. bessere Veränderung in Arm A als Arm B auf der Skala für Fatigue (Arm A: 33/ 28, Arm B: 22/ 33; -11.1 [-22.2, 0.0]; p=0.047) und ebenso auf der Skala für Schlafstörung (Arm A: 33/ 0, Arm B 0/17; -33.3 [-33.3, 0.0], p=0.003). Keine sig. Unterschiede in den anderen 7 Unterskalen der Symptomskala. Zu 2.		aber laut Angabe keinen Einfluss auf die Einhaltung der PLOS ONE Richtlinien. Alle anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt angegeben.	Beginn fragwürdig da augenscheinlich Unterschiede aufweisen (Z,.B. auf dem EORTC QLQ-C30: Median [Interquartilsabstand]: Unterskala Fatigue: Arm A: 33 [22-44], Amr 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])	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				POMS Kurzversion mit 7 Skalen (T0, T1, T2) **Sekund. Endpunkt** 4. Bewältigungsstil mit MAC mit 4 Skalen (T0, T2)	(Median Diff. [95% KI]): Zu T2: Keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen Zu 3. (Median Diff. [95% KI]: Zu T1: Sig. bessere Veränderung in Arm A als Arm B in der Skala für Ärger/Feindseligkeit (Arm A 2/2, Arm B 0/0; -1.0 [-2.0, 0.0]; p=0.044), auf der Skala für Verwirrung (Arm A 5/2, Arm B 4/4; -2.0 [-3.0,0.0]; p=0.036) und auf der zusammengefassten Skala für die gesamte Stimmungsbeeinträchtigung (Arm A: 5/-8,		Finanzierung durch das Ministerium für Erziehungswissenschaften und Kultur in Japan und die Tsukuba Universität für Technologie.	Multiples Testen (es wurden insgesamt 56 Tests durchgeführt, 36 davon wurden in dieser Studie mit Supplement veröffentlicht und 20 weitere in Donoyama 2016) ohne eine Korrektur für multiples Testen anzuwenden Die meisten sig. Ergebnisse beziehen sich auf Single-Items Unklarheit der Berechnung der 10.4 Punkte Unterschied auf dem QLQ-C30:	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm B: 5/1; -6.0 [-14.0, -1.0]; p=0.028) Zu T2: Sig. bessere Veränderung in Arm A als Arm B auf der Unterskala für Ärger/Feindseligkeit (Arm A 2/1, Arm B 0/0; -1.0 [-2.0, 0.0]; p=0.028). Keine weiteren sig. Unterschiede zwischen den Gruppen auf den 13 weiteren Unterskalen Zu 4. (Median Diff. [95% KI]): Keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen auf den vier Skalen.			Wurde hier innerhalb von Arm A der Unterschied zwischen T0 und T2 berechnet? Oder der Unterschied zwischen den Gruppen? In den Tabellen ist dieser Wert nicht zu finden. Stattdessen wurde die Veränderung der beiden Arme miteinander verglichen und hier ein Wert von 8.3 (Mediandiff.) angegeben.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: Anma-Therapie verbesserte die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei gynäkologischen Krebsüberlebenden. Sie kann für Anwendungen in der Onkologie von potenziellem Nutzen sein.				
Donoyama 2018: In dieser Studie wurden insgesamt 40 ehemalige Krebspatienten, 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 halbstukturiertes Gespräch bekommen und danach nichts mehr. Die Anma-Massage Gruppe hatte nach der Behandlung bessere Werte in den Fragebögen zur globalen Gesundheit, bei Fatigue, Schlafstörungen, Ärger/Feindseligkeit, Verwirrung und der allgemeinen Stimmung als die andere Gruppe. Allerdings hat diese Studie gravierende Mängel: die Kontrollgruppe hat keine vergleichbare Kontroll-behandlung bekommen, sondern nur ein Interview zum ersten Termin. Damit hat sie insgesamt viel weniger Kontakt zum Personal, weniger Aufmerksamkeit und Zuwendung. Die vergleichbar positiven Effekte der Anma-Gruppe könnten auch darauf zurückzuführen sein. Die Teilnehmer in Anma-Gruppe hatten zu Beginn augenfällig schlechtere Werte bei Fatigue, Schmerzen Schlafstörungen und Verstopfungen als die andere Gruppe und könnten sich auch deshalb anders entwickelt haben. Zudem wurden sehr viele statistische Tests durchgeführt, was eine statistische Korrektur nötig gemacht hätte, die allerdings nicht erfolgt ist. Die Ergebnisse der Studie sind daher nicht interpretierbar.									
Donoyama (2016): Physical	Gleiche Studie wie Donoyama 2018			**Prim. Endpunkt** 1. Subjektiv	Zu 1. (Least-Square-Mean-Diff. [95% Konfidenzintervall]):	s.o.	s.o.	s.o. **CONTRA:**	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
effects of Anma therapy (Japanese massage) for gynecologic cancer survivors: A randomized controlled trial. *Gynecologic Oncology.* Ref. ID: 290				wahrgenommener Schweregrad körperlicher Beschwerden mit VAS (T0, T1, T2)	Sig. bessere Werte in Arm A als Arm B zu T1 (Arm A: -31.8 [-41.1, -22.4[, Arm B: -7.2 [-11.9, -2.5]; p<0.0001) Sig. bessere Werte in Arm A als Arm B zu T2 (Arm A: -21.5 [-30.1, -12.8], Arm B 0.8 [-7.7,9.2]; p=0.0007)			Es wurden zwar Kovariaten in die Analysen einbezogen (Baseline VAS-Werte und Alter), allerdings haben sich diese zur Baseline nicht unterschieden. Andere Kovariaten, die sich deutlich zur Baseline unterschieden haben, sind in der Veröffentlichung von Donoyama 2018 zu finden (s.o.) und wurden auch in dieser Auswertung ignoriert	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Die VAS ist ein Single-Item	

Donoyama 2016: Diese Veröffentlichung bezieht sich auf die gleiche Studie wie die Veröffentlichung von Donoyama 2018, nur dass hier weitere Ergebnisse berichtet werden. Die Teilnehmer der Studie wurden nämlich auch hinsichtlich des Schweregrads ihrer körperlichen Beschwerden gefragt, die sie zusammengefasst mit einer einzigen Zahl zwischen 0-1 angeben sollten. Dabei zeigten sich bessere Werte in der Gruppe der Teilnehmer, die eine Anma-Therapie bekommen hatte. Allerdings bleiben die gleichen gravierenden Mängel der Studie. Die Ergebnisse sind daher nicht interpretierbar.

Untere Evidenzebenen:

Donoyam (2011): Preliminary Study on the Physical and Psychological Effects of	Monozentrisch offen einarmig (es gibt eine Kontrollgruppe, aber mit gesunden Teilnehmern) N=5	Gebärmutterhalskrebs oder Gebärmutterschleimhautkrebs (, Stadium I a1-IIa) Remission Post-OP	**Arm A:** N= 5 „Traditionelle Japanische Massage“ 8 x 40 Min. (2x wöchentlich, über 4 Wochen)	T0: Vor der ersten Intervention, T1: nach der ersten Intervention, T2: vor der letzten Intervention	Zu 1. Sig. niedrigere (bessere) Werte direkt nach der ersten Intervention (Mittelwert [SD] T0: 40.4 [6.4]; T1: 11.6 [6.4]; p=0.003), aber nicht zum Ende der Studie (T2: 19.6 [10.4]; p=k.A.) Zu 2.	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe Finanzierung durch das Ministerium für Bildung, Kultur, Sport,	**PRO:** Ethikvotum **CONTRA:** Sehr kleine Stichprobe Studiendesign liefert kaum aussagekräftige Ergebnisse (Vergleich von gesunden	4

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Traditional Japanese Massage Therapy in Cancer Survivors. *Journal of The Japanese Society of Balneology, Climatology and Physical Medicine.* Ref.ID: 292	Japan, k.A.	Geschlecht (100% weiblich), Alter (MW: 53.6; Range: 37-69)		**Prim.** 1. subjektiv wahrgenommene Muskelsteifheit in Nacken und Schultern mit VAS (T0,T1,T2) 2. Angst als Zustand (State Anxiety) mit dem STAI (T0, T1) 3. Angst als Persönlichkeitseigen	Sig. niedrigere (bessere) Werte direkt nach der ersten Intervention (Mittelwert [SD] T0: 38.6 [4.2], T1: 27.0 [4.2]; p=0.005). Keine Angaben zum Vergleich am Ende der Studie. Zu 3. Kein signifikanter Unterschied zum Ende der Studie (Mittelwert [SD] T0: 47.2 [4.2], T2: 43.2 [4.1]; p=0.163 oder p=0.051. Beide sich widersprechende p-Werte sind in der Studie zu finden. Beide sind ns). Zu 4.		Wissenschaft und Technologie in Japan laut Angabe keine finanziellen CoI, keine weiteren Angaben zu den COI	Teilnehmern mit Krebspatienten hinsichtlich Massageeffekte): Keine vergleichbare Kontrollgruppe. Statistische Methoden sind inkorrekt: ein T-Test ist für eine Stichprobe von 5 Probanden nicht zulässig (Normalverteilung kann nicht angenommen werden). Schlechte Berichtsqualität: widersprüchliche p-Werte, lückenhafte Angaben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				schaft (Trait Anxiety) mit dem STAI (T0, T2) 4. Depression mit SDS (T0, T2)	Kein signifikanter Unterschied zum Ende der Studie (Mittelwert [SD] T0: 39.2 [2.8], T2: 36.4 [2.8]; p= k.A.) **Zusammenfassung der Autoren:** „Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese vorläufige Studie klein war und nur begrenzte Evidenz liefert, aber ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass die traditionelle japanische Massagetherapie nicht nur gesunden Frauen, sondern auch Krebspatienten physischen und psychologischen				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Nutzen bringen kann.“				
Donoyama 2011: In dieser Studie 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. Es wurden die subjektiv wahrgenommene Muskelsteifheit in Nacken und Schultern, die aktuelle Angst und grundsätzliche Neigung zur Ängstlichkeit als auch Depressivität gemessen. Ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen liefert keine zusätzliche Information in Bezug auf die Wirksamkeit der Massage bei Krebspatienten, daher wurden hier nur die Ergebnisse bei den Krebspatienten weiter betrachtet. Die fünf Probandinnen mit einer Krebserkrankung gaben an, direkt nach der ersten Intervention weniger Muskelsteifheit und Angst zu empfinden. Nach den vier Wochen der Behandlung nahm die empfundene Muskelsteifheit allerdings wieder zu, so dass kein merklicher Unterschied zum Beginn der Studie zu finden war. Angaben zur Entwicklung der Angst fehlen. Die grundsätzliche Neigung zur Ängstlichkeit und Depressivität hatten sich nach vier Wochen nicht verändert. Die Studie weist erhebliche methodische Mängel auf: Die Stichprobe ist so klein, dass sie einer Fallserie entspricht. Damit sind die statistischen Berechnungen inkorrekt. Man kann nicht sagen, ob die Ergebnisse durch reine Zufallsschwankungen zustande gekommen sind (z.B. der Tagesform der Patienten). Zudem ist die Berichtsqualität ungenügend, da die Ergebnisse lückenhaft berichtet werden und es unterschiedliche Angaben zu einem konkreten Ergebnis gibt.									
Iida (2000): Effects of shiatsu massage on relief of anxiety and side effect symptoms of	Monozentrisch einarmig Japan, Zeitraum k.A.	hämatologische / hämatogene Tumor- oder Lungenerkrankungen (Stadium k.A.) CTX	N= 9 Shiatsu-Massage an Händen und Füßen, 30 Min, 2x täglich, für 4 Tage	T0: 2-3 Tage vor CTX, T1: Tag 2, T2: „nach Intervention“ **Endpunkte** 1. Akute Angst mit STAI- State	K.A. zur gesamten Gruppe, sondern Subgruppenanalyse, aufgeteilt je nach Angst zu Beginn der Studie (gemessen mit der State-Skala des STAI), wobei die vier Patienten mit den höchsten Werten in die erste Gruppe 1 eingeteilt wurden, die anderen in Gruppe 2.	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**CONTRA:** Keine Angabe zum Ethikvotum Kleine Stichprobe Erhebung vieler Symptome mit nicht-validierten Fragen, keine Erläuterung, was mit „psychischen	4

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
patients receiving cancer chemotherapy. *Kitakanto Medical Journal.* Ref.ID: 293		Geschlecht: 11 % weiblich Alter: MW: 55.9; SD 16.6		2. physische Symptome: Kopfschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Erbrechen, Übelkeit, jeweils mit einer 5 – Punkt-Likert-Skala (nicht validiert. Maximale Punktzahl = 25) 3. psychische Symptome:	Zu 1. <u>Subgruppe 1 (höhere Angstwerte zur Baseline):</u> Signifikant bessere Werte „nach der Intervention“ (MW (SE: T0: 50.3 [5.2], T2: 39.0 [3.9]; p= 0.09) <u>Subgruppe 2 (niedrigere Angstwerte zur Baseline):</u> Kein sig. Unterschied nach der Intervention (T0: 33.6 [4.6], T2: 32.0 [3.5]; p= k.A.) Zu 2. <u>Subgruppe 1:</u> Deutlich schlechtere Werte nach der Intervention, keine Angaben zum Signifikanztest (MW			Symptomen“ gemeint ist Keine Angabe zu den Erhebungszeitpunkten (wann ist „nach der Intervention“?) Subgruppeneinteilung erscheint willkürlich. Die Ergebnisse der Gesamtgruppe werden nicht dargestellt. Statistische Methoden sind inkorrekt: ein T-Test ist für eine Stichprobe von 4-5 Probanden nicht zulässig (Normalverteilung	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				„psychologische Effekte zur Luftveränderung und Stressverminderung“, jeweils mit einer 5 – Punkt-Likert-Skala (nicht validiert. Maximale Punktzahl = 10) 4. Entspannung mit RE-Skala 5. Hauttemperatur mit	[SD]: T0: 9.5 [k.A.], T1: 12.0 [k.A.], T2: 13.0 [k.A.]; p= k.A.) <u>Subgruppe 2:</u> Leicht schlechtere Werte nach der Intervention, keine Angaben zum Signifikanztest (MW [SD]: T0: 14.0 [k.A.], T1: 14.0 [k.A.], T2: 15.0 [k.A.]; p= k.A.) Zu 3. <u>Subgruppe 1:</u> Keine Angaben zum p-Wert, aber laut Autoren sig. bessere Werte nach der Intervention, was nicht nachvollziehbar ist, da der Mittelwert eigentlich erst steigt (sich verschlechtert), aber dann aufs			kann nicht angenommen werden). Keine Angaben zum Drop-out/Attrition Selektive Berichtserstattung: Signifikanztests wurden nur durchgeführt, wenn die Ergebnisse eine tendenzielle Besserung anzeigten. Bezüglich der physischen Symptome liegt eine deutlich schlechte Tendenz vor. Hier wurde kein Test	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				LT8 Haut-Thermometer	Ausgangsniveau sinkt (MW [SD]: T0: 8.8 [k.A.], T1: 9.5 [k.A.], T2: 8.5 [k.A.]; p= k.A.) <u>Subgruppe 2:</u> Keine Angaben zum p-Wert, aber laut Autoren sig. bessere Werte nach der Intervention, was nicht nachvollziehbar ist, da der Mittelwert eigentlich unverändert bleibt (MW [SD]: T0: 9.4 [k.A.], T1: 9.8 [k.A.], T2: 9.4 [k.A.]; p= k.A.) Zu 4. <u>Subgruppe 1:</u> Kein sig. Veränderung nach der Intervention (MW T0: 35.6, T2: 39.4).			durchgeführt. Des Weiteren fehlen oft Angaben zu den Standardabweichungen der Mittelwerte und Angaben der p-Werte. Keine Angaben zu NW. Keine Angaben zu CoI.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Subgruppe 2: Sig. bessere Werte nach der Intervention (MW T0: 31.1, T2: 35.2; p=0.01) Zu 5. Subgruppe 1: Keine sig. Veränderung (MW T0: 33.32 °C, T1/T2: k.A.) Subgruppe 2: Keine sig. Veränderung (MW T0: 34.30 °C, T1/T2: k.A.) **Zusammenfassung der Autoren:** „Above results proved that shiatsu massage would relieve anxiety.“				

Iida (2000): In dieser Studie wurden neun Patienten mit hämatologischen/ hämatogene Tumor- oder Lungenerkrankungen während einer Chemotherapie untersucht. Sie bekamen für vier Tage zweimal täglich eine Shiatsu-Massage an den Händen und Füßen. Verschiedene körperliche und psychische Symptome, die nicht klar nachvollziehbar sind („Luft- und Stressveränderung“), wurden dabei mit willkürlichen Fragen erhoben. Des Weiteren wurden die akut erlebte Angst und Entspannung mit einem jeweils überprüften Fragebogen erhoben und die Hauttemperatur mit einem entsprechenden Messgerät. Tendenziell zeigten die Patienten mit den höheren Angst-Werten zu Beginn der Studie bessere Werte in

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hinsicht auf ihre erlebte Angst und Entspannung am Ende der Studie. Gleichzeitig verschlechterten sich die Werte für die körperlichen Symptome deutlich. Psychische Symptome zeigen augenscheinlich keinen Unterschied. In der Hauttemperatur konnten keine Unterschiede gefunden werden. Für die Patienten, die zu Beginn der Studie niedrigere Angstwerte hatten, konnten keine Effekte gefunden werden. Diese Ergebnisse sind alle mit Vorsicht zu interpretieren. Die durchgeführten statistischen Analysen sind aufgrund der kleinen Stichprobe unzulässig. Man kann also nicht sagen, ob die Ergebnisse durch Zufallsschwankungen (z.B. der Tagesform) zustande gekommen sind. Zudem ist die Berichterstattung sehr lückenhaft und interessengeleitet: statistische Ergebnisse wurden nur für die Parameter berichtet, die einen positiven Trend zeigen.									

2.3.7. Sport/Bewegung

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Bourke et al. (2016): Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-	SR + MA Suchzeitraum: Frühester Zeitpunkt – März 2015 Durchsuchte Datenbanken:	RCTs Prostatakarzinom, I-IV Geschlecht: 100% männlich	Interventionsarten: Aerobic oder Krafttraining unter Supervision 5x, zuhause 3x, Kombi aus Supervision	Follow-Up: zwischen 8 – 12 Monaten **Primäre Endpunkte:** 1. QoL (7 Studien, n=912)	Zu 1. Keine signifikanter Effekt (SMD= 0.13, 95% CI: – 0.08, 0.34, Median Follow-Up 12 Wochen, I^2= 46%),	Siehe Hauptergebnisse	"Liam Bourke certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or	Cochrane Collaboration Tool Alle Studien hatten hohes performance-Bias Risiko für Verblindung der Probanden aufgrund	1a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
analysis. *European urology*. Ref.ID: 874 Auflistung Studien: Bourke et al. (2014), Cormie et al. (2013), Cormie et al. (2015), Dieperink et al. (2013), Galvão et al. (2010), Galvão et al. (2014), Hebert et al. (2012), Jones et al. (2014), McGowan et al. (2013), Monga et al (2007), Park et al (2012), Segal et al. (2003), Segal et al. (2009),	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, AMED, CINAHL, PsycINFO, SPORTDiscus, PEDRO + graue Literatur und nicht publizierte Artikel + Suche auf WHO Trial Pages + ISRCTN Meta-Register of Controlled Trials Ein- und Ausschlusskriterien: nur RCTs,	Alter und Durchführungsländer: kA	und Zuhause 4x, Supervision mit Vorschlag zur Durchführung Zuhause 2x, Unklar 2x Kontrollgruppe: Standardversorgung (2x mit der Aufforderung zur normalen körperlichen Betätigung) 3x zusätzlich psychologischer Ansatz mit Hilfe zum Problemlösen, sozialer Unterstützung, Ziele setzen	2. Adverse Events (10 Studien, n=685) **Sekundäre Endpunkte:** 3. Fatigue (CRF, 10 Studien, zu finden im Onlinematerial)	Subgruppenanalyse mit Studien (n=3) von hoher Qualität zeigte moderat positive Wert (SMD= 0.33, 95% CI: 0.08, 0.58; Median Follow-up12 Wochen, I²= 0%) Zu 2. 4 Studien berichten keine NW/WW, Zwei Studien berichten Todesfälle (1x Lungenkrebs, 1x in Kontrollgruppe), 1x Vorfall akuter Myokardialer Infarkt am 3. Tag der Intervention, 1x in Kontrollgruppe nicht fataler Myokardialer Infarkt, 3x ST Depression		materials discussed in the manuscript(eg, employment/affiliation, grants or funding, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, or pending), are the following: Peter C. Albertsen has received support from the Blue Cross Blue Shield Technology Assessment Committee for reviewing items related to urology; support from Ferring Pharmaceuticals to review data; payment for expert testimony for cases	der Unmöglichkeit dessen **Übersichtsarbeit:** **PRO:** 3 unabhängige Reviewer zum Screenen Random-Effects Model Testung der Heterogenität vor Zusammenführung von Trials Sehr ausführliches Online-Material vorhanden Primärstudien: **CONTRA:** Wenig Baselineinformationen gegeben (keine Angabe des Alters oder wo Studien durchgeführt wurden)	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Uth et al (2014), Windsor et al (2004), Winters-Stone et al (2014)	erwachsene Stichprobe, Prostatakarzinom, Intervention: Aerobic oder Krafttraining im Vgl. zu Standardversorgung oder Warteliste, mindestens 6 Wochen Follow-Up, kein ausschließlicher Fokus auf Wiederherrichten der Kontinenz, detaillierte Beschreibung der Intervention Eingeschlossen: 16 Studien mit insgesamt 1574				(elektrokardiographische Veränderungen), 2x Fibula Frakturen (davon 1x mit PP), 1x Unfall beim Umziehen (Rippenfraktur), 3 Studien berichten gemischte Komplikation im Bewegungsapparat durch vorher bestandene Rücken- und Knieschmerzen, Trainingsinduzierte Beinkrämpfe oder Rückenschmerzen, 3x geringfügige Sehnen/Bänder/ Quadrizeps Verletzungen		involving prostate cancer and general urology; National Institutes of Health grant support for studies related to prostate cancer; support for serving as a critique panel member at Jackson Hole Seminars in 2014; and support for participating in the 8th Engadin Prostate Cancer Symposium.LiamBourkeandDerekJ.Rosarioreceivefundingfrom CancerResearchUKand the National Institute for Health Research to evaluate the role of exercise in men with prostate cancer. Richard Hooper receives funding from Cancer Research UK to evaluate the role of	Keine Verblindung – Performance-Bias	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Probanden, Stichprobengröße pro Studie zwischen 20 und 423				Zu 3. Leichter positiver Effekt SMD= 0.25, 95% CI = 0.02, 0.49, I^2 = 61%), Subgruppenanalyse mit Studien (n=5) von hoher Qualität zeigte moderat positive Wert SMD = 0.45, 95% CI = 0.22, 0.67,I^2 = 37%)		exercise in men withprostatecancer. HeatherA.Paynehasreceivedconsultancyandlecturerfees from AstraZeneca, Astellas, Janssen, Ferring, Ipsen, Takeda, Sanofi Aventis, and Sandoz; review preparation fees from AstraZeneca, Janssen, Astellas, and Ipsen; payment for development of educational presentations from AstraZeneca, Astellas, Janssen, Ferring, Ipsen, Sandoz, and Sanofi Aventis; and travel/accommodation/meeting expenses from Astellas, Ferring, AstraZeneca, Janssen, and		

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							Takeda. Liz Steed has received grant support from the National Institute for Health Research (RP-PG-0609-10181) and Health Technology Assess-ments,andbookroyaltiesfromOpenUniversityPress.BertrandTombalhas received grant support from Ferring, Astellas, and AstraZeneca, and consulting fees or honorarium support from Ferring and Astra Zeneca; consultancy fees from Amgen, Sanofi, and Bayer; support for expert testimony from Dendreon; and investigator or advisor fees from Medivation. James Catto, Dianna Smith, and Anouska Carter		

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
							have nothing to disclose." "Funding/Support and role of the sponsor: None."		
Bourke 2016: In diesem Review wurden 16 Studien mit insgesamt 1574 Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen. Das Review fokussiert sich auf die Wirkung von körperlicher Intervention auf die Lebensqualität, Müdigkeit/ Erschöpfung und die mögliche Schädlichkeit für die Patienten. Die Interventionen bestanden zumeist aus Aerobic oder Krafttraining, sowie Kombinationen von beidem. Die Ergebnisse beruhen auf einem Follow, welches mindestens 6 Monaten nach der ersten Erhebung stattfand. Die Ergebnisse der Analysen zeigen einen leichten positiven Effekt von körperlicher Intervention, insbesondere bei den Studien, welche eine hohe Qualität aufweisen. Gleiches Ergebnis zeigte sich für die Erhebung der Müdigkeit/ Erschöpfung. Es kam in den Studien zu einigen Vorfällen, welche zumeist den Bewegungsapparat betreffen, zB. geringfügige Verletzungen der Sehnen, Bänder sowie Rückenschmerzen. Es wurden keine Interventionsassoziierten Todesfälle berichtet, allerdings zeigt das Review, dass körperliche Aktivität für Patienten in einem fortgeschrittenen Krebsstadium nicht ungefährlich ist. Das Review zeichnet sich durch eine detaillierte Berichterstattung aus und einer guten analytischen Vorgehensweise.									
Heywood 2017: Safety and feasibility of exercise interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. *Supportive care in*	SR Suchzeitraum frühster Zeitpunkt – Dezember 2015 Datenbanken: Pubmed, Medline, CINAHL, Embase, PEDRO, Web	16 RCTs + 9 Kohortenstudien (8 und 2 Pilotstudien) Lungenkrebs, Brustkrebs, Prostatakarzinom, Hodgkin's oder non-Hodgkin's Lymphom, Magen-Darm Krebs), andere Krebsarten; fortgeschrittenes Stadium (IIIB/IV)	Interventionsarten: Aerobic (5x), Krafttraining (2x) und Kombinationstraining (Aerobik + Krafttraining 14x), 1x Yoga, 1x sitzendes Übungsprogramm über Video	**Primärer Endpunkt:** 1. Adverse Events	Zu 1. 6 leichte Vorfälle (0.55%) alle beruhend auf dem Bewegungsapparat, 55 Todesfälle welche mit zugrundeliegender Krebserkrankung zusammenhängen;	Siehe Hauptergebnisse	**Übersichtsarbeit:** Laut Angabe keine COI **Primärstudien:** Keine Angabe über COI in der Übersichtsarbeit	Cochrane Risk of Bias Tool for randomized controlled Trials und eine modifizierte Version der Newcastle-Ottawa Skala (0-3, 3= hohes Risiko) 8 RCTs und 3 Kohortenstudien mit niedrigem Bias-Risiko **Übersichtsarbeit: PRO:**	1a

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Ref.ID: 877 Eingeschlossen: RCTs: Chang et al. 2008, Cheville et al. (2013), Coleman et al. (2003), Cormie et al. (2013), Courneya et al. (2009), Courneya et al (2012), Headley et al. (2004), Henke et al. (2014), Hwang et al. (2012),	of Science, Scopus Einschlusskriterien: Volltextpublikation in Englisch 25 Studien (23 Trials) mit 1088 ProbandInnen	Altersrange: 18-88 Jahre Geschlechterverteilung: kA Durchführungsländer: kA	Kontrollgruppen: RCTs: Standardversorgung 14x (davon 1x mit Physiotherapie mit Atemübungen), 2x Krafttraining vs. Aerobic Übungen 24x 1 mal wöchentlich, 12x 3 mal oder mehr wöchentlich (davon 5x 5 mal wöchentlich strukturiertes Trainingsprogramm), 1x 5 mal wöchentlich (davon 3x unter		2 Probanden haben Studie verlassen wegen schweren Blutungen und Infektionen, es wird nicht berichtet ob diese von der Intervention stammen (Chang et al.), 3x Verletzungen der Hüfte, Rücken und Knie, davon verließ nur letzterer Proband die Studie (Courneya et al.); In einer Studie 3x Bewegungsapparat, davon verließ ein Proband die Studie (Cormie et al.), In einer Studie (Quist et al) werden keine Nebenwirkungen berichtet, es			2 unabhängige Reviewer haben Risk of Bias erhoben Detaillierte Beschreibung der Einzelstudien im Text und Tabelle, detaillierte Beschreibung der Interventionen und Adhärenz, Drop-Outs etc. Hohe Adhärenz in Studien (>75%) **CONTRA:** Hohe Heterogenität zwischen den Studien und insbesondere den ProbandInnen 7 Studien waren Pilotstudien mit kleinen Stichproben Unklarheiten über die Definition „advanced	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Jastrzebski et al. (2015), Jensen et al. (2014), Litterini et al. (2013), Oechsle et al. (2014), Oldervall et al. (2011), Rief et al. (2014), Rief et al. (2014) Nicht-kontrollierte Studien: Carson et al. (2007 [Yoga]), Cormie et al. (2014), Kuehr et al. (2014), Oldervoll et al. (2006), Quist et al. (2012), Quist et al (2015), Temel et al. (2009), Van den			Supervision), 1x 2-3 mal wöchentlich Aerobic mit 33 metabolisch äquivalenten Stunden wöchentlich, 1x 2 mal wöchentlich (unter Supervision) mit selbstverschriebenem Gehen 3 mal die Woche Insgesamt über 550 Stunden Training über alle Probanden		wurden aber 10 Probanden (29%) der Probanden wegen Schwindel, Fatigue, Schmerz, Fieber oder körperlichem Unwohlsein ausgeschlossen. Zusammenfassung der Autoren: „ This systematic review summarizes the available evidence of exercise as supportive care in patients with advanced cancer. Based on the evidence presented, the incorporation of exercise into the care of patients			Cancer“, da Studien nicht alle diesen Begriff verwenden oder nicht gleich meinen	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Dungeon et al (2014)					with advanced cancer appears to be safe, given the low number of adverse events reported among studies."				

Heywood 2007: In diesem Review wurden 25 Studien zusammengefasst um den möglichen Schaden von körperlichen Interventionen bei PatientInnen mit fortgeschrittenem Krebs herauszufinden. In den 25 Studien nahmen insgesamt 1088 ProbandInnen teil, welche als körperliche Intervention Aerobic (5x), Krafttraining (2x), ein Kombinationstraining (Aerobik + Krafttraining 14x), Yoga oder ein Übungsprogramm über ein Video absolvierten. Insgesamt wurden in den Studien nur 6 Vorfälle berichtet, welche auf die Interventionen zurückzuführen sind. Davon haben alle ihre Ursache im Bewegungsapparat. So gab es Verletzungen der Hüfte, Knie und Rücken und Anderem. Insgesamt ist die Anzahl der Vorfälle als gering zu betrachten, insbesondere in Anbetracht der Stichprobe. Es wurden allerdings nicht in allen Studien ausführlich Nebenwirkungen bzw. Vorfälle berichtet, so dass nicht auszuschließen ist, dass noch mehr auf die Intervention zurückführbar ist. Trotzdem überzeugt dieses Review mit Detailreichtum und einer übersichtlichen Beschreibung der Einzelstudien (auch wenn hier ein paar Grundinformationen fehlen). Es wurden sowohl kontrollierte als auch nicht kontrollierte Studien einbezogen, was in Anbetracht des Ziels des Reviews – nämlich eine Übersicht über ein mögliches Gefahrenpotential von körperlichen Interventionen - als durchaus angebracht zu betrachten ist.

Oberoi 2018: Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic	SR + MA Suchzeitraum 1980 – Mai 2017 Datenbanken: MEDLINE, MEDLINE in-process, Embase, Cochrane	RCTs Mammakarzinom (47.1%), Prostatakarzinom (11.2%), mehrere Krebsarten (26.5%), andere Arten (15.3%); Stadien: Nicht-metastasierend (54.7%),	Interventionsarten in Kategorien: (1) Aerobic (76 Studien) - inklusive zügiges Gehen, rennen, Radfahren, Treppensteigen, Workout im	**Prim. Endpunkte:** <u>Über alle Probanden</u> 1. Selbstberichtete Fatigue (über 27 Fatigue-Skalen)	Subgruppe, welche die Intervention während der Behandlung erhielt. Zu 1. Physische Aktivität vs. alle Arten von Kontrollgruppen (n=8927 in 134	Keine Angaben zu NW/WW	**Primärstudien**: Keine Angaben zu den CoI **Übersichtsarbeit**: Laut Angabe keine COI "Funding was provided by the Pediatric Oncology Group of Ontario.	Risk of Bias mit Cochrane Handbook of Systematic Reviews of intervention: 109 Studien adäquate Randomisierung (sequence generation), 69 Studien adäquate Verschleierung der Zuteilung (Allocation), 0 Studien Verblindung (Probanden und	1a

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
review and meta-analysis of randomized trials. *Critical reviews in oncology/hematology.* Ref.ID: 879	Central Register of Controlled Trials, CINAHL, PsychINFO Einschlusskriterien: randomisiert und quasi-randomisierte Studien Ausschlusskriterien: nicht (quasi-) randomisiert oder Parallelgruppe, keine Volltextpublikation, weniger als 75% KrebspatientInnen in Stichprobe oder unterziehen sich gerade	metastasierend (4.1%), Beides (17.1%), mit Stammzelltransplantation (7.6%) Geschlecht (% weiblich): Keine Angabe Alter: nicht einschätzbar aufgrund fehlender Angaben in Studien N Durchführungsländer: 27 (inklusive Europa, Asien, USA, Kanada, Australien)	Fitnessstudio mit dem Laufband, Fahrradergometer oder Crosstrainer, Wasser-Aerobic, aerobisches Tanzen und wandern; (2) Neuro-motorisch (28 Studien) – inklusive Yoga, Tai Chi und Qigong; (3) Krafttraining (15 Studien) – inklusive dem Einsatz von freien Gewichten, Hanteln, Maschinen mit gestapelten Gewichten oder pneumatische	2. Selbstberichtete Fatigue mit FACT (45/58 Studien), EORTC QLQ-C3 (25/30 Studien) und BFI (12/21 Studien Nur für Probanden in aktueller Behandlung 3. Selbstberichtete Fatigue (über 27 Fatigue-Skalen)	Studien): Reduzierung der Fatigue in Interventionsgruppe im Vergleich zu allen Kontrollgruppen (SMD= −0.49, 95% CI: −0.60, −0.37; p < 0.00001, I²=85%) 2. Reduzierung der Fatigue in Interventionsgruppe im Vergleich zu allen Kontrollgruppen mit FACT: WMD= −3.40, 95% CI−5.25, −1.55;p= 0.0003, I²=89%; EORTC QLQ-C30: WMD= −11.07 95% CI: −17.79, −4.36, p = 0.002, I²=91% und BFI: WMD= −0.53, 95%		The funder did not have any influence over the content of this manuscript or the decision to submit for publication."	Personal oder Auswerter), 103 Studien kein Attrition Bias, 119 Studien frei von selektivem Berichten **Primärstudien**: **Übersichtsarbeit**: **PRO:** 3 unabhängige Reviewer Überprüfung des Publikationsbias Stratifizierte Analyse zum herausfiltern möglicher Einflussfaktoren Darstellung der Effekte der Einzelstudien **CONTRA:** Einsatz der physischen Aktivität mit geringeren Intensität	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	HSCT, nicht Fatigue als Endpunkt, Duplikat 170 Studien, 421 Interventionsgruppe und 417 Kontrollgruppe		m Widerstand, elastische Schläuche und Widerstandsbänder; (4) Flexibilität (0 Studien); (5) Kombinationen (46 Studien); (6) Nicht spezifizierte Intervention (keine Angabe in Studie, 5 Studien) Mit (110 Studien) und ohne Supervision (58 Studien), in Gruppe (47 Studien) oder Allein (73 Studien); Während Behandlung (93 Studien), nach	CI−0.93, −0.13;p = 0.009, I^2=85% 3. Vgl. Physische Aktivität vs. Alle Kontrollgruppen (n= 74 Studien, 5127 Probanden): SMD=-0.52; KI -0.70, -0.34; p<0.00001; I^2= 89% Vgl. physische Aktivität vs. Standardbehandlung/ Warteliste (n=58 Studien, 4140 Probanden): SMD= -0.51, KI -0.72, -0.30, p<0.00001; I^2=90% Anmerkung: Stratifizierung: Kein Einfluss von			als Kontrollgruppen → Vergleichbarkeit der Studien? Anzahl der Studien, welche die 3 Hauptskalen genutzt haben variiert Hohe Heterogenität zwischen der Studien schränkt Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse ein Kein Rückschluss der Biasbewertung auf Einzelstudien möglich bzw. nicht möglich herauszufinden, welche Studien negativ bewertet wurden und dadurch die Ergebnisse beeinflussen könnten Keine Angabe zu Attrition/ Drop-Outs	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			abgeschlossener Behandlung (39 Studien), Während und nach Behandlung (36 Studien), Palliativ (2 Studien), Fatigue als Vorrausetzung zur Teilnahme an Studie (15 Studien) Arten der Kontrollgruppe: (1) Standardversorgung oder Warteliste; (2) physische Aktivität, wenn Studien zwei Typen von physischen Aktivitäten vergleichen; (3) nicht-	Arten der Kontrollgruppe (Ausnahme: physische Aktivität vs. physische Aktivität mit FACT und physische Aktivität vs. aktive Kontrolle/ nicht physische über alle Fatigue-Skalen kein signifikanter Effekt), Krebsart, Stadium, Zeit der Intervention, oder Fatigue als Einschlusskriterium, Mit oder ohne Supervision, in Gruppe oder Allein, Länge der Intervention Stärke der Reduzierung unterschiedliche			**Einzelstudien:** **CONTRA:** Keine Verblindung In vielen Studien keine Angabe des Alters der Probanden oder Geschlechterverteilung Wie können Ergebnisse mit einer nicht-spezifizierten physischen Intervention interpretiert werden?	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			physische Aktivität, aktive Kontrolle (nicht Standardversorgung oder Warteliste) wie psychologische, pharmakologische oder „mind and body“ Interventionen; (4) Kombination (physische und nicht-physische Aktivität, aktive Kontrolle). Anmerkung: In Studien, in denen zwei physische Interventionen		je nach physischer Intervention: Krafttraining signifikant geringere Wirkung gegenüber Aerobic, Neuro-motorisch, Kombination und nicht-spezifiziert, gleiche Ergebnisse wenn Interventionstypen gegen Standardversorgung oder Warteliste verglichen wird Zusammenfassung der Autoren: „Physical activity was effective at reducing fatigue in patients with cancer and HSCT recipients across				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			durchgeführt wurden, wurde die Aktivität mit der geringeren Intensität als Kontrollgruppe genutzt Dauer der Intervention (MW): 12 Wochen (56 Studien < 12 Wochen; 91 Studien ≥ 12 Wochen), 150 Minuten pro Woche (39 Studien < 150 Minuten, 88 Studien ≥ 150 Minuten)		patient sub-groups. Determining the best approaches for safe implementation should be a priority."				

Oberoi 2018: In diesem systematischen Review wurden 170 Studien eingeschlossen, welche den Einfluss von körperlicher Aktivität auf Müdigkeit/ Erschöpfung, während und nach der Krebsbehandlung untersuchten. Es wurden Studien mit körperlichen Interventionen aller Art eingeschlossen (z.B. Aerobic, Joggen, Yoga, Gewichte heben, Strecken, Dehnen, Kombinationen etc.), welche diese mit den verschiedensten Kontrollgruppen verglichen (z.B. Standardversorgung, Warteliste, andere physische Aktivität niedrigerer Intensität, psychologische Betreuung, Kombinationen etc.). Die Interventionen im Mittel 12 Wochen durchgeführt und dauerten 150 Minuten pro Woche. Dier Ergebnisse zeigen eine höhere Reduzierung der Müdigkeit/ Erschöpfung in den Gruppen mit körperlicher Aktivität im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Dieser Effekt zeigt sich sowohl gemittelt

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

über alle zur Messung eingesetzten Skalen, als auch bei den 3 weit verbreitetsten Skalen. Es zeigen sich ähnliche Resultate auch bei der einzelnen Betrachtung der Interventionstypen als auch der einzelnen Kontrollgruppen. Auch zeigte sich kein Einfluss des zeitlichen Rahmens der Intervention oder ob diese unter Aufsicht, in der Gruppe oder allein durchgeführt wurde. Es zeigte sich allerdings eine Überlegenheit von aerobischen Interventionen, Yoga etc., Kombinationsinterventionen oder nicht-spezifizierten Interventionen gegenüber Krafttraining (Gewichte heben, Widerstandsbänder etc.). Insgesamt fasst das Review einen positiven Effekt von körperlicher Aktivität zur Reduzierung von Müdigkeit/ Erschöpfung zusammen. Allerdings weisen die Studien in den Analysen eine hohe Heterogenität auf, dies bedeutet, dass sich die Studien stark voneinander unterscheiden, wodurch es schwierig ist die Ergebnisse untereinander zu vergleichen bzw. diese zusammenzufassen. Auch werden nicht ausreichend Informationen zu den Einzelstudien geliefert und die Einschätzung des Verzerrungsrisikos der einzelnen Studien kann nicht auf diese zurückverfolgt werden. Somit ist völlig unklar wie hoch die Verzerrungsrisiken in den einzelnen Analysen sind. Allein durch diesen Punkt müssen die Ergebnisse als kritisch betrachtet werden.

Abkürzungsverzeichnis: Medizinische Systeme

AARS: Apparent Affect Rating Scale, ABS: Affects Balance Scale, ACS: affective control scale, AHT: Antihormontherapie, ANOVA: Varianzanalyse, AST: Androgen Suppression Therapie, AUC: Fläche unter der Kurve, BB: Brust Biopsie, BDI: Beck Depression Inventory, BFI: Brief Fatigue Inventory, BMQ: Berlin Mood Questionnaire, BNI: Brief Nausea Index, BPI: Brief Pain Inventory, BSF: Berlin Mood Questionnaire, BSI: Brief Symptom Inventory, CAM: Complementary and Alternative Medicine, CAS: Constipation Assessment Scale, CESD/CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CEQ: Credibility/Expectancy Questionnaire, CIS: Carcinoma in situ, vs: versus, CMQ: Complementary Therapies Questionnaire, CNPI: checklist of nonverbal pain indicators, COI: Interessenskonflikte, CR: Kognitive Restrukturierung, CR: Complete Response, CTx: Chemotherapie, DFS: Krankheitsfreies Intervall (engl. Disease-free survival), EBRx: Externe Strahlentherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EORTC QLQ: European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ C30: European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, ESAS: Edmonton Stage Assessment System, ESAS:AM: Edmonton Symptom Assessment System-Ascites Modification, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy– breast cancer version, FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT&GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity, FSI: Fatigue Symptom Inventory, FV: Friendly Visit, GBB: Gießener Beschwerdefragebogen, GCI: Giessen Complaints Inventory, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HRQL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, HSCT: Stammzellentransplantation, HT: Healing Touch, HTCQ: Healing Touch Comfort Questionnaire, IA: Interaktion, ICE-CTX: CTX aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid, I.V.: Intravenös, kA: Keine Angabe(n), KAM: Komplementäre und alternative Medizin, LOOH: Laying on of hands, LPPS: Lansky Play Performance Scale, LSQ: Life Satisfaction Questionnaire, M: Mittelwert; MAAS: Mindful Attention Awareness Scale, MD: Mittelwertsdifferenz, MFI: Multidimensional Fatigue Inventory, MFSI-sf: Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-short form, MPAC: Memorial Pain Assessment Card, MQOL: McGill Quality of Life Questionnaire, MQOL-HK: McGill quality of life for Hong Kong Chinese, MRS: Mood Rating Scale, MSAS: Memorial Symptom Assessment Scale, MT: Massage Therapie, MYCaW: Measure Yourself Concerns

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

and Wellbeing, NCi-CTC: National Cancer Institute common toxicity criteria, NK Zellen: Natürliche Killerzellen, NPS: Neuropathy Pain Scale, NRS: Numerical Rating Scale, NSCLC: Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (engl.Non-small cell lung cancer); ns: nicht significant; NW: Nebenwirkungen, OP: Operation, OS: Overall Survival, PANAS: Positive and Negative Affect Scales, PAT: Pain Assessment Tool, PCA: Patient Controlled Analgesia, PD: Progressiver Krankheitsverlauf, PFS: Progressionsfreies Überleben; PHQ: Patient Health Questionnaire, PMF: Profile of Mood States–Short Form, PN: Periphere Neuropathie, POMS (-SF): Profile of Mood States (Short Form), PP: Periphere Neuropathie; PPI-VAS: Present Pain Intensity-Visual Analogue Scale, PPTBS: Patient´s Perceptions of Therapy Benefit Survey, PR: partial Response, PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (National Institutes of Health), PSQ: Perceived Stress Questionnaire, PSQI: Pittsburgh Schlafqualität Index, PSS: Perceived Stress Scale, PT: Polarity Therapie, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, QLS: Quality of Life Scale, QOL: Quality Of Life, RAND SF-36: Research and Development (Denkfabrik, welche den Scoring-Algorithmus des urspünglichen Fragebogens SF-36 abgeändert hat) 36-Item Short Form, RCTX: Radiochemotherapie, RE: a rating scale of emotion as defined in terms of relaxation (hereinafter referred to as the “RE scale”) was used. This scale is a self-completed questionnaire developed by Nedate and Agari (1984), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RFS: Rhoten Fatigue Scale, RIMH: Regional induktiver moderater Hyperthermie, RRT: Relaxation Response Therapie, RSC(L): Rotterdam Symptom Checklist, RTX: Strahlentherapie, RTx: Radiotherapie; SASS: Symptoms / Altered Sensations Scale, SCB: Stereotaktische Kern Biopsie, SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R, SD: Standardabweichung, SD: Stable Disease, SDS: Symptom Distress Scale, SF-8: Short Form-8 Health Survey, sig.: significant; SNCR: Skilled Nursing Visit Report form, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, TOI: Trial Outcome Index, TPD: Tursky Pain Descriptors, TT: Therapeutic Touch, TTP: median time to Progression, TWD1: Physische Domäne des WHOQoL-Bref, TWD2: Psychologische Domäne des WHOQoL-Bref, TWD3: Soziale Beziehungsdomäne des WHOQoL-Bref, TWD4: Umgebungsdomäne des WHOQoL-Bref, T0: Baseline; T1, T2: weitere Erhebungszeitpunkte, VAS: Visual Analog Scale, WBH: Ganzkörperhyperthermie, WHOQoL-100/BREF: World Health Organisation Qualtiy of Life-100/Breviate, WW: Wechselwirkungen

2.4. Biologische Therapien I

2.4.1. Carnitin

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Marx (2017): Efficacy and Effectiveness of Carnitine Supplementation for Cancer-Related Fatigue: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. Ref.ID: 734 Eingeschlossene Primärstudien: Cruciani (2009), Kraft	MA Von Einführung der Datenbank bis 12.2016 CINAHL, Cochrane Library, Embase, MEDLINE Einschluss-kriterien: Krebs bedingte Fatigue als primären oder sekundären Endpunkt,	RCTs, PRCTs, nicht randomisiert, nicht-kontrolliert, einarmig N = 1222 Pankreaskarzinom, Mammakarzinom und andere Alter: Mittelwert (SD): Cruciani (2009): 66-70 (13),55% weiblich Kraft 2012: 64 (2), 40% weiblich Cruciani (2012): k.A., 58% weiblich	Cruciani 2009: **Arm A:** L-Carnitin 2x1g (2g Carnitin, 10ml Sirup) täglich (Steigerung an den ersten 4 Tagen) **Arm B:** Placebo für 2 Wochen, dann wie Arm A 2g Carnitin täglich für 2 Wochen; Gesamtdauer 4 Wochen Kraft 2012:	Cruciani 2009: 1. Fatigue mit dem FACT-Anämie Fatigue Subscale 2. QoL mit FACT-Anämie physical Subscale; FACT-Anämie social/family Subscale; FACT-Anämie emotional Subscale;	Cruciani 2009: 1. signifikanter Unterschied zwischen Armen (p=0.03; adjustiert) bei unverblindeter Phase 2. signifikanter Unterschied zwischen Armen für Subskala *Function* (p=0.035; adjustiert) nach 4 Wochen 3. signifikanter Unterschied zwischen Armen	Folgende NW/WW wurden berichtet: Als Endpunkte erfasst: Cruciani 2009: Verstopfung, Diarrhöe, laut Autoren in Verbindung mit Carnitin Hershman 2013: Grad 3 Toxizität,	**Einzelstudien**: Keine Angaben zu den CoI (Madeddu et al., 2012); restliche Studien: Laut Autoren keine COI **Übersichtsarbeit**: Laut Angabe keine CoI Publikationsgebühren durch Bond University APC Funding Scheme finanziert.	SR **CONTRA:** Zahlenverweise für Studien stimmen nicht Wenig kritische Betrachtung der einzelnen Studien bzw. keine detaillierte Beschreibung über Qualitätszuordnung Zu wenig Studien zur Berechnung einer Meta-Analyse Kraft: Drop-Outgründe fehlerhaft bzw. fehlende Zahlen	1a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
(2012), Cruciani (2012), Hershman (2013), Mantovani (2010) Ausgeschlossene Primärstudien: Granziano (2002) – prospektiv einarmig, Gramignano (2006) – prospektiv einarmig, Cruciani (2006) - – prospektiv einarmig, Callander (2014) – nicht randomisiert, Iwase (2016) – Multipräparat,	Carnitin als alleinige oder kombinierte Intervention, englische Sprache 12 Studien insgesamt, Insgesamt 1606 untersuchte Personen; 3Studien nur Probanden mit Carnitindefizit, 5 Studien mit Selbstberichteter Fatigue, 6 Studien ohne Kriterien bezüglich Carnitin oder Fatigue; 3 Studien einarmig, 8	Mantovani: 63 (12), 47% weiblich Hershman: Median: 50-52; Range: 26-80, 100% weiblich	**Arm A:** L-Carnitin Liquid, 4g täglich **Arm B:** Placebo; Gesamtdauer 3 Monate <u>Cruciani 2012:</u> **Arm A:** (10g Levocarnitin in 100ml Lösung); 2x 1g L-Carnitin täglich **Arm B:** Placebo für 1 Monat, dann wie Arm A 2x 1g täglich Gesamtdauer: 2 Monate <u>Hershman 2013:</u> **Arm A:** Acetyl-L-Carnitin Kapseln, 6x	FACT-Anämie Function Subscale; Linear Analogue Scale Assessments 3. Physische Funktionalität mit KPS 4. Nebenwirkungen Kraft 2012: 1. Fatigue nach 3 Monaten zu Baseline mit BFI 2. Anthropometrie (BMI) nach 6 Wochen mit BIA 3.	(p=0.002; adjustiert) 4. 1x Diarrhöe; 1x Verstopfung <u>Kraft 2012:</u> 1. kein Unterschied zwischen Zeitpunkten u./o. Gruppen (p>0.05) 2. Unterschied zwischen Armen (p<0.018) 3. Global Health Status Sub-gruppe: Unterschied zwischen Armen (p<0.041); Kognitive Funktion Sub-gruppe: Unterschied zwischen	Erbrechen (Arm A), Schlafstörung (Arm B), keine Unterschiede zwischen Armen über alle NW (p>0.05). <u>Cruciani 2012 (CTCAE):</u> Keine Unterschiede zwischen Grad 5 Adverse Events (Todesfälle). <u>Mantovani 2010:</u> Je 2x Grad 3/4 Diarrhöe in Arm A und Carnitin-		Einzelstudienbewertung der SR: Negativ (Hohes Biasrisiko): Graziano et al. 2002; Gramignano et al. 2006; Cruciani et al. 2006, 2009; Callander et al. 2006; Iwas et al. 2016; Madeddu et al. 2012 Neutral (Moderates Biasrisiko): Mantovani et al. 2012; Macciò et al. 2012 (keine Verblindung; keine Placebo-/Kontrollgruppe; keine Einbindung möglicher konfundierender Variablen; Randomisierung, keine Intention-to-Treat Analyse)	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Maccio (2012) - Multipräparat, Madeddu (2012) - Multipräparat	mit Vergleichsarm (4x Placebokontrollgruppe, 5x usual care oder aktive Kontrolle) 8 Studien offen, 2 doppelt verblindet, 2 beides Dauer 1Woche - 6 Monate		500mg ALC (3g täglich gesamt) **Arm B:** Placebo Gesamtdauer: 6 Monate <u>Mantovani 2010:</u> Alle Probanden bekamen: Polyphenol 300 mg täglich; Liponsäure 300 mg täglich; Carbocysteine 2.7 g täglich; Vitamin E 400 mg täglich; Vitamin A 30,000 IU täglich; und Vitamin C	QoL nach 3 Monaten mit EORTC-QLQ-C30 global health status sub-group; nach 6 Wochen mit EORTC-QLQ-C30 cognitive function sub-group <u>Cruciani 2012:</u> 1. Fatigue nach 4 Wochen mit BFI; mit FACT-Fatigue 2. Simmung mit Centre for Epidemiolo	Armen (p<0.034) <u>Cruciani 2012:</u> 1. BFI: signifikante Verbesserung in Arm A (SMD=-1.0; 95% KI: -1.3, -0.6) und Arm B (SMD= -1.1; 95% KI: -1.4, 0.8); kein Unterschied zwischen den Armen FACT: kein Unterschied zwischen den Armen (p=0.064) 2. kein Unterschied zwischen den Armen (p=0.093) 3.	Arm. Keine Unterschiede zwischen Armen (p=kA). Wenn Vergleichgsruppe: Keine Unterschiede		Positiv (Niedriges Biasrisiko): Kraft et al. 2012; Cruciani et al. 2012; Hershman et al. 2013 <u>Kraft 2012:</u> **PRO:** Überprüfung der Patient Compliance (Messung des Carnitin-Levels) **CONTRA:** Unklar welche Analyse gerechnet wurde (ITT oder PPS) Wurde Effekt durch kleine Stichprobe unterschätzt? <u>Cruciani 2012:</u> **PRO:** Poweranalyse a priori + Stichprobengröße erreicht	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			500 mg täglich **Arm A:** L-Carnitin 4g täglich Vergleichsgruppe MPA (500mg täglich) oder MA (320mg täglich) + EPA angereicherte Ergänzung + Thalidomid (200mg täglich) + L-Carnitin (4g täglich) Andere Gruppen: MPA oder MA, EPA, Thalomid, Carnitin Gesamtdauer: 4 Monate	gic Studies Depression Scale 3. Physische Funktionalität mit ECOG PS nach 8 Wochen <u>Hershman 2013:</u> 1. Fatigue nach 6 Monaten mit FACT-Fatigue 2. Funktionaler Status nach 12 Wochen mit FACT-Taxane Trial Outcome Index	kein Unterschied zwischen Zeitpunkten u./o. Gruppen (p=0.063) <u>Hershman 2013:</u> 1. kein Unterschied zwischen Zeitpunkten u./o. Gruppen (p=0.51) 2. Unterschied zwischen Armen nach 6 Monaten (p=0.03) 3. 3x Grad 3 Toxizität, 1x Erbrechen, 1x Schlafstörungen <u>Mantovani 2012:</u> 1.			**CONTRA:** Keine Altersangabe der Probanden <u>Cruciani 2009:</u> **PRO:** Poweranalyse a priori <u>Hershman 2013:</u> **PRO:** Überprüfung der Patient Compliance <u>Mantovani 2010:</u> **PRO:** Überprüfung der Patient Compliance	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Arten der Kontrollgruppe: Placebo (4x), 5-armig (1x) + 2x Crossover	3. Nebenwirkungen <u>Mantovani 2010:</u> 1. Fatigue nach 4 Monaten mit MFSI-SF 2. QoL nach 4 Monaten mit EORTC-QLQ-C30, EQ-5D index, EQ-5D visual analogue scale 3. Physische Funktionalität nach 4 Monaten mit ECOG PS 4. Anthropom	signifikante Verbesserung in Vergleichsgruppe (p=0.047), signifikanter Unterschied zwischen Gruppen für mittlere Veränderung (p=0.004) 2. kein Unterschied zwischen Zeitpunkten u./o. Gruppen 3. Verbesserung in beiden Armen (p≤0.0001) 4. DEXA: Verbesserung in Vergleichsgruppe (p=0.0148);				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				etrie (Lean body mass) nach 4 Monaten mit BIA, DEXA, CT zu L3 5. Muskelkraft (Griffstärke) nach 4 Monaten mit Dynamometer 6. Appetit mit VAS	Unterschied zwischen den Armen (p<0.001) CT: Verbesserung in Vergleichsgruppe (p=0.001) 5. kein Unterschied zwischen Zeitpunkten 6. Verbesserung in Vergleichsgruppe (p=0.00037) <u>Alle 12 Studien:</u> Zu 1. 8 Studien berichten von einer Verbesserung der Fatigue (Gramignano et al. 2006,				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Cruciani et al. 2006, Cruciani et al. 2012, Madeddu et al 2012, Veränderung innerhalb Gruppe; Iwase et al. 2016, Mantovani et al. 2010, Veränderung zwischen Gruppen; Cruciani et al. 2009, Maccio et al. 2012, zwischen Gruppen) und 4 berichten von keinem Mehrwert (Hershman et al. 2013; Kraft et al. 2012; Callander et al 2014; Graziano et al. 2002)				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					MA mit 3 Studien: (Hershmann et al. 2013; Kraft et al. 2012; Cruciani et al. 2012) Keine Verbesserung der Fatigue durch Carnitingabe (SMD=0.06; 95% KI: -0.09, 0.21; p =0.45). Zusammenfassung der Autoren: “Results from studies with lower risk of bias do not support the use of carnitine supplementation for cancer-related fatigue.“				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Marx (2017): Das Review von Marx et al. fokussierte sich auf Studien, welche den Einfluss von Carnitin auf Fatigue (krebsverursachte Müdigkeit/Erschöpfung) erhoben haben. Mit einer systematischen Literaturrecherche fanden die Autoren die Autoren letztlich 12 Studien aus zunächst gefundenen 1727 Studien, welche ihren Auswahlkriterien entsprachen. Davon wurden 3 Studien als methodisch hochwertig eingestuft, so dass mit ihnen eine Analyse durchgeführt wurde, um den mittleren Effekt von Carnitin auf Fatigue aus den Studien zu errechnen. Das Review bietet eine übersichtliche Darstellung der einzelnen Studien und deren Ergebnisse. Hierbei berichten sie auch alle anderen erhobenen Merkmale aus den Studien, neben Fatigue. Allerdings wird am Ende nur ausführlich auf die Ergebnislage der Studien zu Fatigue eingegangen, so dass man für genauere Informationen der anderen erhobenen Merkmale noch einmal einzeln in die Studien schauen muss. Die 12 Studien wurden von den Autoren nach einer etablierten Checkliste in die Qualitätskategorien positiv (3x), neutral (2x) und negativ (7x) eingeteilt. Insgesamt finden 8 der 12 Studien einen positiven Effekt von Carnitin auf Fatigue und 4 Studien nicht. Bei den gefundenen Effekten in den Studien handelt es sich teilweise nur um eine Verbesserung innerhalb der Gruppen, nicht aber im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, was die Aussagekraft mindert. Zudem weisen viele Studien qualitative und methodische Mängel auf oder der Effekt des Carnitin kann nicht allein bzw. unabhängig von äußeren Einflüssen betrachtet werden. Mit der Analyse der 3 qualitativ hochwertigen Studien fanden die Autoren im Mittel keinen bedeutsamen Effekt von Carnitin auf krebsverursachte Fatigue. Allerdings sind 3 Studien für eine Meta-Analyse sehr gering und das Ergebnis demzufolge nicht sehr aussagekräftig. Die Autoren schlussfolgern, dass die meisten Studien mit niedriger Qualität einen (positiven) Einfluss von Carnitin finden, während die qualitativ hochwertigeren und damit aussagekräftigeren und vertrauensvolleren Studien keinen Effekt finden.									

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cavallini (2005): Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet Randomisiert	Prostatakarzinom; Post-OP (BNSRRP), erektile Dysfunktion nach Operation, mindestens 6	**Arm A:** N = 32 Propionyl-L-Carnitin (PLC) 2g täglich + Acetyl-L-Carnitin (ALC) 2g täglich	T0: vor Therapiebeginn T1: 4 Monate nach Therapiebeginn	Zu 1. T1: IIEF: Arm A signifikant besser als Arm B und Arm B bessere Werte im Vergleich zu Arm C in Domänen: Erektile Funktion	Folgende NW wurden berichtet: Arm C: abdominale Schmerzen (3.4%); Arm A: Kopf-	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Doppelt verblindet und Kontrolle dessen Kontrolle der korrekten Einnahme	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* Ref.ID: 732	3 Arme, Eingeschlossen: N = 110, Ausgewertet: N = 96 Attrition: Arm A: 5x gegen Studienprotokoll verstoßen, Arm B: 4x gegen Studienprotokoll verstoßen, 1x unzufrieden mit Therapie, Arm C: 2x gegen Studienprotokoll verstoßen, 2x unzufrieden mit Therapie) Land: k.A., 01.04.1999-01.02.2004	Monate nach OP, in Beziehung seit mindestens 6 Monaten (vor OP) 100 % Männlich, Alter: Mittelwert (SD): Arm A: 63 (3.9), Arm B: 61 (4.4), Arm C:61.4 (4.4)	+ 100mg Sildenafil bei Bedarf **Arm B:** N = 35 Sildenafil 100mg bei Bedarf + Placebo **Arm C:** N = 29 Placebo Immer gleiche Person zur Examination der Penisarterien	**Prim. Endpunkte:** 1. Erektile Funktion mit International IIEF zu T1 2. Zufriedenheit mit sexueller Funktion mit Semistrukturiertem Interview : vor der Therapie + Follow Up nach 4 Monaten **Sekund. Endpunkte:** 3. Veränderung spektraler Pfade der Penisarterie durch dynamische	(Mittelwert[SD]= 27,3 [4.6] > 21,7 [6.8] > 11,7 [3.7]), Zufriedenheit mit sexueller Aktivität (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]) und generelles sexuelles Wohlbefinden (8.6 [2.0]> 5,4 [2.7] > 2.8 [0.7]; p=kA) Zu 2. T1: Höhere Zufriedenheit in Arm A (87.5%) im Vergleich zu Arm B (51.3%; p<0.05) und in Arm B im Vergleich zu C (6.8%; p<0.01) Zu 3. Keine Gruppenunterschiede oder	schmerzen (25%), Rötung (21.8%), Benommenheit (9.4%), Übelkeit (6.2%), Schnupfen (6.2%), Euphorie (6.2%); Arm B: Kopfschmerzen (28.1%), Rötung (22.8%), Benommenheit (8.5%), Schnupfen (8.5%), Übelkeit (5.7%) Laut Autoren verursacht durch Sildenafil (kein		der Medikamente/Placebos Detaillierte Darstellung der Attrition und Drop-Outs Randomisierte Block Analyse (Matching) Aktive und passive Kontrollgruppe **CONTRA:** Unklar warum Gruppengrößen bei Randomisierung ungleich Inkonsistente Angabe der Anzahl in Placebogruppe (mit/ohne Attrition – Abstract zu Haupttext) Keine Effektstärken berichtet	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				n Farbdoppler 4. ICI Test 5. NW	Veränderung innerhalb der Arme Zu 4. T1: signifikante Erhöhung der positiven Testungen in Arm A im Vergleich zu T0 (36.4% vs. 63.6%; p<0.01) 5. T1: Arm A und B signifikant mehr NW als Arm C (chi²= 18.786; p<0.01), aber kein Unterschied zwischen Armen **Zusammenfassung der Autoren:** "Carnitines have been demonstrated to be therapy for ED and to improve the efficacy of sildenafil in restoring sexual	Unterschied in NW zwischen Arm A und B)		Keine Signifikanzangaben insbesondere für IIEF Keine Intention-to-Treat Analyse Kein Gruppenvergleich für ICI Keine Angabe wer Interviews durchgeführt hat oder wie/ wo genau Variablen erhoben wurden Unklare Rekrutierungsmethode Keine Angabe von Reliabilitäten der Messinstrumente Einschätzung des Erfolgs des ICI teilweise subjektiv Hohe Anzahl an Drop-Outs wegen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					potency. […] Speculatively, the therapy of carnitines plus sildenafil may be used for ED following all conditions (ie, rectal excision, external beam radiotherapy used for prostate cancer) in which vascular and neural supply to the penis are damaged, but more studies are needed in this field.“			Verletzung des Studienprotokolls → Probleme der Durchführbarkeit? Tabelle: keine Beschreibung, was Angaben sind (Mittelwerte, SD?) Keine Beschreibung, wie viel Sildenafil tatsächlich genommen (bei Bedarf?) , wurde – in Analyse wird davon ausgegangen, dass Gruppen es genommen haben	
Cavallini (2005): In dieser Studie wurde der Einfluss von Carnitin als Verstärkung der üblichen Medikation (Sildenafil) bei erektilen Dysfunktionen in Folge einer Prostatektomie untersucht. Es nahmen 96 Patienten an der Studie teil, davon waren 29 in der Kontrollgruppe und erhielten ein Placebo, 35 erhielten ein Placebo und Sildenafil bei Bedarf (Interventions-Kontrollgruppe) und 32 erhielten zwei Carnitinpräparate (ALC, PLC) und Sildenafil bei Bedarf (Interventionsgruppe). Nach 4-monatiger Einnahme zeigten sich deutliche Verbesserungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Interventions-Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe, auch die Zufriedenheit mit der sexuellen Aktivität und der Fähigkeit für eine Erektion war am höchsten in der Interventionsgruppe. Trotz vielversprechender Ergebnisse trat eine hohe Anzahl an Nebenwirkungen in den beiden Interventionsgruppen auf, welche laut Autoren allerdings durch das Sildenafil verursacht wurden. Die Analyse ist übersichtlich und logisch, jedoch wurde bei der Berichterstattung häufig auf statistisch relevante Werte verzichtet, welche (k)einen Unterschied belegt hätten.										
Cruciani (2009): L-	Prospektiv Multizentrisch	Gemischte Krebsdiagnosen,	**Arm A:** N= 17	T0: vor Intervention (Baseline)	Zu 1. T1 (ITT): Keine Unterschiede	Folgende NW/WW wurden	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Carnitine Supplementation in Patients with Advanced Cancer and Carnitine Deficiency: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of pain and symptom management.* Ref.ID: 738	1. Phase der Studie: doppelt verblindet 2. Phase der Studie: Offen Randomisiert Cross-Over Design 2 Arme, Eingeschlossen: Phase 1: N = 29, Attrition: Arm A: 7 (2x verstorben, 3x Verschlechterung, 1x Diarrhöe, 1x Follow-up verpasst); Arm B: 5 (1x verstorben, 2x Verschlechterung, 2x geringe Fatigue) Phase 2: N = 17, Drop-Out: 2 (1x pro Arm), Phase	fortgeschrittenes Stadium 55% weiblich, Alter Mittelwert (SD): 66-70 (13) CTX, RTX Patienten mit Carnitindefizit (freies Carnitin < 35 µ mol/ L für Männer oder < 25 µ mol/L für Frauen oder Acyl/freies Carnitin Ratio > 0.4), moderate bis schwere Fatigue und ein KPS ≥ 50	L-Carnitin (0.5 g/täglich für 2 Tage, dann 1 g täglich für 2 Tage, und dann 2 g (2x1g) täglich für 10 Tage) in 10ml Sirup =14 Tage + 14 Tage nach Entblindung **Arm B:** N= 12 Placebo für 14 Tage, dann 14 Tage L-Carnitin 2g (2x 1g) täglich für 14 Tage	T1: 2 Wochen (Ende 1. Phase) T2: eine Woche nach Start der Intervention T3: 4 Wochen (Ende 2. Phase) **Primäre Endpunkte** 1. Fatigue mit FACT-An Subskala 2. Wohlbefinden mit FACT-An Subskalen (Physical, social/family, emotional, function) und QoL mit LASA	zwischen Gruppen u./o. Zeitpunkten T3: (PPA, pattern mixture analysis) Stärkere Veränderung für Arm A im Vergleich zu B (b=2.6; p=0.03; adjustiert) Arm A: T0: M= 16.0 ± 8.5 – T3: M= 22.4 ±10.7; Arm B: T0: M=11.8±6.1– T3: M=15.1±4.8 Zu 2. T3:signifikanter Unterschied für funktionale Subskala (b=1.9; p=0.03; unadjustiert; b=2.0; p=0.002; adjustiert; Arm A: T0: M=11.4 ±5.1 – T3: 11.0±3.2; Arm B: T0: M=10.8 ±6.0 – T3: M=9.2 ±3.8), bedingt durch	berichtet: 1x Verstopfung und 1x Diarrhöe laut Autoren in Verbindung mit Carnitin (Probanden wurden bei jedem Kontakt nach NW gefragt)	"The study was funded by grant # R21AT01025 from the National Institutes of Health."	Intention-to-Treat Analyse Bockweise Randomisierung entsprechend RTX oder CTX, Geschlecht und Hämoglobinlevel Poweranalyse Erklärung über ungleich große Gruppen (blockweise Randomisierung) Kritische Auseinandersetzung mit Ergebnissen in Diskussion **CONTRA:** Nur Einbezug der Baselinewerte in zusätzlicher sekundärer Analyse (PPA)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	beendet Arm A: 11, Arm B: 5 ITT-Analyse: N=29 Per Protocol Analyse N= 27 Land: Amerika., Zeitraum: kA			3. Mentaler Status/ Funktion mit dem MMSE 4. Physische Funktion mit dem KPS **Sekundärer Endpunkt:** 5. Nebenwirkungen (nachgefragt)	Senkung der Werte in Arm B, kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 3. Keine Unterschiede zwischen Gruppen u./o. Zeitpunkten Zu 4. T2: signifikanter Unterschied zwischen Armen (b=2.58; p=0.003, unadjustiert b=2.7; p=0.002, adjustiert; Arm A: T0: M=58.2±8.8 – T3: M=64.2 ±9.0; Arm B: T0: M= 57.0 ±4.8 – T3: M= 50.0±15.5) mit höheren Werten für Arm A und niedrigeren für Arm B Zu 5.			Effekte in PPA nur für Kontrolle von Baselinewerten und Alter Kleine Stichprobe Angabe des benötigten freien Carnitins für Männer in Abstract und Haupttext verschieden	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					NW in 21/29 Patienten (Hospizpatienten); 7 hospitalisiert (A:4x, B:3x); 15 der Hospiz und 8 der nicht-Hospiz Patienten berichteten NW: Übelkeit/ Erbrechen (A:2x), Magenprobleme (A:2x), erhöhter Schmerz (B:2x), Diarrhöe (A:2x), Verwirrung (B:1x), Tinnitus (B:1x); nur 1x Verstopfung und 1x Diarrhöe laut Autoren in Verbindung mit Carnitin **Zusammenfassung der Autoren:** "Accordingly, these results provide no support				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					for a positive effect on fatigue and function from L-carnitine supplementation in patients with advanced cancer, carnitine deficiency, and fatigue […].“				
Cruciani (2009): Die Studie untersuchte den Einfluss von Carnitin auf Müdigkeit/ Erschöpfung verursacht durch eine Krebserkrankung bzw. die damit verbundene Chemotherapie und Medikation. Insgesamt 33 Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen und einem Carnitindefizit, verursacht durch die Behandlung wurden zufällig 2 Gruppen zugeordnet. Die eine Gruppe erhielt über 4 Wochen 2g Carnitin täglich, während die andere Gruppe 2 Wochen ein Placebo erhielt und erst dann für die nächsten 2 Wochen auch 2g Carnitin täglich. Zu Beginn der Studie wusste keiner der Probanden ob er Carnitin oder ein Placebo erhielt, nach 2 Wochen wurde dies offen gelegt, so dass beide Gruppen wussten, dass sie Carnitin erhielten oder zuvor ein Placebo erhielten und nun aber auch Carnitin bekommen. Nach 4 Wochen zeigte sich eine stärkere Besserung der Müdigkeit in der Gruppe, die von Anfang an Carnitin erhielt. Zudem zeigten die Ergebnisse eine Verschlechterung der Lebensqualität im Sinne der Funktionalität für die anfängliche Placebogruppe und eine generelle bessere körperliche Funktionalität in der Gruppe, die von Anfang an Carnitin erhielt. Zusammenfassend ist das Ergebnis der Besserung der Müdigkeit allerdings nicht interpretierbar, da der Effekt erst auftrat, als die Probanden wussten, welcher Gruppe sie ursprünglich zugeordnet waren. Auch der Effekt der besseren körperlichen Funktionalität bzw. schlechteren funktionalen Lebensqualität tritt erst nach 4 Wochen und damit unter dem Wissen der Gruppenzugehörigkeit auf.										
Cruciani (2012): L-Carnitine Supplementation for the	Prospektiv Multizentrisch 1. Phase der Studie: doppelt verblindet 2. Phase der Studie: Offen	Invasiver Krebs gemischte Krebserkrankungen Arm A: 58.2% und Arm B:	**Arm A:** N= 189 L-Carnitin 2g (2x 1g) täglich oral Dauer: 8 Wochen **Arm B:**	T0: Baseline T1: nach 4 Wochen T2: nach 8 Wochen **Primärer Endpunkt:** 1. Fatigue mit BFI zu T1	Zu 1. Von T0 zu T2: Verbesserung der Fatigue in Arm A: MD= -0.96; 95% KI: -1.32,-0.60 und Arm B: MD= -1.11; 95% KI: -1.44,-0.78; kein	Keine Gruppenunterschiede zwischen NW Grad 5 (Fisher’s exact p=0.64).	Laut Angabe keine CoI Flüssigkeiten geliefert von Sigma Tau Pharmaceuticals,	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Balanciert nach Geschlecht, PS (0-1 vs. 2-3) und CTX	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Management of Fatigue in Patients With Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the America*	Randomisiert/ Balanciert Cross-Over Design 2 Arme, Eingeschlossen: N= 376 Attrition vor Behandlungsstart: Wiederruf (A: 26x, B: 17x) , Behandlung verweigert (A: 18x, B: 12x), Verstorben (A: 2x, B: 2x), Krankheitsfortschreiten (A: 2x, B: 1x), nicht geeignet (A: 2x), NW (A: 2x, B: 1x), Registrierung storniert (B: 1x); Behandlung 1. Phase erhalten N= 333	57.7% weiblich, Alter: kA CTX, RTX Patienten mit moderater bis schwerer Fatigue; Score ≥ 2 (0-4, FACIT-F, „I feel fatigued.“. Komorbiditäten: Carnitindefizit (freies Carnitin < 35 µ mol/ L für Männer oder y< 25 µ mol/L für Frauen oder Acyl/freies Carnitin Ratio > 0.4) (T0: Arm A: 34% und Arm B: 32%, T2:	N= 187 Placebo Dauer: 4 Wochen, dann L-Carnitin für weitere 4 Wochen	**Sekundäre Endpunkte:** 2. Fatigue mit FACIT-FI 3. Depression mit CES-D und Schmerz mit BPI 4. Performance Status mit ECOG 5. Nebenwirkungen mit CTCAE (Version 3) 6. Carnitindefizit	Gruppenunterschied (z-transformierter Unterschied= -0.58; p=0.57) Zu 2. T1: keine Gruppenunterschiede (p=0.61) Zu 3. T1: kein Gruppenunterschiede (Depression: p=0.93, Schmerzstärke: p=0.61, Störung durch Schmerz: p=0.75); Reduziertes Modell: Reduzierung von Fatigue, Depression, Schmerz über Zeit in beiden Armen (p<0.001) Zu 4.	Ein Todesfall möglicherweise verursacht durch Treatment. Ansonsten möglicherweise/wahrscheinlich/ definitiv: Hämoglobin (A:10x, B:9x), Thrombozyten (B:2x), Fatigue (A:2x), Juckreiz (A:1x), Ausschlag (A:1x), Tod durch Krankheitsfortschritt (B:2x), Anorexie (B:1x), Verstopfung	Gaithersburg, MD).	Kontrolle für aktuelle Carnitineinnahme Hohes Cronbachs Alpha für BFI zu jedem Zeitpunkt Subgruppenanalyse um Moderatoreffekte auszuschließen oder zu erkennen Ausführliche Erhebung der Adverse Events und tabellarische Darstellung **CONTRA:** Arm B>A für Schmerz mit BPI oder Analgetikanutzung (A:61% vs. B:49.7%; p=0.04) Attrition und Angabe der verbliebenen Gruppengrößen geht nicht auf	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
n Society of Clinical Oncology. Ref.ID: 737	Attrition während 1. Phase: Wiederruf (A: 31x, B: 36x), NW (A: 11x, B: 17x), Behandlung verweigert (A: 10x, B: 13x), verstorben (A: 4x, B: 1x), Krankheitsfortschreiten (A: 3x, B: 1x), Anderes (A: 3x, B: 4x) Behandlung 2. Phase erhalten N= 266 Attrition während 2. Phase: Behandlung früher beendet (A: 28x, B: 29x), NW (A: 11x, B:11x), Behandlung verweigert (A: 9x, B: 5x), Verstorben (A: 2x, B: 5x),	13.5% und 11.5%). Medikamente: Psychostimulantien (A: 2.1%, B: 3.2%), Analgetika (A: 44.4%, B: 33.7%), Antidepressiva (A: 28.6%, B: 27. 8%)			T1: Keine Gruppenunterschiede (p=0.13); T2: Keine Gruppenunterschiede (p=0.63) 5. kein Unterschied zwischen Gruppen für Grad 5 NW (Fisher's exakt p=0.64) Zu 6. T1: signifikanter Unterschied, mit mehr Carnitindefizit in Arm B (A:11%, B:L 33%; p≤.001) **Zusammenfassung der Autoren:** "We found that this particular approach for L-carnitine supplementation lacks efficacy	(A:1x), Diarrhöe (A:1x, B:4x), Schwindel (A:4x, B:4x), Erbrechen (A:1x, B:2x), Infektion Grund unbekannt, Urogenitaltrakt (A:1x), Abdominalschmerzen (A:1x, B:2x), Atemnot (A:2x), Vorhofflimmern (B:1x), Gestank (B:1x), extrapyramidale Symptome (B:1x) Mit „Treatment assoziiert", wahrscheinli		Zeitpunkt der Ergebnisse für Sekundäre Endpunkte unklar Hoher Drop-Out/Attrition (Attrition von 44%, über 60 haben Treatment verweigert, unklar warum) Keine Intention-to-Treat Analyse Keine Angabe von einzelnen p-Werten zu Vergleichen (z.B. Baselinewerte) Keine Altersangabe der Patienten, Krebserkrankungen und Zeitraum der Erhebung Aus Appendix nicht klar herauszulesen, welche AE „definitiv	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Krankheitsfortsch reiten (A: 2x, B: 3x), Anderes (A: 4x, B: 4x) PPA: N= 209 (A: 104, B: 105) Land: USA, Zeitraum: kA				in treating cancer fatigue in this patient population."	ch CTX/RTX gemeint. Allerdings Beschreibun g nicht eindeutig.		Therapieassoziiert" sind Todesfall der möglicherweise Therapieassoziiert ist, in der KG? Bzw. nicht identifizierbar, an was er starb & was ist mit NOS Todesfällen (2x)? Darstellung der NW nicht eindeutig, mit Unstimmigkeiten zwischen Text und Tabelle (Anzahl); als auch Beschreibung für Gründe der Todesfälle von Text zu Tabelle nicht stimmig	

Cruciani (2012): An dieser zur Untersuchung von Carnitin auf Müdigkeit/Erschöpfung verursacht durch eine Krebserkrankung bzw. die damit verbundene Chemotherapie und Medikation nahmen 376 Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen teil. Sie wurden zufällig 2 Gruppen zugeteilt, von der eine Gruppe 2 Monate lang täglich 2g Carnitin erhielt, während die andere zunächst ein Placebo erhielt und erst nach 1 Monat Studienlaufzeit wie die andere Gruppe Carnitin erhielt. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen nach 1 Monat bezüglich der Besserung/Verschlechterung der Fatigue. Dies ist dadurch zu begründen, dass bei beiden Gruppen eine Besserung über die Zeit auftritt, unabhängig davon, ob sie Carnitin oder ein Placebo erhalten haben. Andere Messungen über die Besserung/ Verschlechterung der Stimmung der Patienten nach 4 Wochen oder deren körperliche Funktionalität nach 8 Wochen durch Carnitin blieben ebenfalls ergebnislos. Insgesamt beeindruckt die Studie mit einer großen Anzahl an Patienten in den beiden Gruppen und einer ausführlichen Analyse der Daten. Allerdings fehlen wichtige Eckdaten zu den Patienten wie Alter oder Art/ Verteilung der Krebserkrankung. Auch der genaue Ablauf und Zeitpunkte für die Datenerhebung sind nicht klar aus der Studie raus zu lesen.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hershman (2013): 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*	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossen N= 409 Ausgewertet N= 395 (Attrition: Nicht auswertbar für Toxizität: Arm A: 7x, Arm B: 7x) Zu T2: N= 347; Arm A: 174 (84%), Arm B: 173 (86%) ausgewertet Kein Unterschied zwischen	Brustkrebs (Stadium I-III; >50% Stadium 2), Taxane-basierte CTX, 100% weiblich, Alter: Median (Range): Arm A: 52 (27-80); Arm B: 50 (6-77); Patienten bekamen Docetaxel oder Paclitaxel; Zubrod Performance Status: 0-2	**Arm A:** N= 208 ALC, 3g (à 6 Kapseln (Hydrochloride, Zellulose, 500mg ALC)) täglich für 24 Wochen **Arm B:** N= 201 Placebo-kapseln, 6x (Zellulose) täglich für 24 Wochen	T0: Baseline T1: nach 12 Wochen T2: nach 24 Wochen T3: nach 36 Wochen T4: nach 52 Wochen T5: nach 104 Wochen **Primärer Endpunkt** 1. CIPN mit NTX vom FACT **Sekundäre Endpunkte** 2. Funktionaler Status mit (FACT-) TOI 3. Fatigue mit FACIT 4. NTX Grad	Zu 1. Zu T1: niedrigere Werte für Arm A (höhere CIPN) im Vgl. zu Arm B (T0-T1: A: -5.2 Punkte vs. B: -4.5 Punkte), aber nichtsignifikanter Unterschied (lineare Regression, adjustiert für Baselinewerte: 0.9 Punkte zwischen Armen, 95% KI: -2.2, 0.4; p = 0.17); Größere Wahrscheinlichkeit für Arm A über 5 Punkte im FACT-NTX zu sinken, aber nicht signifikant (OR: 1.48; 38% vs. 30%; p=0.08) T2: T0-T2: Arm A -5.3 Punkte vs. Arm B – 3.6 Punkte; lineare Regression:	Systematische Erhebung mit CTCAE: 2x Toxizität 3. Grades als Folge des Treatments; 1x Erbrechen Grad 3 (Arm A), 1x Schlafstörung Grad 3 (Arm B); Neuropathie Grad 3 - 4 (8x Arm A, 1x Arm B) verursacht durch Taxane	Laut Angabe keine CoI “Financial support by Dawn L. Hershman.”	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Ausschluss anderer Medikation zur Behandlung von CIPN Angabe, dass 5 Punkte Verschlechterung in FACT-NTX Score klinisch relevant ist Poweranalyse Große Stichprobe, welche vorheriger Poweranalyse angemessen ist Compliance erhoben (kein Unterschied zwischen Gruppen) **CONTRA:** Patienten wurden über Ziel der Studie aufgeklärt, Symptomeinschätzung subjektiv und könnte	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. Ref.ID: 740	Gruppen für Drop-Out Raten. Land kA, Zeitraum September 2009 – Februar 2011			5. CTCAE Version 3 Neuropathie (motorisch und sensorisch) und andere NW	Arm A 1.8 Punkte weniger als Arm B und damit signifikanter Gruppenunterschied (95% KI: -3.2,-0.4; p = 0.01), bedeutet mehr selbstberichtete Neuropathie Symptome in Arm A; Größere Wahrscheinlichkeit für Arm A über 5 Punkte im FACT-NTX zu sinken (OR: 1.57; 38% vs. 28%; p = 0.05) Zu 2. T1: Kein Unterschied in Arm A (T0: M= 99.3 – T1: M=91.9; MD=7.4) im Vergleich zu Arm B (T0-T1 MD= 7.4); p=0.92			durch Wissen des Ziels beeinflusst sein Keine Effektstärken Keine Laborwerte erhoben (objektiv) Keine Intention-to-Treat Analyse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					T2: MD zwischen Arm A und Arm B= 3.5 Punkte; 95% KI: -6.5,-0.4; p=0.03; repräsentiert eine signifikante Verringerung in Arm A im Vgl. zu B Zu 3. Kein Gruppenunterschied (T1: p=0.20; T2: p=0.51), höhere Werte in beiden Armen über Zeit Zu 4. Kein Gruppenunterschied 5. Siehe NW **Zusammenfassung der Autoren:** “Patients should be discouraged from using ALC and				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					other nutritional supplements that do not have proven efficacy, given the potential for harm."				
Hershman (2013): Diese groß angelegte Studie mit anfänglich 409 Brustkrebspatienteninnen, beschäftigte sich vorranging mit dem Einfluss von Carnitin auf durch Taxane-basierte-Chemotherapie verursachte periphere Neuropathie (eine erhöhte Toxizität im Gehirn, welche alle Funktionen des Körpers negativ beeinflusst). Die Studie dauerte insgesamt 24 Wochen, also 6 Monate. Die Patientinnen wurden zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, eine Gruppe erhielt 3g Carnitin täglich während die Vergleichsgruppe ein Placebo erhielt. Nach 12 Wochen zeigten sich noch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen, auch wenn beide Gruppen eine Verschlechterung der körperlichen Funktionen zeigen. Nach 6 Monaten zeigt die Gruppe, welche Carnitin erhielt eine deutliche Verschlechterung in der allgemeinen Funktionalität und eine erhöhte Toxizität, damit eine erhöhte Verschlechterung der peripheren Neuropathie im Vergleich zur Placebogruppe. Messungen zur Beeinflussung der Müdigkeit/ Erschöpfung blieben statistisch ergebnislos. Die Autoren raten insgesamt von einer Einnahme von Carnitin ab, da dies die Symptome der Patientinnen deutlich verschlechtert hat.									
Koyama (2017): Intravenous Carnitine Administration in Addition to Parenteral Nutrition With Lipid	Prospektiv Monozentrisch Verblindung kA Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N = 16, Ausgewertet: N = 16 Japan, 2014-2016	Magenkarzinom, Kolorektalkarzinom, I-III Post-OP, kein CTX u./o. RTX 43.8% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 68 (9.6) Periphere postoperative parenterale	Blutproben zu T0, T1, T3 und T4; Carnitinkonzentration zu T0, T1, T3, T7; C-Reaktives Protein (CRP) zu T3 und T7, Urinproben zu T3 und T7 **Arm A:** N = 8	T0: präoperative Phase T1: 1 Tag nach OP T2-T7: Tag 2- 7 nach OP **Prim. Endpunkt:** 1. Komplikationen (infektiös, mechanisch,	Zu 1. Keine Unterschiede zwischen den Armen für Komplikationen (in beiden Armen jeweils N=2; p=0.715) oder Art der Komplikation (p >0.05) **Zusammenfassung der Autoren:** „The results of the present study show that intravenous	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine CoI Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch *Grants-in-Aid for Science Research* vom *Ministry of Education, Science, Sports und Culture,*	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Testung der Variablen auf Normalverteilung Angabe der Werte angepasst an Verteilung der Variablen Gute statistische Vorgehensweise mit angepassten Korrekturen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Emulsion May Decrease the Inflammatory Reaction in Postoperative Surgical Patients. *Journal of clinical medicine research*. Ref.ID: 735		Ernährung (PPN): Glukose, Aminosäure, Lipidemulsion	Peripheral PN (PPN) 100ml (20% lipid emulsion) + Carnitin, IV, -1. Postoperativer Tag OP bis Tag 4, durchschnittliche Gabe: 72.6mg/kg täglich (SD = 37.3) Dauer: 4 Tage **Arm B**: N = 8 PPN Zusätzliche Gabe von Lösungen zur Versorgung mit Wasser und Elektrolyten möglich. Keine orale Ernährung bis	insgesamt) nach OP	carnitine administration in addition to PN is safe and may be beneficial for recovery from postoperative inflammatory reactions.“		Japan (Project no. 15K10047).	Berücksichtigung der Baselinewerte (ANCOVA) **CONTRA:** Zu T0: BMI, TLC und ChE signifikant höher in Arm A ($p<0.05$) Messungen einzelner Variablen zu verschiedenen Tagen Unklare zeitliche Definition von präoperativer Phase 14 von 16 Kolorektalkarzinom, größter Teil Stadium I Sehr kurze Datendarlegung Sehr kleine Stichprobe Kurze Interventionsphase	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Tag 4 und orale Wasseraufnahme ab Tag 2.					BMI – präoperativ signifikanter Unterschied zwischen Gruppen, zu postoperativem Tag 7 Unterschied sogar noch größer aber nicht mehr signifikant? Keine Angabe von Signifikanzwerten wenn kein Unterschied gefunden wurde	
Koyama (2017): Die Studie untersuchte den Einfluss von Carnitin auf die Entzündungs- und Insulinreaktion bei Patienten nach einer Operation aufgrund eines Magen – oder Kolorektalen Karzinoms. Es wurden 8 Patienten zufällig in die Kontrollgruppe eingeteilt, diese erhielten die übliche Gabe an parentaler Ernährung nach der Operation des Darmkrebses. In der Interventionsgruppe wurde den 8 Patienten zusätzlich Carnitin verabreicht. Die Gabe erfolgte in beiden Gruppen über 4 Tage nach der Operation und zeigte keine Unterschiede in den Laborwerten, der Insulin Reaktion oder anderen Merkmalen zwischen den beiden Gruppen. Die zusätzliche Gabe von Carnitin scheint der Zielgruppe keine gesundheitlichen Vorteile zu bringen, aufgrund der kleinen Stichprobe sind die Ergebnisse aber mit Vorsicht zu interpretieren.									
Kraft (2012): L-Carnitine-supplementation in advanced pancrea	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet Randomisiert 2 Arme,	Nicht operierbares Pankreaskarzinom (Stadium IV); Karnofsky Status > 60 40.3% weiblich Alter: Mittelwert	**Arm A:** N = 38 (ausgewertet =14) L-Carnitin, oral, 4g täglich Dauer: 12 Wochen **Arm B**:	T0: Baseline vor Intervention T1: 6 Wochen nach Intervention T2: 12 Wochen nach Intervention	Zu 1. T1: kein Unterschied zwischen Armen T2: signifikant höheres Gewicht (MD=3.4%; SD=1.35) durch höheren Körperfettanteil (p<0.014) und BCM	Vorwiegend Übelkeit, Erbrechen, Durchfall ohne Unterschiede zwischen den Armen (p=kA); laut Autoren Folge von	Laut Angabe keine CoI Diese Studie wurde unterstützt durch die Alfried-Krupp-von-Bohlen-und-Hahlbach-	**PRO:** Ethikvotum für CARPAN Protokoll vorhanden Registrierung als klinischer Trial Berücksichtigung der Baselinewerte von Carnitin	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
tic cancer (CARPAN)--a randomized multicentre trial. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie.* Ref.ID: 736	Eingeschlossen: N = 72, nach 6 Wochen: N = 41, Drop Out Arm: A: 17, Arm B 14; nach 12 Wochen: N = 29, Drop Out Arm A: 6, Arm B: 6 Ausgewertet N=26 Gründe: 11x Verstorben, 9x andere Krankheit, 8x Übelkeit, 5x Überforderung, 2x Durchfall, 7x andere Gründe Ausgewertet N=26 Drop-Out: 2x Omega-3-FA Einnahme, 1x nicht kooperatives Verhalten bei der Einnahme des	(SD): 64.4 (1.7) CTX	N = 34 (ausgewertet= 12) Placebo Follow-up: 6 und 12 Wochen	**Endpunkte:** 1. BMI und body composition (BIA) : Baseline + 6, 12 Wochen 2. QoL mit EORTC-QLQ-C3 3. Fatigue mit BFI 4. OS (Zeit von Diagnose bis Tod)	(p<0.013) in Arm A als in Arm B Zu 2. T1: Höhere Werte in Arm A in kognitiver Funktion (p<0.034) im Vergleich zu Arm B T2: bessere Werte für allgemeinen Gesundheitsstatus (p<0.041) und reduzierte gastrointernale Symptome (p<0.033) in Arm A im Vergleich zu B Zu 3. Kein Unterschied zwischen Gruppen u./o. Zeitpunkten Zu 4. Kein Unterschied zwischen Gruppen u./o. Zeitpunkten	Chemotherapie	Foundation (Graduate Schools Tumour Biology and Free Radical Biology), Deutsche Krebshilfe/ Dr. Mildred-Scheel-Stiftung (109102), Deutsche Forschungsgemeinschaft und die europäische Union.	Kritische Bewertung der eigenen Ergebnisse und Gründe für Ergebnisse Poweranalyse durchgeführt **CONTRA:** Keine eindeutige Zuordnung der Drop-out Gründe in einzelne Gruppen möglich und insgesamt sehr hohe Drop-Out Rate, dadurch kleine Stichprobe (auch wenn Drop-Out aufgrund von Krankheitsstadium unvermeidbar war), vor allem da Poweranalyse jeweils ca. 300 Probanden pro Gruppe forderte Keine Auflistung der Ergebnisse der Fragebögen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Carnitin seitens des Patienten Drop-Out Raten und Gründe: Kein Unterschied zwischen den Armen. Land, 05.2006-10.2009				**Zusammenfassung der Autoren:** „While these data are preliminary and need confirmation they indicate that patients with pancreatic cancer may have a clinically relevant benefit from the inexpensive and well tolerated oral supplementation of L-Carnitine. “			Kein Einbezug der Baselinewerte als Kovariate. Obwohl zunächst von Intent-to-Treat Analyse berichtet wird, werden dann keine Daten geliefert → ungenaue Beschreibung der angewendeten Analysen (wo wurde was dann tatsächlich angewendet?) im Ergebnisteil und wirre Berichterstattung und statistisch fragwürdiges Vorgehen	

Kraft (2012): Diese Studie schloss 72 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskrebs ein, welche zufällig und recht gleichmäßig in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Die eine Gruppe erhielt das Carnitin und eine andere Gruppe das Placebo. Die Autoren untersuchten den Einfluss von Carnitin auf das Gewicht verursacht durch die Erkrankung, sowie den Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität, Erschöpfungssymptome, allgemeine Überlebenszeiten und Länge des Krankenhausaufenthalts. Nach 12 Wochen zeigen die Ergebnisse eine statistisch relevante Steigerung des Gewichts bzw. Erhöhung des BMI in der Carnitingruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Für die allgemeine Lebenszufriedenheit zeigten sich nach der Intervention Verbesserungen für die Carnitingruppe auf einigen Unterkategorien des Fragebogens, aber keine Unterschiede für die Gesamtpunktzahl. Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede für die anderen untersuchten Endpunkte. Bis zum Ende der Studie waren von den anfänglichen 72 Patienten nur noch 26 übrig, damit hat über die Hälfte der Patienten die Studie nicht zu Ende geführt. Dadurch wird die Stichprobe sehr klein und die Ergebnisse wenig zuverlässig bzw. vertrauenswürdig. Es wurden auch auf den anderen erhobenen Endpunkten Unterschiede gefunden, welche vermutlich aufgrund der kleinen Stichprobe nicht statistisch relevant wurden. Jedoch spricht eine hohe Anzahl an fehlenden Patienten bis zum Ende der Studie auch gegen die reale Durchführbarkeit der Intervention.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mantovani (2010): Randomized Phase III Clinical Trial of Five Different Arms of Treatment in 332 Patients with Cancer Cachexia. *The oncologist.* Ref.ID: 741	Prospektiv Multizentrisch (über 90% von einem KH) Offen Randomisiert Nicht kontrolliert Phase III Studie 5 Arme, Eingeschlossen: N= 332 Ausgewertet: N= 332 Attrition (Follow-Up): 12 (A: 2x; B: 2x, C: 3x, D: 3x, E: 2x), verstorben durch Krankheitsfortschreiten Italien,	Karzinome verschiedener Arten (III, IV); Kanzeröse Kachexie (Krebsverursachte Anorexie/ Kachexie syndrom)/ CACS, CTX, HTX 47 % weiblich, Mittelwert(SD): 63 ±12 Jahre	Alle Patienten Basic treatment (polyphenols + lipoic acid, carbocysteine und Vitamine A, C and E) **Arm A:** N = 44 + Magestrol Acetat (MA)/ Medroxyprogesteron Acetat (MPA) oral, 320mg täglich MA oder 500mg täglich MPA **Arm B**: N = 25 + Eicosapentaensäure (EPA) oral, 2.2g EPA täglich +	T0: Baseline T1: 4 Wochen T2: 8 Wochen T3: 16 Wochen **Primäre Endpunkte** 1. LBM mit BIA (alle Patienten); DEXA (144 Patienten), CT mit L3 (25 Patienten) 2. REE 3. Fatigue mit MFSI-SF **Sekundäre Endpunkte** 4. Appetit mit VAS	Zu 1. T3: Signifikante Erhöhung in Arm E mit DEXA (p=0.015), und mit CT (Erhöhung LBM; kg; p=0.001), aber nicht mit BIA ANOVA: signifikanter Gruppeneffekt für DEXA (p=0.007) : zwischen Arm C (Mean Change= -0.7 ±2.2; 95% KI: -1.2, -0.2) und Arm E (MC= 2.1 ± 2.1; 95% KI: 1.6, 2.7; p<0.001) und zwischen Arm D (MC= -0.8 ± 2.6; 95% KI: -1.5,-0.2) und Arm E (p<0.001), beides zugunsten Arm E Zu 2.	Erfassung mit CTCAE, 4x Grad 3 oder 4 Diarrhöe (C:2x, E:2x)	Laut Angabe keine CoI Finanzierung: durch Erstautor	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Intent-to-Treat Analyse Interim Studien für Sicherheit der Patienten Aufgrund hoher Anzahl an Armen und Vergleichen, Signifikanzniveau auf p≤.001gesetzt und Bonferroni Korrekturen angewendet Poweranalyse durchgeführt **CONTRA:** Kein Kontrollarm (laut Autoren aus ethischen Gründen), auch MA/MPA nicht als Vergleichsarm geeignet	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Zeitraum: April 2005 – Dezember 2008		2g/täglich Resource Support **Arm C**: N = 88 L-Carnitin, oral, 2x 2g täglich **Arm D**: N = 87 Thalidomid, oral, 2x 100mg täglich **Arm E:** N = 88 MA/ MPA + EPA + L-Carnitin + Thalidomid Dauer 4 Monate	5. QoL mit EORTC QLQC30 und EQ-$5D_{index}$, and EQ-$5D_{VAS}$ 6. Griffstärke mit Dynamometer 7. GPS und ECOG PS 8. Proinflammatorische Zytokine (IL-6) und (TNF)-α 9. Toxizität (NW mit CTCAE) 10. Physische Aktivität mit	T3: Signifikante Verringerung in Arm E (p=0.044); ANOVA: signifikanter Gruppeneffekt (p=0.028): zwischen Arm C (MC= 12.08 ± 246; 95% KI: -47.9, -72.08) und Arm E (MC: -133 ± 259; 95% KI: -200, -65.4; p=0.004); zugunsten Arm E Zu 3. T3: Signifikante Verbesserung in Arm E (p=0.047; ANOVA: signifikanter Gruppeneffekt [p.035]), zwischen Arm C (MC= 0.85 ±19.5 [95% KI: -3.6, -5.3]) und Arm E (MC= -7.5 ± 12.8 [95% KI:-10.4,-4.6]);			Warum LBM mit 3 verschiedenen Instrumenten, aber nicht alle Patienten? → signifikante Erhöhung durch DEXA und ANOVA nur mit 144 Patienten? Erhebung mit CT nur an 25 Patienten durchgeführt, aber welche? Gruppengröße für Vergleiche zu klein Keine Angabe der ANOVA Analyse für Arm A und B? Keine statistische Angabe von Gruppenvergleichen für Sekundäre Endpunkte – Arm A und B bei Interim Analyse (wann?) rausgenommen, aber trotzdem Analysen?	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				elektronischer Messung mit SenseWear Pro$_2$ (TEE) 11. PFS/OS	p=0.004), zugunsten Arm E Zu 4. Signifikante Erhöhung in Arm E (p=0.00037); kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 5. kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 6. kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 7. Signifikante Verringerung in Arm E (p=0.008, p<0.0001), D (p=0.006, p<0.0001) und C (p=0.030, p=0.0001; GPS und ECOG PS); kein Gruppenvergleich durchgeführt			Keine Daten zu Zeitpunkten T1 oder T2	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 8. T3: IL-6: Arm 5 signifikante Erniedrigung (MC= -16.7 pg/mL; p=0.0187); kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 9. keine Gruppenunterschiede (p=kA) Zu 10. T3:TEE und AEE signifikant erhöht in Arm E (p<0.05); kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 11. Kein gruppenunterschied, p=kA **Zusammenfassung der Autoren:**				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					„The results of the present study, showing the efficacy of a combined treatment approach, seem to confirm the basic assumption that the treatment of cancer cachexia, a multifactorial syndrome, is more likely to yield success with a multitargeted approach."				

Mantovani (2010): Diese Studie wurde mit 332 Patienten durchgeführt und untersuchte den Einfluss von u.a. Carnitin, von MPA/MA, von EPA, von Thalidomid und einer Kombinationsmedikation (Carnitin + MPA/MA + EPA + Thalidomid) auf das Gewicht (Fettmasse und Muskelmasse) über 16 Wochen bei Patienten mit akutem Gewichtsverlust aufgrund einer Krebserkrankung. Die Ergebnisse zeigen durchgehen Besserungen für die Gruppe mit der Kombinationsmedikation auf Müdigkeit/Erschöpfung, Appetit und der generellen Leistungsfähigkeit. Allerdings zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zu den anderen Gruppen, auch weil die Studie nicht zu allen Messungen Gruppenvergleiche durchgeführt hat. Das Augenmerk der Studie lag allerdings auf den Einfluss der Medikation auf das Gewicht. Hier zeigte sich eine Verbesserung in der Kombinationsmedikationsgruppe mit zwei von drei Erhebungsinstrumenten. Allerdings wurden mit diesen zwei Instrumenten jeweils nur 144 und 25 aller Patienten erfasst und es ist unklar wie diese Patienten ausgewählt wurden, bzw. wie viele Patienten in den Gruppen waren. Zudem zeigte sich nur bei der Erhebungsmethode mit 144 Patienten ein bedeutsamer Unterschied zwischen der Kombinationsmedikationsgruppe und der Carnitin- bzw. der Thalidomidgruppe. Durch die fehlende Angabe der Patientenaufteilung und einer möglicherweise selektiven Patientenauswahl ist dieses Ergebnis nicht interpretierbar. Davon abgesehen ist das erhöhte Gewicht größtenteils durch erhöhte Fettmasse entstanden und nicht durch die gewünschte Muskelmasse. Insgesamt ist keine Aussage über die Wirkweise von Carnitin möglich, da es keine Vergleichsgruppe ohne eine Medikation gibt und in der Kombinationsmedikation sind die einzelnen Einflüsse der Medikamente nicht voneinander trennbar.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mondal (2014): Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Clinical Cancer Investigation Journal.*	Prospektiv Monozentrisch Offen Randomisiert 4 Arme Eingeschlossen: N = 160, Ausgewertet: N = 90 < 4 Zyklen Paclitaxel ausgeschlossen Indien, 08.2012-09.2013	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, II-IV 44.4% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 54.2 (1.1) CTX: mit Paclitaxel in Kombination oder allein; Negativ für periphere Neuropathie	**Arm A:** N = 23 CTX + Vit. B12 Methylcobalamin oral Tag 0 CTX: 500 µg TDS Dauer: Bis 1 Monat nach CTX-Ende **Arm B:** N = 21 CTX + Vitamin E, Tag 0 CTX : 400 mg OD Dauer: Bis 1 Monat nach Ende der CTX **Arm C:** N = 24 CTX + Acetyl-L-Carnitin (ALC)	T0: Beginn CTX (Baseline) T1: Nach 3 Zyklen T2: Nach 6 Zyklen T3: 6 Monate nach Intervention **Primärer Endpunkt:** 1. Komponenten der Peripheren Neuropathie nach CTCAE (Sensorik, Motorik und Schmerz): Zu Beginn mit dem ersten CTX-Zyklus, vor jedem Zyklus und danach monatlich	Zu 1. T3: sensorisch: Arm A und Arm B besser als Arm D (Arm A: p=0.001; Arm B: p< 0.001) und C (Arm A: p=0.002; Arm B: p=0.013) Motorisch: Arm A und Arm B besser als Arm D (Arm A: p<0.001; Arm B: p<0.001) und C (Arm A: p<0.001; Arm B: p<0.001) Schmerz: Arm A und Arm B besser als Arm D (Arm A: p<0.001; Arm B: p<0.001) und C (Arm A: p<0.001; Arm B: p<0.001) Zu 2. laut Tabelle signifikante Unterschiede	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden konservative Korrektur angewendet **CONTRA:** Keine Verblindung Wenig demographische Daten zu Probanden Varianzungleichheiten in der Analyse Keine Placebo-Kontrollgruppe Kein Intention-to-Treat Analyse Keine Daten zu Zwischenmessungen bzw. nur Mittelwertsdifferenzen Unklare Zeitangabe für Ende der Studie oder berichtete Resultate	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 471			Tag 0 CTX: 250 mg OD Dauer: 7 Tage in jedem CTX Zyklus **Arm D:** N = 22 CTX + Glutamin Tag 2 -5 CTX : 10 mg TDS in jedem Zyklus	**Sekundärer Endpunkt:** 2. Auftritt/Linderung erster Symptome	zwischen Gruppen, aber unklar zwischen welchen **Zusammenfassung der Autoren:** „All four drugs were effective in the alleviation of symptoms with vitamin E and methylcobalaine more effective than glutamine and ALC in control of symptoms of paclitaxel induced peripheral neuropathy“			Fehlende Mittelwerte oder Zwischenwerte Keine Effektstärken Keine Auflistung Drop-Outs oder Attrition (was ist mit 70 Probanden passiert?) → sehr hoher Drop-Out! Fehlende Gruppenvergleiche zu Zeitpunkten T1 und T2 Kein Einbezug der Baseline Werte in Analyse Wenig Beschreibung über Ablauf der Studie, einbezogene Personen etc.	

Mondal (2014): Periphere Neuropathie ist eine häufige Nebenwirkung von Paclitaxel – ein Wirkstoff der häufig zur Unterstützung während Chemotherapien eingesetzt wird. Periphere Neuropathie geht mit Symptomen wie Schmerzen oder Bewegungsproblemen einher. Die vorliegende Studie verglich 4 Wirkstoffe und ihren Einfluss zur Linderung der Symptome. Es nahmen 90 Patienten mit verschiedenen Krebsarten teil, diese wurden in 4 Gruppen eingeteilt und erhielten entweder während der Chemo zusätzlich Methylcobalamin

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
(1), Vitamin E (2), Acetyl-L-Carnitin (ALC) (3) oder Glutamin (4) bis zu 6 Monate nach der Behandlung. Hierbei zeigte sich, dass Methylcobalamin und Vitamin E eine deutlich größere Linderung für alle Symptome bringen konnten als die Wirkstoffe ALC und Glutamin. Allerdings gab es in der Studie keine Kontrollgruppe mit Placebo, wodurch die genaue Stärke des Effekts der Wirkstoffe nicht abzuschätzen ist. Zudem ist die Stichprobe recht klein und die Angaben zu den Probanden und den Ablauf der Studie ist unzureichend um einen umfassenden qualitativen Eindruck von der Studie zu erlangen.									
Sun (2016): A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet Randomisiert Phase II 2 Arme Eingeschlossen: N = 239 Safety Analyse N= 236 (A:118, B:118) FAS = 225 (A:109, B:116) PPS = 203 (A:95, B:108) China, 09.2010-11.2013	Karzinome verschiedener Arten, Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN; Grad ≥3 oder Grad ≥2 für mind. Einen Monat); KPS ≥60 Geschlecht: kA Alter kA CTX (Satraplatin oder Vincristine), aber nicht kürzlich oder zum Zeitpunkt der Studie	**Arm A:** N = 109 Acetyl-L-Carnitin, oral, 3x 1000mg täglich (in zwei Tabletten à 500mg) Dauer: 8 Wochen **Arm B:** N = 116 Placebo, Laktose, 3x 1000mg Dauer: 8 Wochen	T0: Baseline (vor Intervention) T1: 4 Wochen T2: 8 Wochen T3: 12 Wochen nach Beginn der Intervention **Prim. Endpunkt:** 1. Neurotoxizität Verbesserung um ≥1 Grad mit NCI-CTC Kriterien: Woche 8	Zu 1. (FAS) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu allen Zeitpunkten mit mehr Verbesserung in Arm A: T1: A:26.6%, B:13.8%; χ^2=5.766; p=0.016; T2: A:50.5%, B:24.1% (KI: 14.1,38.5%); χ^2= 16.772; p<0.001 T3: A:57.8%, B:39.7%; χ^2=7.406; p=0.007, als auch insgesamt signifikant steilere Verbesserung in Arm A (p<0.05) im Vergleich zu B	Am häufigsten: Gastrointestinale Reaktionen (Erbrechen, Durchfall, Blähungen); Zweithäufigsten: Verringerte Anzahl weißer Blutzellen (Arm A), Leber Fehlfunktion und Schlafstörungen Kein Zusammenhang mit verabreichte	Keine Angaben zu den CoI Finanziert durch *Lee`s Pharmaceutical Ltd.* und *Sigma-Tau Pharmaceutical, Inc.*	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen für Grad der Neurotoxizität gegeben. Unterteilung in *Full Analysis Set* und *Per Protocol Set* Bewertung des EEG durch unabhängige Gutachter Kontrolle für verschiedene Krankenhäuser Nachvollziehbare statistische Analyse	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Experimental and therapeutic medicine. Ref.ID: 739				**Sekund. Endpunkte:** 2. Elektrophysiologische Untersuchung 7und Bewertung der Nerven (NCV): zu T0 und T2 3. Physische Untersuchungen zu Fatigue und KPS 4. Adverse Events (Safety Analyse)	Zu T2: Verbesserung von Arm A um ≥1 Grad im Vergleich zu Arm B (χ^2=6.242; p=0.0441) doch Unterschied verschwindet wieder zu T3 Zu 2. Untersuchung: Verbesserung von T0 zu T2 nur für NCV statistisch signifikant zwischen den Armen (p<0.05), kA der Richtung (Daten werden nicht gezeigt) Bewertung (FAS): Arm A (60.7%) bessere Werte als Arm B (56.9%; p=0.0463) Zu 3.	n Medikamenten Erhoben mit CRF		Einbezug einer Placebo-Kontrollgruppe Große Stichprobenzahl Während Studie Verbot zur Einnahme anderer Medikamente **CONTRA:** Wenn bei FAS alle analysiert werden sollten, die randomisiert wurden, warum dann nur 225 statt 239? Keine Drop-Out/ Attrition Beschreibung oder Gründe Keine Beschreibung der Stichprobe (demografisch, Geschlecht, Alter) Keine Berichtung der Streuung der	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Physische Untersuchung zu T2: Geringere Fatigue/Verbesseru ng der Symptome in Arm A im Vergleich zu Arm B zu T2 (A:33.7%, B:18.5%; x^2= 6.100; p=0.014) und T3 (A: 41.1%, B: 25%; x^2=5.936; p=0.015); Gesamt p=0.0135 →keine Unterschiede für FAS KPS: (FAS) signifikante häufigere Verbesserung der Werte in Arm A (29.3%) im Vergleich zu Arm B (13%; p<0.022), auch signifikant in PPS; PPS+FAS:			Variablen (fast keine KI) Nur T-Tests und keine Korrektur für Alphakumulierung Gerundete p-Werte im Haupttext und keine Angabe von Effektstärken	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Verbesserung von T0 zu T3 signifikant (p<0.01) Zu 4. keine Gruppenunterschied (p=0.3903) **Zusammenfassung der Autoren:** „In conclusion, the results of the present study demonstrated that in Chinese patients with cancer, oral administration of ALC is effective at ameliorating peripheral sensory neuropathy induced by chemotherapy, as well as reducing of cancer-associated fatigue and improving physical conditions.”				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Sun (2016): Diese Studie zeigt den Einfluss von Acetyl-L-Carnitin (ALC) auf periphere Neuropathie als Folge einer Chemotherapie. Insgesamt nahmen 239 Probanden an der Studie teil, davon erhielten 118 Patienten das ALC jeden Tag für 8 Wochen (Interventionsgruppe) und 121 Patienten erhielten in dem Zeitraum ein Placebo (Placebo-Kontrollgruppe). Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung der negativen Symptome verbunden mit peripherer Neuropathie und eine Linderung der Erschöpfung/Müdigkeit in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe nach 8 Wochen. Die Ergebnisse sind vielversprechend, allerdings verschwinden die Verbesserung der Müdigkeit/Erschöpfung und die Besserung der peripheren Neuropathie nach 12 Wochen zwischen den Gruppen wieder und der Unterschied für die Müdigkeit/Erschöpfung nach 8 Wochen taucht nur für eine nicht-repräsentative Analyse auf. Die Stichprobe ist groß, doch die Drop-Outs der Probanden sind schwer nachzuvollziehen und auch insgesamt fehlen demografische Eckdaten über die Patienten. Die statistische Analyse hat ein paar Lücken, insbesondere in der Darstellung der Ergebnisse und deren Interpretationsfähigkeit.									

2.4.2. Folsäure

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Seller (2002): High-Folate Diets and Breast Cancer Survival in a Prospective Cohort	Prospektiv Kohortenstudie Multizentrisch Eingeschlossen und ausgewertet: N=177	Mammakarzinom Erstdiagnose (wenige Fälle von Gebärmutterkrebs, Hirntumor, Leukämie), postmenopausal Diagnose zwischen 1986 und 1994,	**Arm A:** N = 177 Ernährungsgewohnheiten: Einnahme von Folsäure (aus Nahrung und totale Aufnahme [Nahrung + Ergänzungsmittel])	**Endpunkt** 1. Mortalität (State Health registry of Iowa, National death Registry) Mittelwert Follow-Up: 1987, 1989,	Zu 1. 1999: Todesfall 80x, davon 72x aufgrund des Krebs (Rest aufgrund von anderen Krankheiten/Unfällen), davon 67x wegen Brustkrebs (Rest: andere Krebsarten)	Keine Angabe zu NW/WW	Keine Angabe zu COI	**PRO:** Einbezug von Kovariaten und Störfaktoren (Jahr der Diagnose, Alter zur Diagnose, Östrogen- und Progesteronrezeptor Status, Krankheitsstadium, BMI, Kalorienzufuhr, Alkoholkonsum)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Study. Nutrition and Cancer. Ref.ID: 764	Land: kA, Diagnose: 1986-1994; demographischer Fragebogen und FFQ: 1986 (Baseline) Daten aus der Iowa Women's Health Study	CTx 100% weiblich Alter: 55-69 Jahre	Unterteilung in Höhe der Folsäureaufnahme in Tertile (mit/ohne Vitaminsupplementierung): Niedrig: ≤280/250 µg Mittel: 281-460/251-340 µg Hoch: >460/>340 µg Überlebende N=97 Verstorbene N=80	1992 und 1997 Messung der Folsäureaufnahme mit FFQ	Höhere Folsäureeinahme war nicht assoziiert mit schlechteren Überlebenschancen; Nach Adjustierung für Kovariaten (Alter, Krankheitsstadium, absolute Kalorien, Alkohol, Östrogenrezeptor Status): Gruppe in höchstem Tertil hat ein RR von 0.88 (95% KI: 0.44,1.76) bzw. 0.85 (mit bzw. ohne Vitaminsupplementierung) im Vergleich zur Gruppe im niedrigsten Tertil (RR:1.00 [Referenz]); Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebenskurven zwischen den Tertilen zeigte keine Unterschiede (p=0.72); Subgruppenanalyse mit Patientinnen mit regionaler Erkrankung			Einbezug der anderweitigen Einnahme von Vitaminsupplementen Post-Hoc Poweranalyse **CONTRA:** Kleine Stichprobe (auch wenn Post-Hoc Poweranalyse besagt, dass Gruppen groß genug sind) Keine Information über Länge der Einnahme der Vitaminsupplemente Keine Information zu Chemotherapeutischem Mittel der eingeschlossenen Probanden Angabe der Einnahme von Folsäure etc. durch Selbstberichte Nur Erfassung der Einnahme von Folsäure	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(N=110) zeigte keine abweichenden Ergebnisse **Zusammenfassung der Autoren:** „In summary, results of this study provide no compelling evidence that high folate intakes before diagnosis adversely affect breast cancer survival among women treated with chemotherapy."			ein Jahr vor Diagnose, keine Erfassung mehr nach Diagnose Keine Angabe zum Ethikvotum	

Seller (2002): In dieser Studie wurden rückblickend die Daten von 177 Brustkrebspatientinnen untersucht, welche anfänglich 1986 (vor der eigentlichen Diagnose) einen Fragebogen über ihren Hintergrund und ihre Ernährungsgewohnheiten ausfüllten. Die Studie berichtet Ergebnisse von 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 oder Krankheitsstadium kontrolliert wurde. Die Autoren schlussfolgern, dass die Höhe der Folsäureinnahme keinen Einfluss auf die Überlebenschancen von Brustkrebspatientinnen hat. Die Studie überzeugt durch eine gute Kontrolle für verschiedene Einfluss- und Störfaktoren, sowie einer Kontrolle der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen (Überlebende und Verstorbene). Die Unterteilung der Höhe der Folsäureeinnahme und weiteren Einflussfaktoren in Kategorien ohne zusätzliche Angabe von Mittelwerten führt zu einem gewissen Informationsverlust, welcher allerdings in Anbetracht der sonstigen Sorgfalt der Studie zu verschmerzen ist.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Tomaszewski (2014): Impact of Folate Intake on Prostate Cancer Recurrence Following Definitive Therapy: Data from CaPSURE. *The Journal of urology*. Ref.ID: 765	Prospektiv Kohortenstudie Multizentrisch Offen Einarmige Studie Eingeschlossen: *N* = 2134, Ausgewertet: N = 1153 Land: kA, 1995-2005; Messung mit FFQ: 2004-2005 Daten von CaPSURE (Datenbank)	Prostatakarzinom, T1(71%) -T2c 100% Männlich Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose: 23% 50 -59, 46% 60-69, 28% ≥ 70 RTX, OP, CTX	**Arm A:** N = 1153 Ernährungsgewohnheiten: Einnahme von Folsäure (Unterteilung in Patienten mit RP, EBRT, BT und Höhe der Folsäureaufnahme)	**Endpunkte** 1. Fortschreiten/ Rezidiv der Krebserkrankung 2. Sekundäranalysen: Fortschreiten/ Rezidiv nach RP (73%), EBRT (9%) und BT (18%) Anmerkungen: Baseline, dann alle 6 Monate und Follow-up 08/2009 Definition Progression: Prostatakrebstod, Knochenmetastasierung,	Zu 1. Zu Follow-up: 101x Progression (8.76%), darunter BCR 62%, Zweitbehandlung bei 32%, Prostatakrebstod bei 4%, Knochenmetastasierung bei 2% Die totale Folsäureaufnahme(709 ±326mcg), Nahrungsfolsäure (442±177mcg) und DFE (1058±578mcg) war nicht mit Fortschreiten/Rezidiv von Prostatakrebs assoziiert (adjustiertes Ergebnis) Zu 2. Patienten im niedrigsten Dezil der Nahrungsfolsäureaufnahme zeigen ein 2.6-fach erhöhtes Progressionsrisiko / Risiko des Rezidiv	Keine Angaben zu NW/WW	Unterstützt durch das National Institutes of Health Grant (RO1 138444).	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Große Stichprobenanzahl Sicherstellung der Vollständigkeit und Korrektheit der Daten durch zufällige Sichtungen alle 6 Monate Einbezug von demographischen und klinischen Kovariaten und Ausschluss möglicher Störfaktoren **CONTRA:** Bei Sekundäranalyse: Anzahl der Patienten die EBRT oder BT erhielten zu gering für Gruppenvergleiche bzw. um einen Unterschied festzustellen Ergebnisse nicht generalisierbar über RP Patienten hinaus	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				biochemisches Rezidiv, Initiierung einer Zweitbehandlung Mittelwert Follow-Up: 34 Monate ± 20 Monate Messung der Folsäureaufnahme mit FFQ	nach RP (HR 2.56; 95% KI: 1.23,5.29; p=0.01) obwohl Gesamtfolsäure und DFE nicht mit Risiko verbunden waren; Bei EBRT und BT Patienten kein Zusammenhang zwischen Fortschreiten/Rezidiv des Prostatakrebses und erhöhte Gesamtfolsäureaufnahme (HR 0.3; 95% KI: 0.03,2.3; p = 0.24) und Nahrungsfolsäure (HR 0.27; 95% KI: 0.03,2.12; p = 0.21) oder DFE (HR 0.66; 95% KI: 0.15,2.94; p = 0.59) **Zusammenfassung der Autoren:** „Folate consumption after prostate cancer diagnosis was not associated with the			Angabe der Einnahme von Folsäure etc. durch Selbstberichte Nur Erfassung der Einnahme von Folsäure ein Jahr vor Diagnose, keine Erfassung mehr nach Diagnose Keine Angabe über Vergleichbarkeit der Subgruppen (Behandlung und Höhe der Aufnahme) Biochemisches Rezidiv (PSA) wird als Teil der Progression gewertet. Unklar inwiefern klinisches Rezidiv gewertet wird. Zusammenfassung der Ergebnisse von EBRT und BT = Ergebnisse können nicht einzeln für Subgruppen betrachtet	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					risk of prostate cancer progression after definitive therapy for clinically localized disease".			werden (auch wenn Stichprobe wohl zu klein) Äquivalenter Gebrauch von Progression und Wiederauftreten wirkt undurchsichtig und erschwert Verständnis, da inhaltlich keine Abgrenzung gemacht wird	
Tomaszewski (2014): In dieser Studie wurden rückblickend die Daten von 1153 Patienten ausgewertet, die später mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert wurden. 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 das Wiederauftreten des Krebses nach im Schnitt 34 Monaten untersucht. Es wurden keine Zusammenhänge von Folsäure und dem Wiederauftreten/Fortschreiten gefunden. 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 über die Nahrung im Vergleich zu Patienten mit einer hohen Aufnahmemenge, ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten/Fortschreiten des Krebses zeigten. Methodisch ist eine wenig detaillierte Beschreibung der Rahmenbedingungen zu erwähnen. Die Ergebnisse sind wenig generalisierbar und beruhen auf statistischen Analysen welche auf einer Progressionsrate von nur etwa 9% (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 können die Ergebnisse aufgrund der Untrennbarkeit von Fortschreiten und Wiederkehr nur mit Vorsicht interpretiert werden.									
Tu (2018): Is folic acid safe for non-muscle-	Prospektiv Kohortenstudie Multizentrisch	Blasenkrebs (NMIBC), Ta, Tis, T1	**Arm A:** N= 207 Niedrige Einnahme 1 Jahr vor Diagnose	**Endpunkt** 1. Rezidiv oder Fortschreiten der Krebserkrank	Zu 1. Insgesamt bei Follow-up: 303x Rezidiv, 108x Progression	Keine Angabe zu NW/WW	Laut Angabe keine COI Teilweise unterstützt durch	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Erfassung der zusätzlichen Vitamine	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition.* Ref.ID: 766	Eingeschlossen: N = 649, Ausgewertet: N = 619 Land: USA, Diagnosestellung zwischen 1997-2012	Intravesikale Therapie, TUR, iBCG, mBCG 20.4% weiblich, Alter zur Diagnose: MW: 63.6; SD: 10.9 30% der Probanden nahmen zur Zeit der Erhebung zusätzliche Vitamine	**Arm B:** N= 207 Mittelhohe Einnahme 1 Jahr vor Diagnose **Arm C:** N= 205 Hohe Einnahme 1 Jahr vor Diagnose Männer: Niedrig: <228.0 µg/d, mittel: 228.0–557.4 µg/d, hoch >557.4 µg/d Frauen: niedrig: <353.4 µg/d) mittel: 353.4–593.4 µg/d, hoch: >593.4 µg/d	ung im Zusammenhang mit Nahrungsfolsäure, Folsäure durch Zusatz in Nahrung und Vitaminsupplementen, Gesamtfolsäure aus beidem Anmerkungen: Protokoll: Follow-up alle 3 Monate für 2 Jahre, alle 6 Monate für 2 Jahre, dann jährlich Median Follow-Up: 5.2 Jahre Messung der Folsäureaufnahme mit FFQ	Rezidiv: Patienten mit einer mittleren oder hohen Zufuhr an in der Nahrung zugesetzter Folsäure und durch Vitaminsupplementen haben ein erhöhtes Risiko eines erneuten Auftretens (72% und 80%) im Vgl. zu einer geringen Aufnahme (mittlere vs. niedrige Zufuhr: HR: 1.72; 95% KI: 1.20, 2.48; p=0.003; hoch vs. niedrige Zufuhr: HR: 1.80; 95% KI: 1.14, 2.84; p=0.01); Gesamtaufnahme Folsäure (Zusatz in Nahrung, Supplemente und Nahrungsfolsäure): mittlere im Vgl. zu niedriger Einnahme assoziiert mit 67% erhöhtem Rezidiv-Risiko (HR: 1.67; 95%		National Cancer Institute at the NIH (steht nicht in dem vorhandenen PDF, aber bei PMC unter Notes). Keiner der Autoren hatte einen Interessenskonflikt.	und Ermittlung deren Folsäuregehalt Berücksichtigung von den wichtigsten Störfaktoren sowie epidemiologischer und klinischer Kovariaten und dementsprechende Adjustierung der Analyse Einstufung der Höhe der Einnahme von synthetischer Folsäure unter Berücksichtigung des Geschlechts (damit Unterschiede in der allgemeinen Energiezufuhr) Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich Geschlecht, Ethnizität, Behandlung, gesamte Energiezufuhr **CONTRA:** Bei Vitaminpräparaten unbekannter Marken (8%) wurde Folsäuregehalt	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					KI: 1.16, 2.38; p=0.005); kein Zusammenhang mit hoher Einnahme Subgruppenanalyse: positiver Zusammenhang zwischen erhöhtem Rezidiv-Risiko und TUR-Gruppe (HR: 2.91; 95% KI: 1.46, 5.79; p=0.002); nicht aber für Gruppe die erst TUR und dann BCG erhielt Progression: mittlere bis hohe Einnahme von Nahrungsfolsäure ist nicht assoziiert (nicht signifikant) mit erniedrigtem Risiko (33% und 31%) auf Progression (mittel/hoch vs. niedrig: HR: 0.68; 95%			geschätzt (so viel wie im Schnitt in den bekannten Marken enthalten war) Gruppenvergleichbarkeit (niedrige, mittlere, hohe Zufuhr von synthetischer Folsäure) nicht gegeben hinsichtlich Alter bei Diagnose, Ausbildung, Raucherstatus, BMI, Einnahme von Multivitaminpräparaten, Alkoholzufuhr (allerdings sind Variablen wahrscheinlich nicht unabhängig voneinander und stellen Charakteristika des Ernährungsverhaltens dar: Hohe Zufuhr zumeist älter, gut ausgebildet, keine oder frühere Raucher, nicht übergewichtig und Multivitaminnutzer, weniger Alkohol und höhere Zufuhr von Folsäure gesamt)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					KI: 0.44, 1.04; p=0.08); Gesamtaufnahme Folsäure: mittlere im Vgl. zu niedriger Einnahme assoziiert mit 83% erhöhtem Progressionsrisiko (HR: 1.83; 95% KI: 1.02, 3.26; p= 0.04); kein Zusammenhang mit hoher Einnahme Anmerkung: Patienten mit hoher Zufuhr von zugesetzter bzw. supplementärer Folsäure hatten erhöhtes Risiko für multifokale Tumore bei Diagnose (mittel/hoch vs. niedrig: OR: 2.08; 95% KI: 1.08, 4.02; p=0.03); **Zusammenfassung der Autoren:** „ A high			Verwirrende Darstellung von Ergebnissen mit ständigem Wechsel zwischen synthetischer und natürlicher Folsäure Angabe der Einnahme von Folsäure etc. durch Selbstberichte Geringe Anzahl an Progressionen, dadurch geringe statistische Power in den entsprechenden Analysen Nur Erfassung der Einnahme von Folsäure ein Jahr vor Diagnose, keine Erfassung mehr nach Diagnose	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					intake of synthetic folic acid, in contrast to the natural forms, is associated with an increased risk of recurrence in NMIBC and multifocal tumors at diagnosis, which suggests that Folic acid may be unsafe for NMIBC patients."				

Tu (2018): In dieser Studie wurde rückblickend die Menge der Einnahme von Folsäure bei 619 Patienten ausgewertet, die später mit Blasenkrebs diagnostiziert wurden. Hierbei wurde untersucht, ob eine niedrige, mittlere oder hohe Einnahme von synthetischer oder natürlicher Folsäure einen Einfluss auf das Wiederauftreten oder Fortschreitens der Krebserkrankung hat. Die Daten der Patienten wurden im Schnitt nach etwa 5.2 Jahren untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass eine mittlere/hohe Einnahme von Folsäure, welche der Nahrung zusätzlich zugesetzt oder über Vitaminpräparate aufgenommen wurde vor der Diagnose im Vergleich zu einer niedrigen Einnahme mit einem erhöhten Risiko des Wiederauftretens der Erkrankung zusammenhängt. Während eine mittelhohe Einnahme an der Gesamtmenge für Folsäure (aus der Nahrung als auch durch Präparate) im Vergleich zu einer niedrigen Einnahmemenge im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko des Fortschreitens, sowie Wiederauftretens des Krebses steht. Es werden keine Ergebnisse in Bezug auf eine hohe Einnahme gefunden. 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. Allerdings 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.

2.4.3. Ketogene Diäten

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
Erickson (2017): Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients Medical Oncology. Ref-ID: 958 Eingeschlossen: Fallstudien: Fearon et al. (1988), Nebeling et al. (1995), Bozzetti	Systematisches Review Suchzeitraum: Oktober 2016 Datenbanken: Medline, Embase; Cinahl, Eric, PsychInfo und Socindex durch Ebsco Einschlusskriterien: Klinische Studien, Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien veröffentlicht zwischen Januar 1980 und Oktober 2016, jedoch auch Suche nach RCTs, nicht-randomisierte Studien,	Verschiedene Krebsentitäten Stichprobe: Kinder und Erwachsene	Interventionsarten: Isonitrogene, isokalorische ketogne Diät; 60% MCT Öl und 10% LCT-basierte Ketogene Diät; TPN: 28kcal Fett/kg/Tag, 1.5g Protein/kg/Tag, 40g Glokose/Tag; Ketogene Diät reich an Olivenöl und Vitamin D3 Supplemente (10,000 IU/Tag); ketogene Diät mit 50g CHO/Tag; einmalige 3-	1. Tumorwachstum 2. Durchführbarkeit/ Adherenz 3. QoL	1. 1 Studie: keine Korrelation zwischen klinischer Tumorantwort und Ketose oder Glykämie (Tan-Shalaby); 1 Studie: Ausmaß der Ketose (unabhängig von Kaloriendefizit oder Gewichtsverlust) korrelierte mit „nicht Fortschreiten der Erkrankung“ oder partieller Remission (n=10, Fine et al.); 1 Studie: kein Unterschied zwischen verschiedenen Diätformen (TPN, Rossi et al.); 2 Studien keine Schlüsse möglich (Champ et al.); 1	Nebeling et al.: Autoren empfehlen keine ketogene Diät bei Patienten unter RTx oder CTx, die Nahrungsaversionen, Leber- und Nierenprobleme oder Übelkeit oder Erbrechen zeigen; Rossi-Fanelli et al: Lymphozytenanzahl signifikant geringer in Interventionsarm; Chu-Shore: 1/5 hat Diät abgebrochen	Interessenskonflikte: „Nicole Erickson has received a speaker honorarium from B. Braun, CSL-Behring and Fresenius Kabi. The content of these talks was not related to the content of this article. A. Boscheri, B. Linke and J. Huebner declare no conflict of interest.“	**PRO:** Detaillierte Auflistung der Studien und Nebenwirkungen	3a

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
et al. (1996), Branca et al. (2015), Klement and Sweeny (2016) Klinische Studien: Rossi-Fanelli et al (1991), Chu-Shore et al. (2010), Bozzetti et al. (2004), Schmidt et al. (2011), Fine et al. (2012), Schröder et al. (2013), Rieger et al. (2014),	kontrollierte Studien, unkontrollierte Studien und Beobachtungsstudien Studieneinschluss n=15; nur Studien mit isokalorischer Diät Insgesamt n=330, davon 177 in Interventionsgruppe, 67/177 schlossen Diät ab (keine Daten von n=18)		Stunden Glukose- oder Lipidbasierte parenterale Lösung; Ketogene Diät mit weniger als 70g CHO am Tag mit Möglichkeit zur Zubereitung eines Protein/Fat-Shakes; Ketogene Diät mit 60g Cho am Tag; modifizierte Atkins Diät mit 20-40g Kohlenhydrate Dauer/ Range: von einmaliger 3-Stunden Glukose- oder Lipidbasierte parenterale Lösung, zu 4 –		Fallbericht: keine Veränderung des Tumorvolumens (Bozetti et al. 1996) 2. 1 Studie fand, dass 6 von 53 Patienten die Diät ohne große Komplikationen absolvierten (Champ et al.); 2 Studien positive Ergebnisse für Durchführbarkeit (Schmidt et al., bei n=6; Rieger et al.), 1 Studie zeigte gute Toleranz der Intervention ohne Gewichtsverlust (Bozetti et al., 1996) 3. 1 Studie positive Ergebnisse für QoL bei n=6 (Schmidt et al.) **Zusammenfassung der Autoren:** „In contrast, to the	aufgrund von kognitiven Veränderungen; Schmidt et al.: andauernder Gewichtsverlust, temporäre Verstopfung und Fatigue; Fine et al.: im Mittel 4% Gewichtsverlust; Schröder et al.: verringerter Range der Glukose Plasma Amplituden ohne hypoglykämische Episoden; Rieger et al.: Abbruch von 3 Probanden (von 20); Champ et al.: Gewichtsverlust,			

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
Champ et al. (2014), Jansen und Wallach (2016), Tan-Shalaby et al. (2016)			5 ½ jähriger Diät Teilweise mit Supervision, aber auch einfache Instruktionen für Patienten → alle Studien sehr heterogen in den Diäten		considerable attention from researchers, physicians and the media for its potential role in cancer treatments, evidence on benefits regarding tumor development and progression as well as reduction in side effects of cancer therapy is missing.“	Verstopfung, Fatigue, Hypoglykämie, tiefe Venenthrombose, Nephrolithiasis; Tan-Shalaby et al.: 8/11 (73%) erlebten Gewichtsverlust, 7/11 (64%) erlebten Hyperurikämie und weitere verschiedenste Nebenwirkungen wurden berichtet			

Erickson (2017): In diesem systematischen Review wurden 15 Studien aufgenommen. Die Anzahl der Teilnehmer in den Studien war meist sehr gering, so dass zusammen nur 177 Teilnehmer (von 330) eine Diät in Form von Ketogener Diät oder einer abgewandelten Form dieser absolvierten. Die Diäten waren alle als isokalorisch ausgelegt. Dies bedeutet, dass trotz Diät genug Kalorien aufgenommen werden sollten, um einen Gewichtsverlust zu vermeiden. Die eingeschlossenen Studien untersuchten zum Beispiel die grundsätzliche Durchführbarkeit der Diät bei Krebspatienten, die Lebensqualität der Patienten, den Einfluss der Diät auf den Tumor und die Nebenwirkungen der Diät. Es zeigten sich durchmischte Ergebnisse für die Durchführbarkeit, wenige Ergebnisse für die Lebensqualität und nur eine Studie fand einen Effekt für einen positiven Einfluss der Diät auf das Tumorwachstum. Insgesamt wurden viele Nebenwirkungen der Diät berichtet mit unter Anderem Fatigue, Gewichtsverlust, Verstopfung und kognitiven Veränderungen.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cohen (2018): Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial *Nutrients.* Ref.ID: 954	Prospektiv Multizentrisch Offen Randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=73, Ausgewertet N=45 (Drop-out Arm A 12x, Arm B 16x) USA, Oktober 2015 - April 2017	Ovarial- und Endometriumkarzinom BMI ≥ 18.5 kg/m² 24% CTx Geschlecht: 100% weiblich N=45: Alter (Mittelwert; Range): 60.2; 31–79 Jahre	**Arm A:** N= 37 Ketogene Diät (70 [≥125g]:25 [≤100g]:5[<20g] pro Tag Energie von Fett, Protein, und Kohlenhydrate) **Arm B**: N= 36 American Cancer Society diet (ACS: ballaststoffreich, wenig Fett) Individuelle Diätberatung durch geprüfte Diätassistenten. Wöchentliche E-Mails. Einmalig persönliches Treffen nach	T0: Baseline T1: nach 12 Wochen **Prim. Endpunkte** 1. Lebensqualität über mentale und physische Funktionalität, inklusive Energielevel/Fatigue erhoben via SF-12 Des Weiteren erhoben: Hungergefühl /Appetit und Craving nach Süßem und stärkehaltigen Produkte	Zu 1. Signifikanter Unterschied für adjustierte physische Funktionalität (p=0.04), jedoch nicht für mentale Funktionalität; keine signifikanten Gruppenunterschiede für Energielevel/Fatigue <u>Anmerkung:</u> Unter Berücksichtigung der mit der Diät einhergegangenen Abnahme von Körperfett, wird der Effekt auf physische Funktionalität nicht mehr signifikant (p=0.064), Die Abnahme des Körperfettes scheint die physische Funktionalität	Keine Angaben zu NW/WW Gewichtsabnahme unklar	Laut Angabe keine CoI Finanzierung: „This research was funded by the American Institute for Cancer Research, UAB Comprehensive Cancer Center, Nutrition Obesity Research Center P30DK56336, and Diabetes Research Center P60DK079626.“	**PRO:** Überwachung der Compliance in Arm A (Ketone im Urin) Einschluss der demographischen Variablen als Kovariaten in Analyse Laut Autoren Gruppenvergleichbarkeit zu Studienbeginn gegeben **CONTRA:** Keine Korrektur für multiples Testen Keine Intention-to-Treat Analyse Hoher Drop-Out Keine Angabe zum Ethikvotum Keine Darstellung der demographischen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
			Baseline-Erhebung.		maßgeblich zu moderieren **Zusammenfassung der Autoren:** „In conclusion, we found that, among women with ovarian or endometrial cancer, a KD does not diminish quality of life; indeed, it may improve physical function, increase energy, and diminish specific food cravings.“			Charakteristika der Probanden Sehr oberflächliche Darstellung der Rahmenbedingungen Keine Angabe zu möglichen Nebenwirkungen Keine Angabe zum Krebsstadium Keine genaue Angabe über Gewichts- oder Körperfettabnahme der Patienten zum Ende der Studie, obwohl dies in die Analysen einbezogen wurde	

Cohen (2018): In dieser Studie wurden 73 Patientinnen mit Eierstock- und Gebärmutterkrebs, von denen 45 die Studie beendeten, zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Diese hielten sich für 12 Wochen an eine ketogene Diät (viel Fett, wenig Kohlenhydrate) oder an die Empfehlungen der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ballastoffreich, wenig Fett). Untersucht wurde die Lebensqualität. Nach 12 Wochen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich seelischer Funktionen und dem Energielevel/ Fatigue. Es zeigte sich jedoch eine bessere körperliche Funktion in der Gruppe mit der ketogenen Diät im Vergleich zur anderen Gruppe. Der Effekt scheint allerdings von der Abnahme des Körperfettes zum Ende der Studie mitbeeinflusst, da der Effekt von ketogener Diät auf die physische Funktionalität unter Berücksichtigung der Körperfettabnahme verschwindet. Insgesamt ist die Studie sehr übersichtlich dargestellt, jedoch werden dabei wichtige Rahmenbedingungen und demographische Variablen der Probanden nicht gegeben. Statistisch gesehen ist die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse jedoch anzuzweifeln, da statistisch bedeutsamen Unterschiede durch die ungenaue Statistik entstanden sein können.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
Freedland (2020): A Randomized Controlled Trial of a 6-month low carbohydrate intervention on disease progression in men with recurrent prostate cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2) *Clin Cancer Res.*	Multizentrisch Offen Randomisiert 2 Arme Eingeschlossene Teilnehmer N=57, Ausgewertet N= 45 (Probanden die Studie abgeschlossen haben in Interim Analyse), Drop-Out 13% in Arm A (4x), Arm B 31% (8x) USA, Zeitraum: keine Angabe <u>Anmerkung:</u> Interim Analyse nach 45 Probanden, von geplanten 60, jedoch nur als Abstract veröffentlicht:	Prostatakarzinom mit biochemischem Rezidiv nach lokaler Behandlung BMI ≥24 kg/m^2 Nach Prostatektomie oder definitiver RTx (externe Strahlung und/oder Brachytherapie) oder Kombination Geschlecht: 100% männlich Alter (Median; Range): 72 (66-74) Jahre	**Arm A:** N= 31 Kohlenhydratarme Diät (≤20g pro Tag); Betreuung durch Diätassistenten telefonisch wöchentlich in den ersten 3 Monaten und dann alle 2 Wochen in den letzten 3 Monaten **Arm B:** N= 26 Kontrollgruppe (keine Diät) Dauer: 6 Monate	T0: Baseline T1: nach 3 Monaten T2: nach 6 Monaten **Primäre Endpunkt:** 1. PSA Verdoppelungszeit Des Weiteren untersucht wurden Gewicht, Nüchternblutzucker, Insulin, HbA1c, CRP	Zu 1. Keine signifikanten Gruppenunterschiede in der mittleren PSA-Verdoppelungszeit (Arm A 21 vs. Arm B 15 Monate; p=0.446) Post-Hoc Analyse: Nach Adjustierung für wichtigste demographische Variablen und den möglicherweise durch den Gewichtsverlust und damit einhergegangener veränderter Hämokonzentration verringerten PSA-Wert Messung: in Arm A verlangsamte PSA Verdoppelung im Vergleich zu Arm B; jedoch fragwürdig **Zusammenfassung der Autoren:**	Arm A Gewichtsverlust im Vergleich zu Arm B (-12.1 vs. -0.50kg; p<0.001) Weitere Nebenwirkungen: 1x moderate Übelkeit in Arm A und B; Weitere Milde Symptome waren erbrechen, Diarrhöe, Verstopfung, Kopfschmerzen, Fatigue, Schwächegefühl (Asthenie) Baseline: Arm A 19x vs. Arm B 18x, keine Unterschiede zwischen	Keine Angabe zu CoI Finanzierung: „This work was supported by NCI K24 CA160653 and the Hartford Foundation.”	**PRO:** Entsprechend Ethik-*Guideline der U.S. Common Rule* Stratifizierte Randomisierung (Zentrum und BMI) Testung der Compliance mit Ketonen im Urin wöchentlich Umfangreiche und adäquate Analyse mit Einbezug der wichtigsten Faktoren Poweranalyse **CONTRA:** Kleine Stichprobe Keine Trennung von Einfluss von Gewichtsverlust und Kohlenhydratdefizit möglich	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
Ref.ID: 947	Interim analysis of a prospective randomized trial of dietary carbohydrate restriction for men with a rising PSA after failed primary treatment: carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2)				„Among biochemical recurrence patients, low carbohydrate diet induced weight loss and metabolic benefits with acceptable safety without affecting PSA-doubling time suggesting low carbohydrate diet does not adversely affect prostate cancer growth and is safe.“	Gruppen; Anzahl stieg in Arm A zu T1 an auf 30 aber kehrte zu T2 wieder auf 19 zurück, in Arm B stieg die Anzahl auf 19 zu T1 und sank wieder auf 15 zu T2; Mehr Verstopfung und Fatigue in Arm A zu T1 aber sank wieder auf Baseline-niveau zu T2		Keine Angabe zum Ethikvotum	

Freedland (2020): In dieser Studie wurden 57 Patienten mit Prostatakarzinom zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe sollte sich dann über 6 Monate an eine kohlenhydratarme Diät halten, während die andere Gruppe keine Veränderungen in der Ernährung durchführen sollte. Untersucht wurde die PSA- Verdoppelungszeit. Bei einer Zwischenanalyse wurden dann Daten 45 von den 57 Patienten ausgewertet. Es zeigte sich nach 6 Monaten kein Unterschied zwischen den Gruppen für die PSA-Verdoppelungszeit. In einer nachgeschobenen Analyse konnte nach der Anpassung des Modells an wichtige Charakteristika der Probanden dann doch ein Unterschied gefunden werden, mit einem Vorteil für die Diätgruppe im Sinne einer langsameren Verdoppelungszeit. Da diese Analyse allerdings nicht auf vorher formulierten Hypothesen beruht, sondern eine explorative Analyse darstellt, können die Ergebnisse nicht als zuverlässig betrachtet werden. Die Studie überzeugt mit statistischer Sorgfalt und detaillierten Beschreibungen der Studie. Insgesamt ist jedoch die Stichprobe als klein zu betrachten und es kann nicht klar getrennt werden zwischen dem Einfluss des Kohlenhydratdefizits im Körper oder dem damit einhergegangenem bedeutsamen Gewichtsverlust in der Diätgruppe.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
Khodabakhshi (2019): Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study Nutrition and Cancer. Ref.ID: 950	Monozentrisch Randomisiert Offen 2 Arme Eingeschlossene Teilnehmer N=77, Ausgewertet N=77 (Drop-Out Arm A 10x, Arm B 7x) Iran, Juli 2017 - Oktober 2018	Neoadjuvant/ metastasierendes Mammakarzinom CTx Alter (Mittelwert ± SD): Arm A 44.8 ± 8.4, Arm B 45.2 ± 15.0 Jahre	**Arm A:** N=40 Mittelkettige Triglyceride (MKT) basierte ketogene Diät (6% Kalorien von Kohlenhydraten [CHO], 19% Protein, 20% MKT, 55% Fett); Patienten bekamen 500ml MKT-Öl von “Nutricia Company” alle 2 Wochen **Arm B:** N=37 Standard Diät (55% CHO, 15% Protein, und 30% Fett) Interventionsdauer: 3 Monate	**Primär. Endpunkte:** 1. BMI, Körpergewicht, Fett (%) 2. Gesamtüberleben	T0: Baseline T1: 3. Besuch (nach etwa 9 Wochen) T2: nach 3 Monaten Zu 1. & Zu T3: Körpergewicht, BMI, Fett (%) signifikant geringer in Arm A im Vergleich zu B ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.03$) Zu 2. Signifikanter Effekt nur für Subgruppe: Gesamtüberleben war höher in Arm A im Vergleich zu Arm B für Patienten in neoadjuvanter Behandlung ($p=0.04$) N= 25 (A) + 19 (B) <u>Anmerkung:</u> Erhöhte Serumspiegel der Ketonkörper in Arm A (0.007–0.92 mmol/l; $p<0.001$);	Signifikanter Gewichtsverlust in Arm A, Laut Autoren keine schweren Komplikationen beobachtet (es werden keinerlei Komplikationen gegeben), aber Probanden haben Studie verlassen wegen: Schwächegefühl und Hunger (3x), Schwindel und Hypoglykämie (2x), Energieverlust und hoher Ölanteil der Diät (2x)	Laut Autoren keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Poweranalyse Gruppenvergleichbarkeit gegeben **CONTRA:** Kleine Stichprobe, insbesondere für Subgruppenanalyse der neoadjuvanten Patienten und keine Angabe der Ergebnisse für die Gesamte Stichprob0 Unklar ob Intention-To-Treat Analyse tatsächlich durchgeführt wurde, In den demographischen Angaben werden nur 60 Probanden berücksichtigt Unklare und vermeintlich zu kurze Follow-Up Zeit:	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
					Nüchternblutzucker signifikant [jedoch nicht klinisch relevant] verringert in Arm A (100.4 ± 11.8 zu 84.5 ± 11.3; p<0.001) **Zusammenfassung der Autoren:** „In conclusion, our result revealed no serious diet related side effects for MCT-based KD. It is safe and feasible to be used and it can improve the biochemical parameters and body composition in favor of disease treatment in patients with locally advanced and metastatic breast cancer. Also KD can improve the overall			Rekrutierung der Probandinnen bis Oktober 2018 und Einreichung des Artikels zu Februar 2019	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz -klasse (Oxford)
					survival in neoadjuvant patients.“				

Khodabakhshi (2019): In der Studie wurden die Daten von 77 neoadjuvanten Patienten oder Patienten mit metastasierendem Brustkrebs ausgewertet. Diese wurden zuvor zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, so dass 40 Patientinnen über 3 Monate eine MKT basierte ketogene Diät (viel Fett, wenig Kohlenhydrate und zusätzliche Einnahme von mittelkettigem Triglycerid-Öl) und 37 Patientinnen eine Standarddiät (wenig Fett) über 3 Monate anwandten. Nach 3 Monaten zeigten die Patienten in der ketogenen Diät ein verringertes Körpergewicht, einen verringerten BMI und eine höhere Abnahme im Körperfett als die Probanden in der Standarddiätgruppe. Die Studie zeigt auch eine höhere Gesamtüberlebenszeit für die neoadjuvanten Patienten (44). Es werden keine Ergebnisse für die gesamte Stichprobe gegeben. Insgesamt liefern die Ergebnisse wenig verallgemeinerbare Ergebnisse, insbesondere aufgrund einer sehr groben Beschreibung der Rahmenbedingungen.

2.4.4. Selen

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Stratton et al. (2010): Oral Selenium Supplementation Has No	Prospektiv Multizentrisch Doppelt verblindet randomisiert 3 Arme	Prostatakrebs in Zeitraum von 48 Monate vor Rekrutierung (nicht metastasierend, niedriger Grad und lokalisiert) mit aktiver	**Arm A:** N= 47 200 µg Selen pro Tag (Hefeselen) Dauer Follow-Up (Mittelwert; SD; Median in	**Prim. Endpunkt:** 1. Veränderung des PSA-Wertes nach 5 Jahren	Zu 1. Arm A und B zeigen kein Unterschied zu Arm C (p=0.32 and p=0.61) oder zueinander Subgruppe des Arms B mit hohem	1 Todesfall in Arm C (2.2%), 2 Todesfälle in Arm A und B (je 4.3%); Serious Adverse Events: 14x	Laut Angabe keine CoI Finanzierung: “Public Health Service grants CA079080 and CA023074.	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Es wurde 30 Tage getestet, ob sich Probanden an Einnahme-Protokoll halten, bevor sie randomisiert wurden.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Effect on Prostate-Specific Antigen Velocity in Men Undergoing Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *Cancer prevention research*. Ref.ID: 1010	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=140 Follow-Up N=29 Drop-Out: 111 (Gründe: 19.3% Studie verlassen, 32% haben End-Kriterien erreicht, 4.3% andere Krankheiten, 3.6% verstorben [nicht an Prostatakrebs], 10% verlassen aufgrund von Studie, 10% verlassen unabhängig von Studie) Rekrutierung: United States, 1. August, 1998 – 31. Juli, 2003	Überwachung (active surveillance), kein nachgewiesener Selenmangel Geschlecht: 100% männlich Alter (Mittelwert): 72.8 Jahre	Jahren): 33.4; 20.3; und 33.3 **Arm B:** N= 47 800 µg Selen pro Tag (Hefeselen) Dauer Follow-Up (Mittelwert; SD; Median in Monaten): 33.3; 23.3; und 33.8 **Arm C**: N=46 Placebo Dauer Follow-Up (Mittelwert; SD; Median in Monaten): 36.3; 20.7; und 38.4	Baseline, dann Untersuchung alle 3 Monate, Gesamtdauer: 5 Jahre	Selenwert zur Baseline zeigt höhere Werte als Arm C (p=0.018) **Zusammenfassung der Autoren:** „Our study suggests that selenium supplementation does not elicit a protective effect on prostate cancer progression with respect to PSA velocity in men with non–high-grade, organ-confined disease. Conversely, it is of interest that our analyses suggest that supplementation with high-dose selenium may be a risk factor for prostate cancer progression as measured by PSA velocity in men with	in Arm C (40.3%), 17x (36.2%) in Arm A und 13x (27.7%) in Arm B (p=0.69) → keine der Nebenwirkungen mit Studie assoziiert; 4x (8.7%) neue Krebsdiagnose (ausgenommen Prostata- und Hautkrebs in Arm C 3x (6.4%) in Arm A, und 2x (4.3%) in in Arm C (p=0.64); 7x (15.2%) cataract/glaucoma in Arm	The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked advertisement in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.“	Jene mit über 80% Adhärenz wurden randomisiert. Ausgiebige vorherige Befragung und Aufnahme aller medizinischen Faktoren in Zusammenhang mit einer möglichen Gefährdung durch Selen Ausgiebige Details über zu erwartende Nebenwirkungen Einsatz eines Komitees zur Überwachung von Protokollen, Nebenwirkungen etc. („Data and Safety Monitoring Committee“) Intent-To-Treat-Analyse Adäquate und an Probanden angepasste Analyse (Dauer des Probanden in der Studie, Hautfarbe,	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					relatively high baseline selenium plasma concentrations.“	C, 6x (12.8%) in Arm A, und 9x (19.2%) in Arm B (p=0.71); 10x (21.7%) Nicht-melanom Hautkrebs in Arm C, 13x (27.7%) in Arm A, und 7x (14. 9%) in Arm B (p=0.32). Spröde Haare und Nägel (Grad 1 oder 2 and “possibly, probably, or definitely related to the intervention”) : 10x (21.7%), 6x (12.8%), und	Baseline Plasma-Selen, Alter, BMI, Nikotinkonsum, Assay des PSA, Gleason Score) Poweranalyse Gruppenvergleichbarkeit bis auf BMI (wurde in Analyse angepasst) **CONTRA:** Probanden konnten immer noch 50 µg neben der Studie zu sich nehmen Unklar ob Baseline-Blutentnahme vor Testlauf der Pilleneinnahme durchgeführt wurde Baseline-Unterschiede des Selens zwischen Armen mit p=0.07 schon knapp an Signifikanz und Arm B ist immerhin bei 146 ng/mL zu 128 ng/mL in	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						8x (17.0%; p=0.51), Knoblauch-Mundgeruch und Leber-/Nierenfunktionsabnormalitäten: (Grad 1) Und "possibly, probably, or definitely related to the intervention") : 5x (10.9%), 0 (0.0%), und 4x (8.5%; p=0.05) in Arm C, A und B		Arm C deutlich deskriptiv erhöht Unklarer Randomisierungs- und Verblindungsprozess Rechnung über Subgruppe von Arm B führt zu sehr wenigen Probanden	

Stratton (2010): 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 abwartende Überwachungs-Therapie entschieden haben. Die Probanden wurden zufällig in 3 Gruppen eingeteilt, in derer sie entweder täglich 200 µg oder 800 µg Selen bekamen, oder ein Placebo. Untersucht wurde, ob sich der PSA Wert, als Indikator für die Entwicklung und damit Verschlechterung des Prostatakrebses der Probanden über die kommenden Jahre verändert. Nach 5 Jahren konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied bezüglich der Höhe des PSA-Wertes festgestellt werden. Weder zwischen den Selen-Gruppen und der Placebo-Gruppe, noch zwischen den beiden Selen-Gruppen. Es konnte nur 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 bedeutsam höheren PSA-Wert aufzeigten als die Placebo-Gruppe. Doch hier handelt es sich um eine sehr kleine Untergruppe 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

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
liefern, womit die Rahmenbedingungen der Studie in Frage gestellt werden könnten. Es zudem anzumerken, dass die Selenkonzentration der Probanden zur Baseline bereits im Mittel (SD) bei 134.5 (41.5) ng/mL lag, was schon als sehr hoch anzusehen ist. Wodurch eine Gabe von 200 oder sogar 800µg täglich als eine Überdosierung von Selen zu werten ist.									
Asfour et al. (2006): Effect of high-dose sodium selenite therapy on polymorphonuclear leukocyte apoptosis in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Biological trace element research.* Ref.ID: 999	Prospektiv Monozentrisch offen randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=30, Ausgewertet N=30 Ägypten, Zeitraum: keine Angabe	Non-Hodgkin-Lymphom (mittel- und hochgradig) CTx (CHOP): 750 mg/m2 am ersten Tag des Zyklus (D1) intravenös (IV) Cyclophosphamid, 50 mg/m2 IV D1 Doxorubicin, 1.4 mg/m2 IV D1 Vincristin, 100 mg D1 zu D5 Prednison Geschlecht 14x weiblich, 16x männlich Alter: keine Angabe	**Arm A:** N= 15 0.2 mg/kg/d Natriumselenit oral an Tag 3 bis 7 der CTx + antiemetischeMedikamente **Arm B:** N= 15 Kontrollgruppe (CTx, Gabe von antiemetischer Medikation unklar)	**Prim. Endpunkte** 1. Infektionsrate nach CTx 2. Kardiale Ejektionsfraktion Gesamtdauer: 8 Tage (CTx) Es wurde zudem untersucht: Neutrophile Granulozyt (nicht patientenrelevant)	Zu 1. Signifikant geringere Infektionsraten nach CTx in Arm A (20%) vs. B (67%); p <0.05 Zu 2. Bessere kardiale Ejektionsfraktion in Arm A ([Mittelwert±SD] 63 ± 6%) Vs. Arm B (69 ± 6%); p <0.05 **Zusammenfassung der Autoren:** „In light of the current study results, it seems wise that the use of sodium selenite therapy be recommended in the dose and schedule	Gastrointestinale Beschwerden mit Schwindel und gelegentlichem Erbrechen durch Selen (wurde mit antiemetischen Medikamenten kontrolliert) – keine Anzahl angegeben	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ausführliche medizinische Untersuchung Vergleichbarkeit der Werte für zu messende Endpunkte gegeben **CONTRA:** Sehr geringe Stichprobe und keine Poweranalyse Keine Verblindung bzw. keine Placebogruppe Keine Angabe eines Ethikvotums Ejektionsfraktionsangaben Abstract zu Tabelle nicht stimmig Kein Einbezug oder Ausbalancierung nach Baseline-Werten der	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					described in this study as an important cytoprotective agent, thus alleviating the side effects of chemotherapeutic agents."			Probanden (sehr einfache statistische Rechnung, mit hohem Verzerrungsrisiko) Infektionsrate im Text signifikant, aber in Tabelle keine Angabe eines signifikanten Wertes (p>0.05, jedoch als „S" für signifikant angegeben) Sehr oberflächliche Darstellung der Ergebnisse Ungenaue und nicht ausreichende Beschreibung der Nebenwirkungen Kein statistischer Nachweis der Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline bezüglich demographischer Variablen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Keine Angabe zum Randomiserungsprozes s oder möglicher Drop-Outs Keine Angabe wann Follow-Up zur kardialen Ejektionsfraktion stattfand Keine Altersangabe Obwohl eine Messung von Selen-Serum angegeben wird, werden keine Daten geliefert	
Asfour et al. (2006): In dieser Studie wurden 30 Probanden mit Non-Hodgkin-Lymphom zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bekam während der Chemotherapie Selen und die andere Gruppe bekam nichts zusätzliches. Untersucht wurde die Infektionsrate und die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels. Beides war zum Ende der Studie bedeutsam besser in der Gruppe, welche Selen erhalten hatte im Vergleich zur einfachen Kontrollgruppe. Der Schwerpunkt der Studie liegt auf Laborparametern, welche für diese Leitlinie nicht relevant sind. 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 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 anderen Faktoren wie Alter etc. 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.									
Büntzel et al. (2008):	Prospektiv Multizentrisch	Fortgeschrittene Hals-Kopf Tumore mit	**Arm A:** N= 22	**Prim. Endpunkt:**	Zu 1. Maximale Toxizität: Arm A vs.	Keine Angabe zu	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Limited effects of selenium in the prevention of radiation-associated toxicities - results of a randomized study in head neck cancer patients. *Anticancer research.* Ref.ID: 1000	Offen Randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=39, Ausgewertet N=39 Deutschland, 2001-2007 Phase II Studie	nachgewiesenem Selen-Defizit Adjuvante RTx, Post-OP Geschlecht: 31x männlich, 8x weiblich Alter (MW±SD): 63.52±9.31 Jahre	500 µg Natriumselenit 2 Tage vor Beginn der RTx und an Tagen mit RTx und 300 µg Natriumselenit an Tagen ohne RTx (Wochenenden und Ferien), oral als Flüssigkeit 1 Stunde vor RTx **Arm B**: N= 17 Kontrollgruppe (nur RTx)	1. RTOG Grad der Radiotherapie assoziierten Nebenwirkungen: Xerostomie, Stomatitis, Ageusie, und Dysphagie (erhoben zur Baseline und dann 1x pro Woche und 6 Wochen nach RTx) Anmerkung: Selenkonzentration gemessen zur Baseline, nach 4 Wochen, nach Ende der RTx und 6 Wochen nach Ende der RTx Gesamtdauer: 7 Wochen RTx	B: Dysphagie 22.7% vs. 35.3%, Ageusie 22.7% vs. 47.1%, Xerostomie 22.7% vs. 23.5%, und Stomatitis 36.4% vs. 23.5%.; keine signifikanten Unterschiede; nur signifikant für Dysphagie zu Woche 7: Mittelwerte Arm A 1.533 vs. B 2.167 (p=0.05) Gesamtzahl der aufgetretenen Fälle: 23 SAEs in Arm A vs. 22 SAEs in Arm B (p=0.476). **Zusammenfassung der Autoren:** “Through this study it can therefore be hypothesised that selenium substitution may be able to reduce	Selenassoziierten NW/WW		Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse Detaillierte Beschreibung der Forschungsfrage und Testung des Selenspiegels **CONTRA:** Ungleiche Gruppengrößen trotz Randomisierung Keine Poweranalyse Kein Placebo und damit keine Verblindung möglich Unklarer Randomisierungsprozess Keine Angabe über Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline im Ergebnisteil oder Informationen wie diese	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					typical radiationassociated toxicities in head and neck cancer, albeit with limited effects.“			erreicht wurde – gerade in Anbetracht der ungleichen Gruppengrößen Fehlen weiterer demographischer Variablen wie Nikotin- oder Alkoholkonsum, Komorbiditäten, Tumorstadium etc. Keine genaue Beschreibung der Erhebungen in den einzelnen Kliniken und ob diese vergleichbar waren	

Büntzel (2008): In dieser Studie wurden 39 Probanden mit fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren und Selendefizit zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe (22 Probanden) bekamen Selen während der Radiotherapie und eine andere Gruppe (17 Probanden) erhielt nichts Zusätzliches zur Radiotherapie. Untersucht wurde ob Selengabe die Nebenwirkungen der Radiotherapie beeinflussen kann. Am Ende der Radiotherapie konnten bezügliche den Radiotherapie verursachten Symptomen „Trockener Mund“, „Entzündung der Mundschleimhaut“, „Verlust des Geschmackssinnes“ und „Ernährungsdefizit“ keine Unterschiede zwischen den Gruppen für die maximale Ausprägung gefunden werden. Es konnten auch keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit gefunden werden. Nur zu Woche 7 und der damit letzten Woche der Radiotherapie waren die Symptome des „Ernährungsdefizits“ in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt als in der Selen-Gruppe. Insgesamt gibt die Studie eine sehr übersichtliche Beschreibung des Ablaufs und auch der Ergebnisse. Allerdings werden wichtige demographische Angaben wie Nikotin- oder Alkoholkonsum, Begleiterkrankungen und 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 sind. Da kein Placebo eingesetzt wurde, konnte zudem keine Verblindung der Probanden oder der Prüfungsleiter durchgeführt werden.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Büntzel (2010): Selenium substitution during radiotherapy of solid tumors. Ref.ID: 11675	Anmerkung: Gleiches Kollektiv der Hals-Kopf-Tumor-Patienten wie bei Büntzel 2008, sowie gleiches Kollektiv der gynäkolo-onkologischer Patienten der Studie wie bei Mücke 2008/2010 Prospektiv Multizentrisch offen randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=128, Ausgewertet N=121	Fortgeschrittene Hals-Kopf Tumore und gynäkologische Karzinome mit nachgewiesenem Selen-Defizit RTx Geschlecht: Keine Angabe Alter (MW±SD): 63.83±9.229 Jahre Arm A vs. 63.03±10.471 Jahre Arm B	**Arm A:** N= 63 (N=39 Gyn., N=24 HNO) 500 µg sodium selenite 2 Tage vor Beginn der RTx und an Tagen mit RTx und 300 µg Natriumselenit an Tagen ohne RTx (Wochenenden und Ferien), oral 1 Stunde vor RTx **Arm B**: N= 65 (N=42 Gyn., N=23 HNO) Kontrollgruppe (nur RTx)	**Prim. Endpunkt:** 1. Serumkonzentration and Vollblutkonzentration von Selen gemessen mit Atomabsorbtionsspektrometrie (AAS) (Selenkonzentration gemessen zur Baseline, nach 4 Wochen, nach Ende der RTx und 6 Wochen nach Ende der RTx) Gesamtdauer: 7 Wochen RTx	Zu 1. Signifikante Unterschiede in den Selenkonzentrationen (Serum und Blut) bei der Hälfte der RTx und am Ende der RTx ($p<0.0001$); zu Beginn und 6 Wochen nach Bestrahlung gab es keine signifikanten Unterschiede **Zusammenfassung der Autoren:** „The dose of 500 µg seems to be sufficient to obtain a steady state in selenium concentration in the blood.”	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. **CONTRA:** Keinerlei demographische Angaben Keine Angabe über den Drop-Out von 7 Probanden Wenig Rahmenbedingungen gegeben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Deutschland, 2000 - 2006								
Büntzel (2010): Diese Studie umfasst die Stichproben von 2 Studien mit jeweils einer Stichprobe von Hals-Nasen-Kopf Tumorpatienten oder gynäkologischen Krebspatienten, welche zufällig in 2 Gruppen eingeteilt wurden und während der Zeit der Radiotherapie zusätzlich Selen erhielten oder nicht. Alle Probanden hatten ein nachgewiesenes Selendefizit. Diese Studie diente nur zur Darstellung der Veränderung der Selenkonzentration im Blut durch die Selengabe. Beide Gruppen hatten zu Beginn der Studie einen vergleichbaren Selenspiegel. Es zeigte sich jeweils zur Hälfte der Radiotherapie (etwa 4. Woche) und zu dessen Ende eine bedeutsam höhere Selenkonzentration im Blut der Gruppe welche Selen erhalten hatten. Dieser Unterschied war 6 Wochen nach der Radiotherapie nicht mehr bedeutsam. Diese Studie kann eher als Zusatz zu den beiden Studien von Büntzel et al. (2008) und Mücke et al. (2008) gesehen werden, als eine eigenständige Studie. Es wird hier sehr wenig Randinformation zu den Patienten oder den Ablauf der Behandlung gegeben und es werden keine Angaben zu den offensichtlich stattgefundenen Drop-Outs gemacht.									
Goossens et al. (2016): Phase III randomised chemoprevention study with selenium on the recurrence of non-invasive urothelial carcinoma. The SELEnium	Prospektiv Multizentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N= 292, Ausgewertet ITT N= 292, PPA N= 259, Sensitivitätsanalysen zum Follow Up N= 216	Transurethrale reseziertes Harnblasenkarzinom (nichtinvasives Harnblasenkazinom, Ta, T1, Tis), keine Angabe zu Vorliegen eines Selendefizits Geschlecht (% weiblich) Arm A: 13.2%, Arm B: 21.3%	**Arm A:** N= 151 Selenhefe (Selen-angereicherte Hefe) 200 µg 1x pro Tag, oral **Arm B**: N= 141 Placebo Gesamtdauer der Intervention: 3 Jahre	**Prim. Endpunkt:** 1. Wiederauftreten des Blasenkrebs (Reccurence Free Interval) **Sek. Endpunkte:** 2. Progressionsfreies Intervall 3. Nebenwirkungen regelmäßig	Zu 1. ITT: Arm A N=43 (28%; 95% KI: 0.21, 0.35) und Arm B N=45 (32%; 95% KI: 0.24, 0.40) HR: 0.85 (95% KI: 0.56, 1.29); p=0.44 PPA (alle, die nach 3 Monaten noch in der Studie waren): Arm A N=42 und Arm B N=39 (28%; 95% KI: 0.20, 0.35) HR: 0.96 [95% KI: 0.62, 1.48]); p=0.85	13x Zystektomie (A:6, B:7), 23x Verstorben (A:13, B:10); Bericht von Nebenwirkungen A: 7x und B: 10x, alle Grad 1 bis auf 1x Schmerzen Grad 2 in Arm A (Veränderung der Nägel, Rücken- und	Laut Angabe keine COI. Finanzierung: “The SELEBLAT study was funded by an unconditional grant of the Agency for Innovation by Science and Technology Belgium (IWT) (project IWT 70699). […] Drugs were supplied	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Intention-To-Treat Analyse und Per-Protocol Analyse Placebo-kontrolliert und doppelt verblindet Testung der Verblindung mit abschließender Befragung Compliance wurde durch zählen der Tabletten überprüft	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
and BLAdder cancer Trial. *European journal of cancer*. Ref.ID: 1003	Land, Rekrutierung: 18 September, 2009 - 18 April, 2013, Follow-Up bis 31. Dezember 2015 Phase III Studie	Alter (Median; Range): 68; 46-90 Jahre		von Study Nurse und 2x im Jahr mit CTCAE (siehe Nebenwirkungen) Anmerkung: Selenkonzentration wurde zur Baseline und nach 3 Jahren gemessen Median overall Follow-up: 17.93 Monate	Kein Einfluss von Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Stadium , Selenkonzentration zur Baseline und Krankenhaus Zu 2. Progression bei Arm A 15x, Arm B 14x ITT: HR: 0.97 (95% KI: 0.47, 2.00); p=0.93 Anmerkung: Nach 3 Monaten: 24 Patienten, Mittlere Progressionszeit 22 Monate; Arm A 48% tendenziell höhere Chance auf Progression als B, auch wenn nicht statistisch signifikant (HR= 1.48 [95% KI: 0.65, 3.38]; p=0.35);	Nackenschmerzen, Obstipation, Schlafstörungen, Schwindel und Arthralgie. 1 Patient: Übelkeit, Schmerz und Magenprobleme , 1 Patient: Schwindel und Diarrhoea	by PharmaNord, Vojens, Denmark and prepared according to the principles of good manufacturing practice (GMP)."	Messung des Selenspiegels zur Baseline Poweranalyse Sehr detaillierte Beschreibung der Kriterien für Endpunkte und Krebsstadium Einbezug der wichtigsten demographischen Variablen in die Analyse Einsatz eines externen Review-Komitees Testung des Unterschieds der Selenkonzentration am Ende der Studie **CONTRA:** Stichprobengröße nicht angemessen der Poweranalyse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					signifikanter Unterschied der Selenkonzentration nach 3 Jahren (N=67 [55%]): 187.6 mg/dl ± 57.7 mg/dl Arm A vs.88.9 mg/dl ± 22.2 mg/dl Arm B; p=0.00 **Zusammenfassung der Autoren:** Selenium, in addition to standard care, did not diminish recurrence in bladder cancer patients compared to placebo. Based on the result of the SELEBLAT study, we do not recommend prescribing selenium to patients in order to prevent recurrence of early bladder cancer at this moment.			Timeline in Studie unklar: T0 ist Eintritt in Studie und T3 ist nach 3 Monaten, gibt es ein T2? Follow-Up Zeit entsprach im Mittel 1½ Jahren, dies wird nicht erläutert, hätte sie doch bei 3 Jahren liegen sollen Keine Angabe zur aktuellen Behandlung der Patienten	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Goossens et al. (2016): In dieser Studie wurden 292 Probanden mit einem nichtinvasivem Harnblasenkarzinom in zwei Gruppen eingeteilt und es wurde ihnen über etwa 3 Jahre entweder täglich Selen gegeben oder sie bekamen ein Placebo. Relevant waren die Auswirkungen auf die Rückkehr der Krebserkrankung oder dessen Fortschreiten. Die Ergebnisse zeigen bezüglich dieser Punkte keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch eine Kontrolle der durchgeführten Analyse für wichtige demographische Variablen oder den Ausschluss von Patienten, die die Studie verlassen hatten, machte keinen Unterschied. Insgesamt war der Prozentsatz für das Wiederauftreten und die Progression sehr gering und blieb damit unter den erwarteten Zahlen, was zusammen mit der statistisch nicht ausreichend großen Stichprobe durchaus dazu beigetragen haben könnte, dass ein möglicherweise vorhandener Effekt nicht gefunden werden konnte. Insgesamt überzeugt die Studie mit hoher methodischer Qualität, einer sehr detaillierten Beschreibung des Ablaufs, einer sehr sorgfältigen Durchführung dieser, sowie durch die durchgeführte Testung der Selenkonzentration der Probanden zu Beginn und Ende der Studie.									
Jahangard-Rafsanjani et al. (2013): The efficacy of selenium in prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic SCT: a randomiz	Prospektiv Monozentrisch Doppelt verblindet Randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=77, Ausgewertet N=74 (2x zu geringe Compliance, 1x verstorben) Iran, Juni 2011 - Juli 2012	Akute lymphatische oder myeloische Leukämie (CR_1, CR_2, CR_3); laut Autoren Selendefizit (Baselinewerte deuten auf geringes Defizit hin) 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	**Arm A:** N= 38 Selen Tabletten (oral), 200mcg 2x täglich vom Beginn der hochdosierten CTx bis 14 Tage nach Stammzelltransplantation **Arm B**: N= 39 Placebo Alle Probanden haben gleiche Mukositisprophylaxe erhalten.	T0: Baseline (Beginn der CTx) T1: Ende der CTx (6 Tage) T2: +1 Tag: Transplantation T3: 21 Tage nach Transplantation T4: Follow-Up nach 3 Monaten **Prim. Endpunkt:** 1.Orale Mukositis (erhoben	Zu 1. Kumulatives Auftreten (Grad 1-4) in beiden Gruppen vergleichbar (A: 83.8% vs. B: 81.1%; p=0.76); Mukositis Grad 3-4 signifikant geringer in Arm A (10.8%) im Vergleich zu B (35.1%); p=0.013 (Grad 4: 2x in B, 0x in A); Mittlere Dauer vergleichbar (p=0.048), nur Dauer der objektiven Mukositis von Grad 2 zu 4 und zurück war signifikant	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Placebo-kontrolliert und doppelt verblindet Poweranalyse und Einhaltung der Stichprobengröße Detaillierte Ablaufbeschreibung Erhebung des Selenspiegels **CONTRA:** Keine Überprüfung der Compliance	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
ed clinical trial. *Bone marrow transplantation.* Ref.ID: 1004		i.v. für 2 Tage (Gesamtdosis 120 mg/kg) + allogene Stammzelltransplantation Geschlecht: 43.2% weiblich Alter (MW; Median; Range in Jahren) Arm A: 33.3; 32; 18-55 und Arm B: 34; 32; 18-55	Dauer: CTx 6 Tage + 1 Tag danach Transplantation + Follow Up von 21 Tagen	täglich bis T3, nach WHO) **Sekund. Endpunkte:** 2. Regenerierung der Neutrophilen und Thrombozyten 3. Dauer des Fiebers 4. Länge des Krankenhausaufenthalt 5. Auftreten akute GvHD 6. Mortalität zu T4 7. Nicht-hämatologische Indizes (Serumkreatin	kürzer in Arm A (3.6±1.84 Tage) als in B [5.3±2.2 Tage]; p=0.014) Beginn der Mukositis nach Transplantation in beiden Gruppen vergleichbar (A: 6.16±1.57 vs. B: 6.27±1.8; p=0.81) Zu 2. Kein Unterschied zwischen Gruppen (p=0.32, p=0.87) Zu 3. Fieber über 38.3°C bei 72 Patienten (97.3%) während Neutropenie; Dauer des Fiebers in beiden Gruppen vergleichbar (A: 3.81±1.96 vs. B: 3.83±2.93 Tage; p=0.98) Zu 4.			Keine Angabe zu Nebenwirkungen, mögliche Interaktion mit Medikamenten zur Prävention von Mukositis? Fokussierung auf kleine Effekte statt klinisch relevanter und der vorher festgelegten Fragestellung entsprechend Trotz Angabe, dass vorherige Studien zeigen, dass die meisten Stammzelltransplantationspatienten unter Selenmangel leiden, wurde dieser hier nicht getestet oder beschrieben Nur sehr wenige demographische Variablen gegeben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				in; Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Transaminase, erhoben täglich)	Kein Unterschied zwischen Gruppen (A: 26.92±6.26 Tage vs. B: 25.81±4.33 Tage; p=0.38) Zu 5., 6., 7. Kein Unterschied zwischen den Gruppen (GvHD: p= 0.35; Mortalität: p= 0.69; Erhöhung Serumkreatinin: p=0.31; Erhöhung der ALT oder AST: p=0.62) Anmerkung: Signifikante Erhöhung des Serumselenspiegels und Plasma Glu.Px Aktivität an Tag 7 und 14 nach der Transplantation im Vergleich zur Baseline in Arm A und an Tag 14 auch im Vergleich zu Arm B			Keine Überprüfung der erfolgreichen Verblindung Keine Angaben ob Probanden auch andere Supplemente nehmen konnten oder dies taten	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: "In summary, the results of our study showed that selenium supplementation during HDC could prevent severe OM in patients undergoing allogeneic HSCT."				
Jahangard-Rafsanjani (2013): In dieser Studie wurden 77 Patienten mit akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie eingeschlossen, welche sich einer hochdosierten Chemotherapie und anschließend einer Stammzelltransplantation unterzogen. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die Einnahme von Selen das Auftreten von Mukositis beeinflussen kann. Es wurden zudem weitere Laborparameter und Symptome der Patienten erhoben. Für die Studie wurden die Patienten zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, so dass eine Gruppe (38 Probanden) während der Chemotherapie und bis 14 Tage nach der Transplantation jeden Tag 2x täglich 200mcg Selen erhielten und die andere Gruppe ein Placebo. Insgesamt gab es keine Unterschiede über den Beginn, die Häufigkeit oder die Dauer der Mukositis zwischen den beiden Gruppen. Es gab allerdings bedeutsam weniger schwere Fälle von Mukositis in der Selen-Gruppe, und auch die Dauer der schwereren Fälle in der Selengruppe war kürzer im Vergleich zur Placebogruppe. Es gab keine Unterschiede bezüglich Länge des Krankenhausaufenthaltes, Dauer des aufgetretenen Fiebers, der Häufigkeit der immunologischen Abwehrreaktion auf das Transplantat oder der Sterblichkeit, sowie weitere Laborparameter bezüglich der Leber- oder Nierenfunktion. Die Studie ist methodisch gut durchgeführt, gibt aber wenig Informationen über die einbezogene Stichprobe (wenig demographische Angaben). Ein vorliegender Selenmangel kann trotz Fehlens eines direkten Erwähnens dessen aus den vorliegenden Werten abgeleitet werden. Auch der Einsatz von Medikamenten zur generellen Mukositisprävention könnte den direkten Einfluss von Selen auf die Mukositis beeinträchtigt haben.									
Karp et al. (2012): Randomized, double-	Prospektiv Mono-/Multizentrisch: Keine Angabe	Resezierter nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (IA (pT1N0)	**Arm A:** N= 1040 Hefeselen 200 µg täglich	**Prim. Endpunkte** 1. DFS (Randomisierung bis	Anmerkung: Interimsanalyse im Oktober 2009 (46% der Endpunkte erreicht mit 1561	Long-Term Follow-Up: 26 in Arm A und 12 in Arm B hatten	CoI: "Employment or Leadership Position: None	**PRO:** Vorherige Testung der Compliance in 4-Wöchiger Phase und	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
blind, placebo-controlled, phase III chemoprevention trial of selenium supplementation in patients with resected stage I non-small-cell lung cancer: ECOG 5597. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of*	doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N= 1561, Ausgewertet N= 1561 Land: keine Angabe (USA), Studienlaufzeit: 6. Oktober, 2000 - 5. November, 2009 Phase III Studie	oder IB (pT2N0)); Karzinoid-Tumore wurden ausgeschlossen, laut Angabe Selenspiegel größtenteils im Normalbereich Geschlecht (weiblich) Arm A: 51%, Arm B: 52% Alter (Median): 66 Jahre; Range in Jahren Arm A: 24-94; Arm B: 38-86	**Arm B**: N= 521 Placebo Gesamtdauer der Intervention: 48 Monate Teilnahme: 6-36 Monate nach Operation	Sekundärtumore oder Rezidiv) und 5-Jahres DFS 2. OS 3. Toxizität	Patienten randomisiert), Studie wurde am 5 November 2009 von DMC gestoppt, da ein Trend für einen Vorteil der Placebogruppe gefunden wurde; Juni 2011 Update mit 54% der Endpunkte Während Studienlaufzeit: 44 Nicht-Melanom-Hautkrebs, (14 und 13 Basalzellkarzinom and 11 and 6 Plattenepithelkarzinom in Arm A und B), kein Signifikanzwerte angegeben Zu 1. Interim Analyse Oktober:	eine Diabetes Diagnose	Consultant or Advisory Role: David H. Johnson, Peloton Therapeutics (C), Mirna Therapeutics (C) Stock Ownership: None Honoraria: None Research Funding: None Expert Testimony: None Patents: None Other Remuneration: None “	dann Testung alle 3 Monate Stratifizierung nach demographischen Variablen Poweranalyse Intent-To-Treat Analyse Messung der Selenkonzentration Sehr detaillierte Darstellung der Daten **CONTRA:** Probanden konnten weiterhin Supplemente zu sich nehmen die ≤70 µg Selen enthielten und auch andere, die kein Selen enthielten Subgruppenanalyse nach Höhe der Selenkonzentration, aber ohne Signifikanzwerte	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Clinical Oncology. Ref.ID: 1005					83 sekundäre Lungentumore; Rate Arm A: 1.91 pro 100 Personen im Jahr vs. 1.36 in Arm B; p=ns Juni 2011: 252 sekundäre Tumore bei 224 Patienten, davon 98 (von 97 Patienten) Lungenkrebs (38.9%); Lungenkrebs und andere Krebsarten (SPT) in Arm A: 1.62 und 3.54 pro 100 Personen im Jahr, vs. Arm B: 1.30 und 3.39 pro 100 Personen im Jahr; p=0.294 5-Jahres DFS: Oktober 2009: Arm A: 72% vs. Arm B: 78%, kein Signifikanzwerte angegeben			Keine Angabe zum Ethikvotum Verwirrende Beschreibung des DFS Figur 2b beschreibt OS in Tagen (Schreibfehler) Kurven für OS gehen ab etwa 7½ Jahren stark auseinander, es wird aber keine Beschreibung dieser Daten geliefert	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Juni 2011: Arm A: 74.4% vs. Arm B: 79.6%; p=0.69 Zu 2. 5-Jahres OS Arm A: 76.8% (SE, 1.6%) Und Arm B: 79.9% (SE, 2.1%); p=0.154 Anmerkung: Verteilung signifikant verschieden für Raucherstatus (p=0.027): aktive Raucher oder jene, die innerhalb eines Jahres aufgehört hatten ein3-Jahres OS 85.5% (SE, 1.7%) und 5-Jahres OS 74.9% (SE, 2.4%), wohingegen die Probanden, die niemals geraucht hatten, ein 3 Jahres OS von 90% (SE,				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					2.8%) und ein 5-Jahres OS von 83.6% (SE, 3.6%) zeigen; Kein Unterschied für DFS; p=0.245 Zu 3. Erhoben in 865 Patienten in Arm A und 477 in Arm B: Grade 1-2 Toxizität in Arm A 31% und Arm B 26% der Probanden, Grad ≥ 3 Toxizität trat in weniger als 2% der Probanden in Arm A und 3% in Arm B auf; 1 Patient in Arm B hatte eine konstitutionelle letale Toxizität, kein Gruppenvergleich durchgeführt Zusatz: Selenlevel zur Baseline				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(N=1,022), Jahr 2 (N=375), und Jahr 4 (N=194): zur Baseline Selenlevel größtenteils im Normalbereich, nach 2 und 4 Jahren signifikant erhöhte Selenkonzentration in Arm A 5-Jahres DFS Raten mit Unterteilung in niedrig, durchschnittliche und hohe Selenkonzentration Arm A vs. B: 75.5% (SE, 10.3%) vs. 72.9% (SE, 12.7%), 75.6% (SE, 2.27%) vs. 78.2% (SE, 3.3%), und 72.9% (SE, 4.5%) vs. 80.9% (SE, 5.2%) **Zusammenfassung der Autoren:** "Selenium was safe but conferred no benefit over placebo				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					in the prevention of SPT in patients with resected NSCLC.“				
Karp (2012): In dieser Studie wurden 1561 Probanden mit reseziertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom eingeschlossen. Diese wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt und sollten jeweils jeden Tag 200 µg Hefeselen (1040 Probanden) oder ein Placebo (521 Probanden) zu sich nehmen. Die Studie wurde allerdings frühzeitig abgebrochen, da sich in einer Zwischenanalyse nach etwa 9 Jahren abzeichnete, dass kein Vorteil für die Selengruppe erzielt werden könne, stattdessen gab es einen positiven Trend für die Placebogruppe. In einer abschließenden Analyse weitere 2 Jahre später zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede bezüglich des Auftretens von sekundären Tumoren, Lungenkrebs oder sonstiger Rückkehr von Krebs, sowie der Zeit bis zur Rückkehr oder dem Gesamtüberleben der Patienten. Allerdings wurde gezeigt, dass Personen, die nie geraucht haben, eine höhere Überlebenszeit nach 3 und 5 Jahren zeigten, als Probanden die aktuell rauchten, oder erst im letzten Jahr aufgehört hatten. Die Studie vernachlässigt grundlegende Rahmenbeschreibungen. Eine vielversprechende Subgruppenanalyse zwischen verschieden hohen Selenkonzentration und deren Auswirkungen auf das Krebsfreie-Zeitintervall bleibt ohne statistische Wertangabe und kann damit nicht eindeutig interpretiert werden.									
Mix et al. (2015): Randomized phase II trial of selenomethionine as a modulator of efficacy and toxicity of chemoradiation in	Prospektiv Multizentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=18, Ausgewertet N=18; Drop-Out: N=1 (verließ Studie	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches (HNSCC; Stadium IV A oder IV B), kein Selendefizit (Baselinewerte im Normalbereich) Radiotherapie: 70 Gy bei 2 Gy per Fraktion in 35 täglichen Behandlungen,	**Arm A:** N= 10 Selenomethionin 3600 µg/m² (in 800 µg Tabletten) 2x täglich 7 Tage vor CTx, während CTx 1x täglich und täglich für 3 Wochen nach CTx **Arm B**: N= 8 Placebo	T0: Baseline T1: Woche 4 T2: Woche 7 während BehandlungT 3: Woche 6-8 Post-BehandlungT 4: Follow-Up 3 Monate nach Abschluss der Studie Und dann in weiteren 3 Monats-	Zu 1. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Armen (Grad 3 Arm A 2x, Arm B 3x, kein Grad 4) Zu 2. Nur ein Patient aus Arm A erreichte CR nicht und starb Zu 3. Nach 12 Monaten: Keine signifikanten	Keine Angabe von NW/WW von Selen	Laut Angabe keine COI. Finanzierung: “Supported by A grant from the Health Research Council of New Zealand (in part).“	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Tagebuchführung über Tabletteneinnahme sollte geführt werden. Intent-To-Treat Analyse Berechnung der Stichprobengröße Testung der Selenkonzentration zur Baseline (kein Gruppenunterschied)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
squamous cell carcinoma of the head and neck. *World journal of clinical oncology.* Ref.ID: 1006	wegen Geschmack der Tablette) Land und Zeitraum: keine Angabe Phase II Studie, Interim Analyse	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 Geschlecht: 17/18 männlich Alter (Median): 57 Jahre	Gesamtdauer: 7 Wochen	Intervallen über 2 Jahre, dann alle 6 Monate bis 5 Jahre danach **Prim. Endpunkte** 1. Mukositis 3. Oder 4. Grades 2.Tumor complete response (CR) Rate 3. PFS 4. OS 5. QOL (EORTC C-30 Version 3, und EORTC QLQ - H und N35 Module) zu T0, T1, T2, T3, T4 etc.	Unterschiede zwischen Armen Zu 4. Nach 12 Monaten: Keine signifikanten Unterschiede zwischen Armen Zu 5. Keine Unterschiede zu T0, T1, T2, T3 und innerhalb des 1-Jahres Follow-Up Zu 6. Hörstörung je n=1 in A und B, Erhöhte Kreatininwerte N=1 in Arm B; Myelosuppression: Anämie in Arm B N=1, Leukopenie in Arm A N=3 und Arm B N=2; Dermatitis Arm A N=2; trockener Mund Arm B N=2; Dysgeusie Arm A N=2, Arm B N=1; Odyno-			**CONTRA:** Sehr kleine Stichrobe Keine Angabe ob Selendefizite vorlagen Sehr oberflächliche Berichterstattung (kaum Angaben zur Verblindung), insbesondere bei den Ergebnissen Kein Gruppenvergleich für Anzahl der Nebenwirkungen der CTx/RTx oder der Selenkonzentration	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				6. Andere Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen wie Xerostomie, Renale Einschränkungen, Hörverlust, und Myelosuppression	/dysphagie Arm A N=1, Arm B N=2; Orale-/Halsschmerzen Arm B N=2; Schleim/ Auswurf: Arm A N=3, Arm B N=1 Anmerkung: CTx-Compliance: 8x alle 3 Zyklen Cisplatin, 6x 2 Zyklen, 2x 1 Zyklus , 1x keine CTx **Zusammenfassung der Autoren:** „Though the addition of SLM to concurrent chemoradiation for HNSCC was well-tolerated in this small trial, it did not significantly lower the incidence of severe mucositis or improve QOL outcomes.“				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mix (2005): In dieser Studie wurden 18 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, welche sich einer Chemo- und Radiotherapie unterzogen zufällig zwei Gruppen zugeordnet, in der sie entweder Selen 7 Tage vor, während der Behandlung und 3 Wochen danach bekamen oder ein Placebo. Die Ergebnisse nach 7 Wochen zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Entwicklung von Mundschleimhautentzündung, oder der Tumorantwort auf die Behandlung. Es zeigen sich auch keine Unterschiede im Gesamtüberleben oder dem Progressionsfreien-Überleben, sowie der Lebensqualität nach 12 Monaten. Es zeigten sich eine Reihe von Nebenwirkungen der Chemo- und Radiotherapie in beiden Gruppen. Hier wurde allerdings kein Gruppenvergleich durchgeführt. Insgesamt ist die Stichprobe sehr klein, dies kann durchaus dazu führen, dass Unterschiede nicht signifikant geworden sind, allerdings wurden wie beschrieben auch nicht immer Vergleiche durchgeführt. Insgesamt ist die Berichterstattung sehr oberflächlich in Anbetracht der allgemeinen Studienbeschreibungen/ Rahmenbedingungen und insbesondere der Ergebnisbeschreibung.									
Muecke et al. (2010): Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *International journal of radiation*	Muecke 2013: Prospektiv Multizentrisch Offen randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer n= 81, Ausgewertet N=18 Deutschland, Rekrutierung: Januar 2000 -Juni 2006 Phase III Studie	Gebärmutter- und Gebärmutterhalskrebs, FIGO Stadium I-IV; Selenkonzentration niedriger als 84µg/L Post-OP, RTx Geschlecht: 100% weiblich Alter (Mittelwert±SD; Range): 64.3±10.1 Jahre; 31–80 Jahre	**Arm A:** N= 39 500 µg Selen in Form von Sodium Selenite [selenase®), oral an Tagen der RTx und 300 µg an Tagen ohne RTx **Arm B**: N= 42 Kontrollgruppe	**Prim. Endpunkt:** 1. Effizienz der Supplementierung von Selen **Sek. Endpunkte:** 2. Toxizität der RTx (Diarrhoe mit CTC) 3. ECOG zu T0,T1, T2 und T3 4. QoL (VAS) zu T0,T1, T2 und T3	T0: Baseline T1: Hälfte der RTx (etwa 4 Wochen) T2: Ende der RTx T3: 6 Wochen nach RTx Zu 1. Kein Unterschied zwischen Gruppen zur Baseline, aber signifikant höher in A als B zur Studienmitte (A: 93.2µg/L vs. B: 67.3µg/L) und Studienende (A: 90.9±19.9 µg/L vs. B: 61.4±15.5 µg/L; p < 0.001, Nach 6 Wochen waren Werte	Laut Autoren keine NW/WW von Selen während der Supplementierung	Muecke et al. (2010): Laut Angabe keine COI Muecke et al. (2013): CoI: „RM has had conference and travel expenses reimbursed and has received lecture fees from the pharmaceutical company biosyn-Arzneimittel GmbH,	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Testung auf Selendefizit Poweranalyse Sehr detaillierte und übersichtliche Darstellung der Ergebnisse **CONTRA:** Kein Placebo Keine Angabe über mögliche Verblindung Keine Angaben über möglichen Drop-Out “Total dose of external	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
oncology, biology, physics. Ref.ID: 1009 **Muecke et al. (2013): Impact of treatment planning target volumen (PTV) size on radiation induced diarrhoea following selenium supplementation in gynecologic radiation oncology--a**	<u>Muecke 2013:</u> Ausgewertete Teilnehmer N=81 <u>Muecke 2014:</u> Ausgewertete Teilnehmer N=81			5. DFS 6. OS <u>Muecke 2014:</u> Median Follow-up 70 Monate (Range 0-136): 7. DFS 8. OS	zwischen Gruppen wieder vergleichbar Zu 2. Geringeres Auftreten von Grad 1 - 3 Diarrhoe zu T1 in Arm A im Vergleich zu B; p = 0.01; Gesamtauftreten: Diarrhoe Grad 2 in Arm A 20.5% vs. Arm B 44.5% (p=0.04) Zusatz aus Muecke et al. (2013): Median PTV in beiden Armen: 1302 ml (916–4608); Mittlere PTV in Arm A: 1604 ml vs. 1447 ml in Arm B (p=0.55) Wenn PTV ≤ 1302 ml (N=41) dann Auftreten von mind. Grad 2 Diarrhoea in Arm A 22.3% (4/18 Patienten) vs. 34.8%		biosyn-Arzneimittel GmbH is not financing this manuscript. The other authors declare that they have no competing interests.“ Finanzierung: “Supported by a grant by the pharmaceutical company biosyn, Fellbach, Germany.“ <u>Muecke 2014:</u> CoI: „Ralph Muecke has had conference and travel expenses reimbursed and has	radiotherapy (Gy)” bei p=0.06 → knapp an Signifikanz zwischen den Gruppen Keine Testung ob Selen in der Kontrollgruppe signifikant sinkt Keine Überprüfung auf anderweitige Supplementierung außerhalb der Studie Kaum demographische Variablen gegeben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
subgroup analysis of a multicenter, phase III trial. *Radiation oncology.* Ref.ID: 1007					(8/23 Patienten); p=0.50 Bei PTV > 1302 ml (N=40) Arm A 19.1% (4/21 Patienten) vs. Arm B 52.6% (10/ 19 Patienten); p=0.046 Zu 3 und 4. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen Zu 5. Medianes Follow-up 49 Monate (Range: 0-75): 5-Jahres DFS in Arm A 80.1% vs. 83.2% in Arm B; p=0.74 Zu 6. Medianes Follow-up 51 Monate (Range 6-75): 5-Jahres OS in Arm A 91.9% vs. 83.1% in Arm B; p=0.34		received lecture fees from the pharmaceutical company biosyn-Arzneimittel GmbH to help run the study." Finanzierung: "The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Supported by a grant from the pharmaceutical company biosyn-Arzneimittel GmbH		
Muecke et al. (2014): Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology: follow-up									

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. *Integrative cancer therapies.* Ref.ID: 1008					Zusammenfassung der Autoren: „For the first time, the significant benefit of sodium selenite supplementation with regard to selenium deficiency and RT-induced diarrhea in patients with cervical and uterine cancer has been shown in a prospective randomized trial." Muecke 2013: Zusammenfassung der Autoren: „Se supplementation during RT of the pelvic region is effective to improve blood Se status in Se-deficient cervical and uterine cancer patients, and reduces episodes		Fellbach, Germany."		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					and severity of RT-induced diarrhoea. This effect was most pronounced and significant in patients with large PTV (> 1302 ml).“ Muecke 2014: Zu 7. 10-Jahres DFS Arm A 80.1% vs. Arm B 83.2%; p = 0.65 Zu 8. 10-Jahres OS Arm A 55.3% vs. Arm B 42.7%; p = .09 Zusammenfassung der Autoren: “Our extended follow-up analysis demonstrates that Se supplementation had no influence on the effectiveness of the anticancer irradiation therapy				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					and did not negatively affect patients' long-term survival."				

Muecke (2010): Diese Studie schloss 81 Patientinnen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs ein. Sie wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten entweder zusätzlich zur Radiotherapie 500µg Selen oder keine zusätzlichen Präparate. Alle Probanden hatten zu Beginn der Studie ein Selendefizit. Nach etwa 7 Wochen und damit dem Ende der Radiotherapie zeigte sich eine bedeutsam erhöhte Selenkonzentration in der Selen-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es zeigte sich zudem eine geringere Häufigkeit von durch die Radiotherapie verursachtem Durchfall in der Selengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es konnten allerdings keine Unterschiede bezüglich dem Performanz-status, der Lebensqualität oder dem Gesamtüberleben oder dem Krankheitsfreien-Überleben nach 5 Jahren festgestellt werden. Die Studie überzeugt durch eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse und einer Prüfung der Selenkonzentration der Probanden. Allerdings werden über Krankheit- 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.
Muecke (2013): In dieser Studie wurde die Gruppe geteilt, in jeden mit einem großen Zielvolumen und jeden mit einem kleinen. Hierbei zeigte sich, dass die Reduzierung des Durchfalls durch Selen nur noch bedeutsam in der Gruppe mit einem großen Zielvolumen, also dem bestrahlten Anteil des Beckens ist. Was darauf hinweist, dass der ursprünglich gefundene Effekt von der Größe des Zielvolumens maßgeblich beeinflusst wird.
Muecke (2014): Die Follow-Up Studie zeigt, dass nach 10 Jahren kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Gesamtüberlebens oder dem Krankheitsfreien-Überleben besteht.

Toxizitätsstudien

Algotar et al. (2010): No effect of selenium supplem	Anmerkung: Gleiche Stichprobe wie Stratton et al. (2010) Multizentrisch	Prostatakrebs in Zeitraum von 48 Monate vor Rekrutierung (nicht metastasierend, niedriger Grad	**Arm A:** N= 47 200 µg Selen pro Tag (Hefeselen) Dauer Follow-Up (Mittelwert;	**Prim. Endpunkt:** Serum-Glukoselevel (Diabetesrisiko)	Keine Unterschiede in der Veränderung zwischen C und A (p=0.56) oder zu B (p=0.91)		Keine Angabe zu CoI Finanzierung: "PHS CA079080 and CA023074."	**PRO:** Adäquate und an Probanden angepasste Analyse (Dauer des Probanden in der Studie, Hautfarbe, Baseline Plasma-Selen,

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
entation on serum glucose levels in men with prostate cancer. *The American journal of medicine.* Ref.ID: 1011	Doppelt verblindet randomisiert 3 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=140; Ausgewertet N=121; Drop Out N=19 für Langzeitanalyse: 13x Diabetes zur Baseline + 6 während Studie diagnostiziert	und lokalisiert) mit aktiver Überwachung (activ surveillance) Geschlecht: 100% männlich Alter (Mittelwert): 72.8 Jahre	SD; Median in Jahren): 33.4; 20.3; und 33.3 **Arm B:** N= 47 800 µg Selen pro Tag (Hefeselen) Dauer Follow-Up (Mittelwert; SD; Median in Monaten): 33.3; 23.3; und 33.8 **Arm C**: N=46 Placebo Dauer Follow-Up (Mittelwert; SD; Median in Monaten): 36.3; 20.7; und 38.4	Baseline, dann Untersuchung in Follow-Ups, Gesamtdauer: 5 Jahre	**Zusammenfassung der Autoren:** „These results do not support a relationship between selenium supplementation and changes in serum glucose levels. Recommendations regarding selenium supplementation and risk of diabetes will require more definitive studies..“			Alter, BMI, Nikotinkonsum, Assay des PSA, Gleason Score) **CONTRA:** Wenig Informationen zu Rahmenbedingungen Keine Angabe zum Ethikvotum	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Duffield et al. (2003): Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute.* Ref.ID: 1001	Anmerkung: Studie zu „The Nutritional Prevention of Cancer Trial“ (Präventionsstudie) Prospektiv zentrisch Doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=1312, Ausgewertet 1250 (Probanden mit Blutabnahme innerhalb 4 Tagen nach Randomisierung) 15. September	Non-melanoma Skin Cancer (mind. 2x Basalzellkarzinom oder mind. 1x Plattenepithelkarzinom der Haut) Alter (Median): 65 Jahre	**Arm A**: N= 621 200 µg Selen täglich **Arm B:** N= 629 Placebo Untersuchung alle 6 Monate	**Prim. Endpunkt:** Assoziation Zwischen Behandlung und Zeit bis zur 1. „nonmelanoma skin cancer“ Diagnose und zwischen Behandlungszeit und multiplen Hauttumoren in Zusammenhang mit Baseline-Charakteristika: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Selenlevel	Selen supplementierung war nicht signifikant assoziiert mit Risiko für Basalzellkarzinom (hazard ratio [HR] = 1.09; 95% KI: 0.94, 1.26), Selensupplementierung war assoziiert mit signifikant erhöhtem Risiko für Plattenepithelkarzinom (HR = 1.25; 95% KI:1.03, 1.51) und insgesamt Nicht-Melanom Hautkrebs (HR = 1.17; 95% KI: 1.02, 1.34) → Keine Effekte von Alter, Geschlecht, Raucherstatus; Jedoch negativer Zusammenhang mit hohen Selenbaselinewerten:		Keine Angabe zu CoI. Finanzierung: “Supported in part by Public Health Service grant RO1-CA49764 (to L. C. Clark and J. R. Marshall) from the National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health.” and Human Services.	**PRO:** Erhebung des „Sonnen-Schadens„ der Haut **CONTRA:** Patienten in Selen-Gruppe könnten sich sicherer fühlen und deshalb mehr in die Sonne gehen, Eingeschlossene Probanden hatten größtenteils Berufe, die eine hohe Sonneneinstrahlung einschließen, deshalb ist Generalisierung der Ergebnisse fragwürdig	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	, 1983 – 31. Januar, 1996: verblindete Phase Eastern United States;				Hautkrebspatienten mit Baseline Plasma Selenspiegel im oberen Tertil haben eine 60% erhöhte Wahrscheinlichkeit auf neuen Hautkrebs, als Resultat der Seleneinnahme, außerdem signifikant erhöhtes Risiko für Gruppe mit mittlerem Spiegel **Zusammenfassung der Autoren:** „Results from the Nutritional Prevention of Cancer Trial conducted among individuals at high risk of nonmelanoma skin cancer continue to demonstrate that selenium supplementation				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					is ineffective at preventing basal cell carcinoma and that it increases the risk of squamous cell carcinoma and total nonmelanoma skin cancer.“				

2.4.5. Vitamin A

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ehrenpreis (2005): A Prospective, Randomized, Double-Blind,	Prospektiv monozentrisch doppelt randomisiert 2 Arme,	Prostatakarzinom, Kolorek-tales Karzi-nom, Anal-karzinom, Uteruskarzinom 11.7% weiblich	**Arm A:** N = 9 RTX + Vitamin A Retinylpalmitat (10,000 IU), oral	T0; T1:30 Tage; T2: 90 Tage **Primäre Endpunkte:** 1. Ansprechrate (mind. 2 chron. Strahleninduziert	Zu 1. Ansprechrate Arm A: 7/9; Arm B: 2/8; p = 0.057 Crossover: 5/5	Keine Angabe zu NW, außer ein Satz in Diskussion:	Teilweise privat finanziert durch Arthur C. Nielsen, Jr Ansonsten keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung **CONTRA:**	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Placebo-Controlled Trial of Retinol Palmitate (Vitamin A) for Symptomatic Chronic Radiation Proctopathy. *Diseases of the colon and rectum.* Ref.ID: 167	Eingeschlossen: N = 19 , Ausgewertet: N = 17, USA Zeitraum: kA	Alter: Mittelwert: 66 Range: 50-87 Post-RTX (Mittelwert: 4.35 Jahre vorher, Range: 0.67-19)	2xtäglich für insg. 90 Tage **Arm B:** N = 8 RTX + Placebo <u>Crossover:</u> 5 von 6 Placebo-Nonresponder bekommen nach 90 Tage Placebo auch Vitamin A	e Proktopathie – Symptomen weniger (Durchfall, Stuhldrang, rektale Schmerzen, Tenesmen, rektale Blutung, Stuhlinkontinenz), erhoben mit Radiation Proctopathy System Assessments Scale (RPSAS): 2. Veränderung RPSAS-Wert (T0/T2)	Zu 2. Mittelwertveränderung T0 –T2: Arm A: 11 ± 5; Arm B: 2.5 ± 3.6; p = 0.013 A sign. stärkere Veränderung als Arm B Crossover (N = 5): Median T0: 25, T3: 17; p < 0.05 **Zusammenfassung der Autoren:** “This randomized, double blind, placebo-controlled trial demonstrated that retinol palmitate, a safe, readily obtainable form of vitamin A, significantly reduced the symptoms of chronic radiation proctopathy. This effect may be	„No change in liver enzyme testing has occurred in any patients receiving retinol palmitate”.		Sehr kleine Stichprobe (N < 20) Selbst entwickeltes Instrument, keine Validierungsangaben Gruppenunterschiede zu T0 (z.B. in Arm A: 22% weiblich, B: 0% weiblich; Mittelwert in Jahren Post-RTX: Arm A: 5.08 (Range 0.67-19), Arm B: 3.69 (Range: 1-10) Schlechte Berichtqualität, z.B. teilweise Angaben in Diskussion, die nicht in Ergebnisteil berichtet (z.B. NW)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Interventio n/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselw irkungen	Finanzierung/ Interessenskonfli kte	Methodische Bemerkungen	Eviden z-klasse (Oxfor d)
					because of the wound-healing properties of retinol palmitate. The positive results from this initial study will serve as the basis for a larger, multicenter trial that is planned for the future."				
Ehrenpreis (2005): In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Radiotherapiepatienten hinsichtlich typischer chron. Beschwerden nach der Radiotherapie (rektales Bluten, Schmerzen, Durchfall etc.) miteinander verglichen. Die eine Gruppe bekam 90 Tage lang ein gängiges Vitamin A Präparat und die andere Gruppe nur ein Placebo. Laut dieser Studie haben Patienten in der Vitamin A-Gruppe nach 90 Tagen eine stärkere Verbesserung der chronischen Symptome als die in die Kontrollgruppe. An dieser Studie muss man einige Kritikpunkte aufführen. An erster Stelle war es eine sehr kleine Stichprobe (in beiden Gruppen wurden zusammen nur 17 Patienten untersucht). Zudem unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich relevanter Merkmale schon zu Beginn der Studie. Zum Beispiel war der Zeitraum zwischen Radiotherapie und Beginn der Studie in der Vitamin A Gruppe im Durchschnitt größer als in der Placebogruppe. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Ergebnissen dieser Studie nur um einen zufälligen Effekt handelt oder dass die Ergebnisse zustande kamen, weil sich die Gruppen schon zu Beginn unterschieden.									
Jyothirmayi (1996): **Efficacy of vitamin A in the prevention of loco-regional recurrence and second**	Prospektiv monozentrisch doppelt randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen : N =106 , Ausgewertet: N = 106,	Kopf-Hals-Karzinom I-IV 31% weiblich Alter: Mittelwert = 57.2 Post-RTX und/oder	**Arm A:** N = 56 (Follow-up nach 3 Jahren: N = 49) Retinylpalmit at 200,000 IU/Woche,	T0: Baseline, T1: 3 Jahre nach T0 **Primäre Endpunkte:** 1. Lokalrezidiv 2. Inzidenz zweiter Primärtumor	Zu 1. Anzahl (%) innerhalb 3 Jahren: A: 11/56 (20); B: 5/50 (10), ns (Davon im ersten Jahr: A: 6, B: 2) <u>Getrennt nach Stadium:</u>	Laut Angabe keine NW, außer Zungentrockenheit (N=2), kein Dropout wegen NW	Keine Angabe zu CoI	**PRO:** Doppelte Verblindung Hohe Compliance-Rate (A: 89%, B: 86%) Intention-to-treat (Dropout. A: 12.5%, B: 16%)	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
primaries in head and neck cancer. *European journal of cancer. Part B, Oral oncology.* Ref.ID: 168	Indien, 03.92-03.95	Postop	oral, Dauer: insg. 1 Jahr **Arm B:** N = 50 (Follow-up nach 3 Jahren: N = 42) Placebo (Kapseln mit Tapiocapuder) oral	3. Serum Vitamin A-Level	I: A: 6/18 (33), B: 2/17 (12), ns II: A: 2/20 (10), B: 1/19 (5) III/IV: A: 3/18 (17), B: 2/14 (14) <u>Art des Rezidivs:</u> Lokalrezidiv „at primary site“ : A: 7/56, B: 3/50 “Regional node recurrence”: A: 3/56, B: 2/50 “Recurrence at primary site and regional nodes”: A: 1, B: 0 Zu 2. Anzahl A: 0, B: 2 (Zunge und Mundhöhle) Zu 3. Mittelwert (μg/ml) A: T0: 0.6; T1: 0.78 B: T0/T1: 0.5			**CONTRA:** Kein Ethikvotum berichtet Keine Poweranalyse durchgeführt Teilweise deskriptive Gruppenunterschiede zu T0 (z.B. Alter: A: 56.3 vs. B: 58.2; Stadium III/IV: A: 18, B: 14) Kaum richtige statistische Tests Schlechte Berichtqualität, z.B. keine Angaben zu genauen Zeitraum zw. RTX/OP und Baseline	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: "Our experience in this study and in our previous studies indicate that vitamin A is a well accepted and a safe supplement."				

Jyothirmayi (1996): In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom miteinander verglichen, wobei eine Gruppe ein Jahr lang ein gängiges synthetisches Vitamin A Präpararat und die andere Gruppe nur ein Placebo bekam. Untersucht wurde, ob sich die beide Gruppe in einem Zeitraum von drei Jahren hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit von lokalen Rezidiven und zweiten Primärtumoren unterschieden. In der Vitamin A Gruppe tauchte bei 11 von 56 (20%) Patienten ein Rezidiv auf und in der Placebogruppe bei 5 von 50 (10%). Dieser Unterschied konnte statistisch nicht bestätigt werden. Zweite Primärtumore wurden nur von zwei Patienten in der Placebogruppe berichtet. Positiv an dieser Studie ist die doppelte Verblindung (d.h. Untersucher und Patienten wissen nicht, in welcher Gruppe sie sind). Ein großer Kritikpunkt ist jedoch, dass schon zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden und diese deswegen schlechter vergleichbar waren. Trotzdem liefert diese Studie wegen der erhöhten Rezidivrate in der Vitamin A Gruppe erste Hinweise auf eine möglicherweise schädliche Wirkung von Vitamin A.

Margalit (2012): Beta-carotene antioxidant use during radiation therapy and prostate cancer	Prospektiv monozentrisch doppelt randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N = 383 , Ausgewertet: N = 383	Prostatakarzinom T_{1-4}, N_{0-1} 0% weiblich Alter: Median: 73 RTX	**Arm A:** N=192 RTX + Betacarotin 50mg jeden 2. Tag oral Beginn: "at the time of radiation therapy"	**Primäre Endpunkte:** 1. Zeit zwischen RTX-Beginn und Tod oder Auftreten von Knochenmetastasen)	Zu 1. Median Follow-up 10.5 Jahre (Range: 0.3-27.2) Anzahl Todesfälle/Patienten mit Metastasen, A: 22, B: 31 Metastasen: A: 2, B: 6 Tod: A. 20, B: 25	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI. Studie finanziert von National Institutes of Health, Studienpräparate teilweise bereitgestellt von BASF Corporation (Florham Park, NJ),	**PRO:** Ethikvotum Große Stichprobe Doppelte Verblindung Hohe Compliance-Rate (80%) **CONTRA**:	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
outcome in the Physicians' Health Study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* Ref.ID: 169	(Teilstichprobe des Physicians' Health Study-Datensatz) Land: USA Zeitraum: 1982-2003		**Arm B:** N = 191 RTX + Placebo Zusätzliche Vergleichsstichproben (stammen auch aus Physicians' Health Study-Datensatz): n = 690 statt RTX Prostatektomie mit (Arm C) und ohne (Arm D) Betacarotin Alter: Median: 65.6		HR 0.72 (95% KI: 0.42,1.24); p = 0.24 Kontrolliert für Alter, Gleason score, PSA und Stadium: HR 0.85 (95% KI: 0.49,1.50), ns d.h. unabhängig von kontrollierter Variablen gibt es keine Gruppenunterschiede Interaktion RTX-Form (external beam radiation vs. brachytherapy) Interaktion zw. Gruppe und RTX: p = 0.52 d.h. auch unter Berücksichtigung der RTX-Form hat Betacarotin keinen Effekt auf letales Prostatakarzinom Anzahl letaler Fälle in Vergleichsstichprobe		Wyeth Pharmaceuticals (Madison, NJ), and DSM Nutritional Products, Inc. (formerly Roche Vitamins) (Parsippany, NJ); and the Prostate Cancer Foundation (LAM). Howard D. Sesso bekam in letzten 5 Jahren Forschungsgelder von National Institutes of Health, the American Heart Association, the American Cancer Society, the California Strawberry Commission, and the Tomato Products Wellness Council, Roche Vitamins, Inc (now	Randomisierungsvorgang unklar Gruppenunterschiede T0 (Gleason Score ≥ 6: A: 43%, B: 33%) Auch 6% der Kontrollgruppe nehmen Vitamin A oder Betacarotin Keine Angaben zum Dropout in dieser spezifischen Radiotherapie-Stichprobe Schlechte Berichtqualität, z.B. fehlen wichtige Patientencharakteristiken, kaum Angaben zur Vergleichsstichprobe)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(Median Follow-up: 14.8): C: 35, D: 17; HR: 1.92 (95% KI: 1.08,3.43); p = 0.03 Im Betacarotin-Arm sign. mehr letale Fälle Kontrolle von Alter, Gleason score, PSA und Stadium: HR = 1.54 (95% KI: 0.86,2.78); p = 0.15 **Zusammenfassung der Autoren:** “In summary, our data show that the use of supplemental beta-carotene during radiation therapy, at doses commonly found in nutritional supplements, is not associated with the risk of prostate cancer death or metastases.”		DSM Pharmaceuticals) and Cambridge Theranostics, Ltd; Berater von Iovate Health Sciences USA, Inc.		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Margalit (2012): In dieser Studie wurde untersucht, ob eine Betacarotin-Gabe (d.h. eine Vorstufe von Vitamin A) zusätzlich zur Radiotherapie die Überlebenszeit verkürzt oder früher Metastasen auftreten. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten, die Radiotherapie und Betacarotin erhielten und denen, die zusätzlich zur Radiotherapie nur ein Placebo bekamen. Es machte auch keinen Unterschied, welche Radiotherapie-Form die Patienten erhielten. In einer Vergleichsstichprobe, bei denen statt der Radiotherapie eine operative Tumorentfernung durchgeführt wurde, traten in der Betacarotin-Gruppe bedeutsam mehr Todesfälle und Metastasen auf. Dieser Unterschied verschwand jedoch, wenn man in den Berechnungen unter anderem Alter und Krebsstadium mitberücksichtigte. Ein Vorteil dieser Studie ist die große Stichprobe und die doppelte Verblindung (Untersucher und Patienten wissen nicht, in welcher Gruppe sie sind). Es gibt jedoch einige Kritikpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die beiden Gruppen schon zu Beginn der Studie unterschieden und da die Stichprobe aus einem großen Datensatz entnommen wurde, konnten nur die Variablen berichtet und berücksichtigt werden, die in diesem Datensatz erfasst wurden.									
Mayne (2001): Randomized Trial of Supplemental b-Carotene to Prevent Second Head and Neck Cancer. *Cancer Research.* Ref.ID: 170	Prospektiv, multizentrisch, doppelt, randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 264, Ausgewertet: N = 264, USA, 1990-1998	Kopf-Hals-Karzinom I-II Postop/post-RTX 19 % weiblich Alter: Mittelwert (SD): 67.8 (9.6)	**Arm A:** N = 135 RTX/OP + Betacarotin (Lurotin; BASF, Wyandotte, MI) oral, 50mg 1xTag Gesamte Studiendauer **Arm B:** N = 129 RTX/OP + Placebo	Median-Follow-up: 51 Mon. (max. 90 Mon.) **Primäre Endpunkte:** 1. kombinierte Inzidenz von Lokalrezidiv oder zweiter Primärtumor (Kopf-Hals, Ösophagus oder Lunge) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Inzidenz Lokalrezidiv allein	Jeweils Patientenanzahl; HR (95% KI) Zu 1. A: 19, B: 25; HR = 0.69 (0.39, 1.25), ns. A weniger Risiko als B, aber nicht sign. Zeitraum bis zum Auftreten: p = 0.59 Zu 2. A: 16, B: 21; HR = 0.72 (0.37, 1.39) ns. A weniger Risiko als B, aber nicht sign.	Anzahl NW ≥ Grad 2: A: N = 5, B: N = 4 A und B: Depression, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, Cheilitis trockene Haut, Diarrhö Gelbfärbung der Haut: A: N = 25 (18%), B: N = 8 (6%)	Keine Angabe zu CoI. Finanziert durch U.S. National Cancer Insitute.	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Große Stichprobe Geringer Dropout (A: 5%, B: 3%) Intention-to-treat-Analyse Keine Gruppenunterschiede zu T0 **CONTRA:** Hohe Anzahl von Pat. scheiden vor Randomisierung aus	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				3. Inzidenz zweiter Primärtumor allein 4. Lokalrezidiv + zweiter Primärtumor gleichzeitig bei einer Person 5. OS	Zu 3. A: 17, B: 14; HR = 1.20 (0.59, 2.45) ns A höheres Risiko als B, aber nicht sign. <u>Getrennt nach Lokalisation:</u> Kopf und Hals: A: 3, B: 4 ns. Ösophagus: A: 1, B: 1 ns. Lunge: A: 13, B: 9; HR = 1.44 (0.62, 3.39) ns. A höheres Risiko als B, aber nicht sign. Zu 4. A: 33, B: 34; HR = 0.90 (0.56, 1.45) ns. A weniger Risiko als B, aber nicht sign. Zu 5. A: 29, B: 33; HR = 0.86 (0.52, 1.42) ns.			Teilweise schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zum Zeitraum zw. Abschluss RTC/OP und Beginn der Intervention)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Todesursache: Kopf-Hals/ Ösophagus/ Lunge: A: 15, B: 14, Kardiovaskuläre Erkr.: A: 6, B:11 Andere Krebsarten: A: 5, B: 2 Sonstiges: A: 3, B: 6 Todesalter (Mittelwert [SD]): A: 69.7 (6.4), B: 64.4 (8.8); p = 0.01 Zeitraum bis zum Auftreten: p = 0.59 Zeitraum bis zum Tod: p = 0.41 Stratifizierung hinsichtlich Tabakgebrauch: Sowohl Raucher, als auch Nichtraucher nicht sign. besser in Arm A Stratifizierung hinsichtlich Plasma Betacarotin				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(niedrigste Quartil <0.066 µ/dl vs. 2-4.Quartil) Niedrig: HR = 0.82 ns Hoch: HR = 0.81 ns **Zusammenfassung der Autoren:** "Considering our overall results along with the results of other clinical trials involving β-carotene, reviewed elsewhere (8), we cannot recommend supplemental β-carotene for the prevention of second head and neck cancers. Although there were some suggestions of benefit, these were not statistically significant and should be considered against the increasingly				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					consistent and statistically significant findings from other trials of an increased risk of lung cancer with supplemental β-carotene;..."				
Mayne (2001): In dieser Studie wurden Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom untersucht, von denen eine Gruppe Betacarotin (d.h. eine Vorstufe von Vitamin A) und die andere Gruppe ein Placebo bekam. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven oder zweiten Primärtumoren (im Kopf/Hals-Bereich, an der Speiseröhre oder an der Lunge). Im Gegensatz zu den meisten Bereichen, bei denen die Betacarotin-Gruppe zumindest der Tendenz nach jeweils ein bisschen weniger Fälle vorwies, war das Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln in der Betacarotin-Gruppe der Tendenz nach höher als in der Placebogruppe. Hinsichtlich der Überlebensdauer unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, wobei die Patienten der Betacarotin-Gruppe durchschnittlich älter waren, als sie starben. Im Großen und Ganzen ist diese Studie von guter methodischer Qualität.									
Meyskens (1995): Effects of vitamin A on survival in patients with chronic myelogenous leukemia: A swog randomized	Multizentrisch prospektiv offen randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N = 153, Ausgewertet: N = 124, USA, 07.1980 – 04.1997	CML (Diagnose vor weniger als 1 Jahr) Stadium: KA 50% weiblich Alter: Median: Arm A: 51 Arm B: 46 Busulfan oral 8 mg/m²	**Arm A:** N = 57 Busulfan + Vitamin A Aquasol A (bis 1982 Retinol, danach Retinylpalmitat) oral 50,000 IU	**Primäre Endpunkte:** 1. PFS (innerhalb > 10 Jahren) 2. OS **Sekundäre Endpunkte:** 3. Toxizität (nach CTCAE)	Zu 1. Median (Monate) A: 46, B: 38 HR = 1.26 (95% KI: 0.86, 1.86); p = 0.11 <u>Multivariate Analyse</u> (kontrolliert für Alter, Lymphozyten-Prozentsatz, absolute polymorphonuclear Leukozyten Anzahl (PMN)	s. Spalte Hauptergebnisse Laut Text: „..both regimes were well tolerated".	Keine Angabe zu CoI. Finanziert durch National Cancer Institute.	**PRO:** Durchführung einer sek. Analyse bei der mehr Pat. eingeschlossen; keine Unterschiede in Ergebnis **CONTRA:** Keine Verblindung (Placebo-intervention war zu teuer)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
trial. *Leukemia Research.* Ref.ID: 171		1x/Tag 4 Tage lang; alle 4 Wochen bis zum Leukozytenwert zw. 6,000/mm³ - 50,000/mm³	1x/Tag für die gesamte Dauer der Studie. **Arm B:** N = 67 Busulfan		HR = 1.53 (95% KI: 1.01, 2.31); p = 0.022 Risiko für Progression in B um 53% höher als in A Zu 2. Anzahl Todesfälle A: 45/57, B: 57/67 Median (Monate) A: 51, B: 44 HR = 1.33 (95% KI: 0.89, 1.97); p = 0.081 Keine sign. Unterschiede zw. A und B Multivariate Analyse (kontrolliert für Alter, PMN Anzahl, und Lymphozyten-Prozentsatz): HR = 1.60 (95% KI: 1.05, 2.43); p = O.O14 Sterberisiko in B um 60% höher als in A			Stichprobe zu klein gemäß Poweranalyse (< 150) Sehr hohe Dropoutrate A > B (A: 23%, B: 15%), unter anderen weil Einschlusskriterien verschärft wurden Baseline-Gruppenunterschiede. z.B. Alter (Median: A: 51, B: 46), Geschlecht (A: 53, B: 47), Anzahl periphere weiße Blutzellen (Median: A: 132 vs. B: 114x1000/µl) Schlechte Berichtqualität	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 3. Anzahl NW ≥ Grad 2 A: 13/56, B: 3/67; p = 0.002 <u>Genaue Auflistung aller NW:</u> Arm A: Grad 4 Thrombozytopenie: N = 2 (+ Grad 3 Leukopenie/Grad1 Hyperpigmentierung: N = 1; + Grad 2 Gewichtsverlust, Anorexie und Fatigue: N = 1); Grad 2 Thrombozytopenie: N = 2; Grad 2 bzw. Grad 3 Persönlichkeits-veränderung: je N = 1 Trockene Haut-ausschläge: N = 4 (1x Grad 3); Grad 1 Bauchkrämpfe: N = 1; Hepatischen NW: N = 5; Grad 3 Trockener Mund:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					N = 1; Grad 2 Fatigue mit Schmerzen: N = 1; Grad 2 Angst: N = 1; Grad 1 restriktive Lungenkrankheit: N = 1; Pankreatitis (Grad unbekannt):n=1 Arm B: Grad 3 Mukositis, Ulzera in Ösophagus und Magen Erbrechen und Anorexie: N = 1; Grad 2 Übelkeit und Erbrechen: N = 2; Grad 1: abdominale Krämpfe: N = 1; Grad 1 Thrombozytopenie: N = 1; Schwindel/Ohnmachtsgefühl (Grad unbekannt): N = 1 **Zusammenfassung der Autoren:** „Given the relatively large though non-				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					significant difference between treatment arms, the limited statistical power of the study, and the likelihood that oral vitamin A may not be the most effective means of delivering retinoid therapy, we conclude that further investigation of retinoids in chronic phase CML is warranted."				
Meyskens (1995): In dieser Studie wurden zwei Gruppen von CML-Patienten (Chronisch myeloische Leukämie) miteinander verglichen, wobei die eine Hälfte Chemotherapie und Vitamin A und die andere Gruppe nur Chemotherapie erhielt. Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Dauer bis zum Fortschreiten der Krankheit, aber in der Kontrollgruppe bestand ein höheres Sterberisiko als in der Vitamin A Gruppe. In der Vitamin A wurden mehr Nebenwirkungen als in der Kontrollgruppe berichtet (13 im Vergleich zu 3). Kritikpunkte an dieser Studie sind die hohe Ausfallrate an Patienten nach der Randomisierung, weil die Einschlusskriterien verschärft wurden und dass sich die beiden Gruppen schon zu Beginn der Studie unterschieden haben.									
Toma (2003): β-carotene supplementation in patients radically	Prospektiv, multizentrisch offen randomisiert 2 Arme,	Kopf-Hals-Karzinom I-II 9.8 % weiblich Alter: Median: 60.5	**Arm A:** N = 104 Betacarotin oral, 75mg täglich Zyklen von 3 Monate,	**Primärer Endpunkt:** 1. OS, Baseline + aller 2 Monate (3 Jahre lang), danach alle 4 Monate (bis	Median Follow-Up in Monaten: A: 61 (1-116), B: 58 (1-123) Zu 1. Anzahl Todesfälle A: 9, B: 15	Folgende NW/WW wurden berichtet: Hauttoxizität (N = 4),	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum Ausreichend große Stichprobe nach Poweranalyse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
treated for stage I-II head and neck cancer: Results of a randomized trial. *Oncology Reports.* Ref.ID: 656	Eingeschlossen: N = 218 , Ausgewertet: N = 214, Land: k.A.; 03.89-01.96	Range: 31-75 RTX und/oder OP	danach1 Monat Pause, Dauer insgesamt: 3 Jahre **Arm B:** N = 110 Nichts	zum 5. Jahr) + danach 2x jährlich **Sekundäre Endpunkte:** 2. PFS 3. Auftauchen eines Rezidivs oder zweiten primären Tumors (SPT)	Todesursache: Tumor: A: 5, B: 6; nicht durch Tumor: A: 4; B: 7; unbekannt B: 2 10-Jahres-Überlebensrate: A: 85.9%, B: 80.9%; p = 0.20 RR = 0.60 (95% KI: 0.26, 1.38) ns. Nur Tumor als Todesursache RR = 0.84 (95% KI: 0.25, 1.38) ns. Zu 2. Anzahl mit Progression A: 15 (14.4%), B: 14 (12.7%) 10-Jahres-DFS-Rate: A: 75.7%, B: 74.3%; p = 0.56 RR = 1.08 (95% KI: 0.52, 2.25) ns. Zu 3.	Mukositis (N = 1)		Intention-to-treat-Analyse Keine Baseline-Gruppenunterschiede **CONTRA:** Keine Verblindung 3 Jahres Compliance bei 68.7%, 40.2% brechen Betacarotin-Behandlung ab Schlechte Berichtqualität, z.B. kaum p-Werte berichtet	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Inzidenzrate SPT pro Person pro Jahr (95% KI) A: 0.009 (0.003, 0.023); B: 0.009 (0.003, 0.022) Nur Kopf-Hals: A: 0.006; B: 0.005 <u>Rezidiv</u> RR = 1.14 (95% KI 0.28, 3.44) ns. <u>SPT</u> RR = 0.99 (95% KI 0.28, 3.44) ns. <u>Kopf-Hals-Rezidiv oder SPT</u> RR = 1.05 (95% KI 0.43, 2.59) ns. **Zusammenfassung der Autoren:** In conclusion, our study showed a non-significant 40% reduction in mortality among patients treated with β-carotene as				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					compared to controls, even though no difference in the DFS and SPT was observed.				
Toma (2003): In dieser Studie wurden Patienten mit Kopf-Hals-Tumor untersucht, von denen die eine Hälfte drei Jahre lang täglich Betacarotin (d.h. eine Vorstufe von Vitamin A) und die Kontrollgruppe nichts einnahm. Die beiden Gruppen wiesen keine bedeutsamen Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens, des Zeitraums bis zum Fortschreiten der Krankheit und bezüglich der Auftretenshäufigkeit von Rezidiven oder zweiten Primärtumoren auf. Positiv an dieser Studie war die große Stichprobe und dass sich die beiden Gruppen zur Beginn der Studie hinsichtlich wichtiger Merkmale nicht unterschieden. Negativ ist jedoch, dass sehr viele Patienten über die Zeit hinweg die Betacarotin-Einnahme abgebrochen haben.									
Van Zandwijk (2000): EUROSCAN, a Randomized Trial of Vitamin A and N-Acetylcysteine in Patients With Head and Neck Cancer or Lung	Multizentrisch prospektiv offen randomisiert 4 Arme, Eingeschlossen: N = 2592 , Ausgewertet: N = 2548, Niederlande, Italien; 06.88-07.94	Kopf-Hals-Karzinom (60%) Lungenkarzinom (40%) I-III Post-op und/oder post-RTX 13 % weiblich Alter: Median: 61 Range: 19-91	**Arm A:** N = 638 RTX/OP + Vit. A 1. Jahr: Retinylpalmitat (300,000 IU) 2. Jahr Retinylpalmitat (150,000 IU) 1x/Tag für insg. 2 Jahre Zeit zw. RTX/OP und	Follow-Up: mind. 2 Jahre nach Randomisierung **Primäre Endpunkte:** 1. Ereignisfreies Überleben 2. OS 3. Zeit bis zum zweiten Primärtumor	Zu 1. Anzahl erste Ereignisse (Rezidiv, zweiter Primärtumor, Tod) (% ohne Ereignis, 95% KI) innerhalb 5 Jahre A+C: 465 (61; 56, 64) B+D: 451 (61; 56, 64); p = 0.672 <u>Lokalrezidiv:</u> A+C: 170, B+D: 161 <u>Fernmetastasen:</u> A+C: 99, B+D: 98 Lokalrezidiv + Fernmetastasen:	Retinylpalmitat mehr NW als NAC (A+C:45%, B: 24% p < 0.001) Retinylpalmitat: mukokutane NW (Trockenheit, Desquamation, Juckreiz, Blutung,	Keine Angabe zu CoI. Finanziert durch European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), The Netherlands Cancer Institute, European Commision Finanzielle Unterstützung der Treffen:	**PRO:** Große Stichprobe gemäß Power-Analyse **CONTRA:** Keine Verblindung Keine p-Werte zu Baseline-Gruppenunterschiede → zumind. deskriptiv teilweise unterschiedlich Mehr Therapieabbrecher in Vitamin A	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* Ref.ID: 172			Randomisierung (Monate): < 2: 51%; 2-12: 32%, > 12: 17% **Arm B**: N = 637 RTX/OP + N-Acetylcystein (NAC) (600mg) 1x/Tag für insg. 2 Jahre Zeit zw. RTX/OP und Randomisierung (Monate): < 2: 52%; 2-12: 30%, > 12: 17%, fehlend: 1% **Arm C:** N = 640 RTX/OP + Vit. A + NAC		A+C: 17, B+D: 27 <u>Zweiter Primärtumor:</u> A+C: 115, B+D: 96 Davon Tabak assoziiert: A+C: 77, B+D: 77 <u>Tod:</u> A+C: 64, B+D: 69 Zu 2. Anzahl Todesfälle (% Überlebende, 95% KI), innerhalb 5 Jahren A+C: 318 (70; 66, 73), B+D: 314 (73; 69, 76); p = 0.925 Kaplan-Meier-Kurve: ns Interaktion auch nicht sign., d.h. NAC keinen Einfluss auf diesen Zusammenhang Zu 3. Zeit bis zum zweiten Primärtumor kontrolliert für NAC:	Haarverlust) NAC: Symptome des Verdauungstrakts (va. Dyspepsia) <u>Schwerwiegende NW</u> (Grad 3/4): auch insgesamt häufiger in Retinylpalmitat-Gruppen (Anzahl Pat): Gastrointestinal: A: 32 + C: 47 vs. B: 44 Haut: A: 50 + C: 43 vs. B: 11	Zambon (Italien) Bereitstellung der Präparate: N-Acetylcystein: Zambon; Retinylpalmitat: MUCOS Pharma GmbH & Co. KG (Deutschland)	Gruppen (A: 26%,/ C: 25% vs. B: 18%; p < 0.001) Sehr unübersichtlich, insgesamt nur sehr wenige p-Werte berichtet	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Arm A und B kombiniert Zeit zw. RTX/OP und Randomisierung (Monate): < 2: 49%; 2-12: 36%, > 12: 15%, **Arm D:** N = 633 OP /RTX Zeit zw. RTX/OP und Randomisierung (Monate): < 2: 49%; 2-12: 34%, > 12: 17%,		SPT A+C vs. B+D: p = 0.173, Tabak-assoziierter SPT A+C vs. B+D: p = 0.978 Interaktion mit NAC: p = 0.039 d.h. Unterschied zwischen Retinyl- vs. kein Retinyl- Gruppe hinsichtlich Zeitraum unterschiedlich je nachdem ob NAC zusätzlich gegeben oder nicht Wenn man alle vier Arme vergleicht, Anzahl von SPT in Arm D am geringsten: SPT allgemein: p = 0.025; Tabak-assoziierter SPT: p = 0.174 **Zusammenfassung der Autoren:** A 2-year supplementation of retinyl palmitate	Unwohlsein: A: 5 + C: 1 vs. B: 2 Vorübergehende Leberenzymerhöhung: A: 2 + C: 3 vs. B: 1 Hypercholesterinämie A: 2 + C: 3 vs. B: 0 Knochenschmerzen A: 2 + C: 2 vs. B: 0 Sonstiges: A: 15 + C: 8 vs. B: 3			

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					and/or N-acetylcysteine resulted in no benefit—in terms of survival, event-free survival, or second primary tumors—for patients with head and neck cancer or with lung cancer, most of whom were previous or current smokers.				

Van Zandwijk (2000): In dieser Studie werden 4 Gruppen mit Kopf-Hals-Tumor- oder Lungenkrebs-Patienten nach Radiotherapie und/oder Tumoroperation miteinander verglichen. Eine Gruppe bekam Vitamin A, eine Gruppe N-Acetylcystein (NAC, ein chemischer Wirkstoff mit schleimlösenden Eigenschaften), eine Gruppe Vitamin A und NAC und eine Kontrollgruppe nichts außer Radiotherapie/Operation. Vergleicht man jeweils die beiden Gruppen, die Vitamin A bekommen haben, mit den anderen beiden Gruppen, fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede bezüglich des Auftreten erster Ereignisse wie Rezidiv, zweiter Primärtumor oder Tod, bezüglich des Gesamtüberlebens in einem Zeitraum von fünf Jahren und bezüglich des Zeitraums bis zum Auftreten von zweiten Primärtumoren. Die wenigsten zweiten Primärtumoren tauchten jedoch in der Gruppe auf, die nur Radiotherapie und/oder Operation erhalten hatten. In den Gruppen mit Vitamin A wurden bedeutsam mehr unerwünschte Nebenwirkungen berichtet als in der Gruppe, die nur NAC erhalten hat. Ein Nachteil dieser Studie ist, dass keine Verblindung stattfand (d.h. Untersuchter/Patienten wissen, welcher Gruppe sie angehören), dass es in den Vitamin A Gruppen mehr Therapieabbrecher gegeben hat und dass die Berichtqualität in dieser Studie teilweise schlecht war. So waren unter anderen die Ergebnisse sehr verwirrend und durcheinander berichtet.

2.4.6. Vitamin B1

Da die systematische Recherche keine Studien ergeben hat, liegt keine Evidenztabelle für Vitamin B1 vor.

2.4.7. Vitamin B6

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Chen (2013). Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review. *Plos one*. Ref.ID: 214 Chalermchai (2010) Corrie (2012) Fang (2010) Von Gruenigen (2010) Kang (2010)	Metaanalyse (MA), ka-2013, CENTRAL, PUBMED, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI); VIP Database for Chinese Technical Periodicals (VIP), WANFANG, LILACS, U.S. ClinicalTrials.gov, Handsuche; <u>Einschlusskriterien der MA:</u> RCTs (auch Abstracts), alle Sprachen, Erwachsene, ECOG	100% RCTs (jeweils 2 Arme); Cholangiokarzinom (2% d Pat.), Endometriumkarzinom (1% der Pat.), kolorektales Karzinom (58% der Pat.), Magenkarzinom (23% der Pat.), Mammakarzinom (12% der Pat.), Ovarialkarzinom (4% der Pat.) 48% weiblich, Alter: Mittelwert = 62.1; Range: 20-87 CTX: Capecitabin (4 St., 94% d. Pat); pegyliertes liposomales	<u>Alle Studien:</u> Pyridoxin oral, Tag 0 CTX, Abbruch: bei Progression, Toxizität oder Patientenwunsch Chalermchai 2010: **A:** 400 mg/Tag vs. **B:** 200mg/Tag Corrie 2012: **A** (N = 53): 150 mg/Tag, **B** (N = 53): Placebo Fang (2010): **A** (N = 31): 300 mg/Tag vs. **B**	1. Inzidenz Hand-Fuß-Syndrom (HFS) nach CTCAE 2. Inzidenz HFS (CTCAE Grad ≥ 2) 3. Zeit bis HFS (CTCAE Grad ≥ 2) 4. QoL	Zu 1. Anzahl Pat. mit HFS (%) Corrie (2012): A: 27/53 (51), B: 28/53 (53), RR = 0.96 (95% KI: 0.67, 1.39); p = 0.85 Von Gruenigen 2010/ Kang 2010: A: 148/195, B: 154/194, RR = 0.96 (95% KI: 0.86, 1.06); p = 0.42 Fang (2010): A: 16/31, B: 14/25, RR 0.92 (95% KI: 0.57; 1.50); p = 0.74 <u>Insgesamt:</u> A: 191/297, B: 196/272, RR = 0.96 (95% KI: 0.86, 1.06); p = 0.40	Keine Angaben zu NW von Vitamin B6	Laut Angabe kein CoI, keine Angaben zu CoI von Einzelstudien	SR **PRO** Ethikvotum Umfassende Ein- und Ausschlusskriterien Umfassende Suchstrategie Vier-Augen-Prinzip bei der Studienauswahl und Datenextraktion Standardisierte Beurteilung des Verzerrungsrisikos **CONTRA** Kleine Studienanzahl	1a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Status: 0-2, Lebenserwartung ≥ 12 Wochen, keine CTX-Kontra-indikation, Pyridoxine-Intervention, alle Kontrollgruppen Ausschlusskriterien der MA: vorhergehende HFS-Behandlung, Pyridoxine-Hypersensitivität, Schwangerschaft/ Stillen, Multipräparate Studienanzahl: 5, Anzahl Pat. insgesamt: N = 612 (Range 34-360) Thailand, Großbritannien, China, USA, Korea	Doxorubicin (1 St. (von Gruenigen 2010), 6% d. Pat.)	(N = 25): nur CTX Von Gruenigen 2010/ Kang 2010: **A** (N = 195): 200 mg/Tag vs. **B** (N = 194): Placebo		Arm A und B unterscheiden sich über alle Studien hinweg nicht hinsichtlich der Anzahl an HFS-Fällen Sensitivitätsanalyse: Ausschluss von Fang (2010) wegen schlechter method. Qualität RR = 0.96 (95% KI: 0.86, 1.07); p = 0.43 Zu 2. Anzahl Pat. mit HFS (CTCAE Grad ≥ 2) Corrie (2012): nur Grad 3 und 4 A: 5/53, B: 9/53, RR = 0.56 (95% KI: 0.20, 1.55); p = 0.26 Von Gruenigen 2010/ Kang 2010: A: 63/195, B: 59/194; RR = 1.06			Keine Angabe der COI der Primärstudien Schlechte Berichtqualität (keine genauen Details zur Behandlung, jeweils wie viele CTX-Zyklen untersucht) **Einzelstudien:** Alle Studien: Unklare Randomisierung, geringes Risiko bzgl. selektivem Berichten von Endpunkten und sonstigen Risiken Chalermchai (2010): mgl. Verzerrungsrisiko wegen unklarer Verblindung	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(95% KI: 0.79, 1.43); p = 0.69 Fang (2010): A: 6/31, B: 8/25; RR = 0.60 (95% KI: 0.24, 1.51); p = 0.28 <u>Insgesamt:</u> A: 74/191, B: 76/196; RR = 0.95 (95% KI: 0.73, 1.24); p = 0.28 Sensitivitätsanalyse: Ausschluss von Fang (2010): RR = 0.99 (95% KI: 0.75, 1.32); p = 0.97 <u>Hohe vs. niedrige Dosis</u> Chalermchai 2010: A: 11/28, 20/28; RR = 0.55 (95% KI: 0.33, 0.92); p = 0.02 Zu 3. Median (Tagen)			Corrie (2012)/ Von Gruenigen (2010): Unklares Verzerrungsrisiko bzgl. Gruppen-zuteilung Fang (2010): hohes Verzerrungsrisiko bzgl. Gruppenzuteilung und Verblindung, mgl. Attritionsrisiko Kang 2010: unklare Verzerrung wegen fehlender Verblindung der Endpunkterhebung	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Chalermchai 2010: A: 87, B: 61; p = 0.44 Zu 4. Corrie (2012): EORTC QLQ-30; keine sign. Unterschiede (Zahlen nicht angegeben) Von Gruenigen 2010: FACT-G; keine sign. Unterschiede (Zahlen nicht angegeben) **Zusammenfassung der Autoren:** “There is inadequate evidence to make any recommendation about using pyridoxine for prevention of HFS caused by chemotherapy. However, pyridoxine 400 mg may have some efficacy. Further studies of large sample sizes are needed to				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					evaluate the efficacy and safety of pyridoxine, especially at high dose, in comparison with placebo." **Zusätzliche Endpunkte der Einzelstudien, die nicht in MA enthalten:** Chalermchai 2010: 1. OS: (Median in Monaten) A: 30.4, B: 27.5; p = 0.70 2. Tumoransprechen (ca. alle 12 Wochen untersucht): Anzahl (%) Partiell: A: 11 (57.9), B: 3 (20); p = 0.038, RR = 5.5 (95% KI: 1.56, 26.14) Stabil: A: 8 (42.1), B: 12 (80), kein p-Wert Corrie 2012:				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					1. Veränderung der Capecitabin-Dosis (nach 12 Wochen Behandlung): A: 37% vs. B: 23% der Patienten ohne Dosis-Veränderung, RR: 0.59 (95% KI: 0.29, 1.20); p = 0.152 Zeit bis zur Dosis-Veränderung: HR = 0.512 (95% KI: 0.31, 0.84); p = 0.008 2. Tumoransprechen (RECIST-Kriterien) alle 12 Wochen: Ansprechrate A: 9/46, B: 9/36; OR = 1.37 (95% KI: 0.475, 3.96); p = 0.56 3. PFS: Median (Monate) A: 7.4, B: 9.9; HR = 1.62 (95% KI: 0.91, 2.88); p = 0.095 <u>Kang 2010:</u>				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Verbesserung des HFS-Grads Pat. aus Placebogruppe (N = 44), mit HFS Grad 2 oder 3 nochmal randomisiert zu Pyridoxin (N = 23) oder Placebo (N = 21); Kein signifikanter Unterschied zw. neuer Vit. B6 und Placebogruppe HR = 1.12; Placebo: 42.9%, Vit. B6: 47.8%; p = 0.94				

Chen (2013): In dieser Metaanalyse mit insgesamt 5 eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien wurde der Effekt von Vitamin B6 auf die typische Chemotherapie-Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom (d.h. schmerzhafte Schwellungen und Rötungen an Handflächen und Fußsohlen) bei verschiedenen Krebsarten untersucht. In drei der eingeschlossenen Studien erhielten die Patienten jeweils entweder Vitamin B6 und Chemotherapie oder Placebo und Chemotherapie, in einer Studie erhielt die Kontrollgruppe nur Chemotherapie im Vergleich zu einer Gruppe mit Vitamin B6 und Chemotherapie und in der letzten Studie wurden zwei verschiedene Vitamin-B6-Dosen in Kombination mit Chemotherapie verglichen. Über die ersten vier Studien hinweg, die Vitamin B6 mit einer Kontrollgruppe verglichen, zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede in der Anzahl an aufgetretenen Hand-Fuß-Syndrom-Fällen. Nur in der Studie, in der eine hohe Vitamin B6 Dosis (400mg/Tag) mit einer niedrigen Dosis (200 mg/Tag) verglichen wurde, traten in der Gruppe mit der hohen Dosis bedeutsam weniger Fälle auf. Hinsichtlich Lebensqualität, die in zwei der fünf Studien zusätzlich untersucht wurde, wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Positiv an dieser Metaanalyse waren die umfassende Suchstrategie und die standardisierte Beurteilung des Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien. Aufgrund der kleinen Studienanzahl und der mehr oder weniger starken methodischen Mängel in den eingeschlossenen Studien, bietet diese Metaanalyse bis jetzt nur erste Hinweise auf eine fehlende Wirksamkeit von Vitamin B6.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Braik (2014). Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review. PloS one. Ref.ID: 182	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 77, Ausgewertet: N = 77, Land: kA, 2008-2011	Cholangiozelluläres Karzinom, kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Magen-karzinom, Pankreaskarzinom, Sarkom, unklar welche Krebsart; Stadium: kA; 62% weiblich; Alter: Mittelwert (SD) = 54.1 (10.41); Range: 25-78 CTX mit Capecitabin	**Arm A:** N = 38, CTX + Vitamin B6 Pyridoxin, oral 100mg/Tag Tag 0 CTX, täglich **Arm B:** N = 39, CTX + Placebo	T1-T4: jeweils Woche 3 jedes CTX-Zyklus **Primärer Endpunkt** 1. Toxizität CTX: Inzidenz Hand-Fuß-Syndrom (HFS) nach CTCAE (letztes Follow-up: 4. CTX-Zyklus, d.h. nach 4-6 Monate) 2. Toxizität CTX: Nötige Reduzierung der Capecitabin-Dosis	Zu 1. Zeit bis zum Auftreten: Median in A und B: nach 2 CTX Zyklen Anzahl Personen mit HFS (%): A: 10/38 (26%), B: 8/39 (21%); p = 0.547 Die Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich HFS-Inzidenz Getrennt nach CTCAE Grad: Grad 1: 4/38 (4%), B: 2/39 (5%) Grad 2/3: A: 6/38 (16%), B: 6/39 (15%) Zu 2. Reduzierung Capecitabin-Dosis (Anzahl) A: 9 (2 Pat. Grad 3 Diarrhö mit nötiger Hospitalisierung, 1 Pat.	Keine Angaben zu NW von Pyridoxin	Keine Angaben zu CoI	**PRO** Ethikvotum; Doppelte Verblindung laut Angabe nach Randomisierung kein Dropout mehr hohe Compliance-Rate (96% vs. 98%) **CONTRA** Unklare Randomisierung Laut Poweranalyse zu wenig Patienten (< 47 pro Gruppe); Stichprobe zu klein für Subgruppenanalysen (z.B. nach CTX-Form, Ethnie) Keine extra hergestellten Placebo-Tabletten,	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Grad 3 Stomatitis, 4 Pat. Grad 3 HFS, 2 Pat. Grad 3 Neutropenie) B: 8 (3 Pat. Grad 3 Diarrhö, 2 Pat. Grad 3 Stomatitis, 3 Pat. Grad 3 HFS) **Zusammenfassung der Autoren:** In conclusion, our study has shown that using vitamin B6 with capecitabine did not lower the incidence of handfoot syndrome and other strategies should be developed to prevent capecitabine-induced HFS.			sondern kommerziell verfügbare und an verwendete Pyridoxin-Tabletten angepasst Evtl. Unterschiede zu T0, keine p-Werte angegeben Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zum Stadium)	

Braik (2014): In dieser Studie wurde der Effekt von Vitamin B6 auf Chemotherapie-Nebenwirkungen bei Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten untersucht. Mit Beginn der Chemotherapie bekam die Hälfte der Patienten ein Vitamin B6-Präparat und die andere Hälfte ein Placebo. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Anzahl der Personen mit Hand-Fuß-Syndrom (d.h. schmerzhafte Schwellungen und Rötungen an Handflächen und Fußsohlen) und der Anzahl an Personen, bei denen die Chemotherapie-Dosis reduziert werden musste. Positiv an dieser Studie ist die geringe Ausfallrate an Patienten im Laufe der Studie und die doppelte Verblindung (Untersucher und Patienten wussten nicht, in welcher Gruppe sie sind). Negativ ist jedoch, dass weniger Patienten untersucht wurden, als notwendig, um mögliche vorhandenen Effekte abzubilden.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Newling (1995). 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. European urology. Ref.ID: 186	Prospektiv, multizentrisch, doppelt, randomisiert, Phase III, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 291, Ausgewertet: N = 252, Großbritannien, 01.79-12.81	Blasenkarzinom Stadium: Ta/T1, N0/NX, M0 postop 29% weiblich; Alter: Median:65 (Range: 31-85)	**Arm A:** N = 126, OP + Vitamin B6 Pyridoxin, oral , Dosis: kA Tag 7-14 postop, 1x täglich, Dauer: max. bis Jan. 85 **Arm B**: N = 126, OP + Placebo	Follow-Up: alle 3 Mon. im ersten Jahr, danach alle 6 Mon. **Primärer Endpunkt** 1. DFS (Randomisierung bis Entdecken von Rezidiv) 2. Rezidivrate (gesamte Anzahl positiver Zystoskopien der Gruppe/gesamte Anzahl an Follow-up Jahren der Gruppe) **Sekundärer Endpunkt** 3. Tumorprogression 4. OS	Zu 1. Anzahl Pat. mit Rezidiv A: 82/126, B: 77/126; p = 0.30 Median nicht angegeben, nur aus Grafik schätzbar (in Jahren): A: ca. 1, B: ca. 2 <u>Signifikante prognostische Faktoren für DFS:</u> Anzahl Tumore, vorherige Rezidivrate, Kynurenine plus Acetyl Kynurenine Kein Unterschied der Ergebnisse, wenn diese Variablen in den Berechnungen kontrolliert Zu 2. Rezidivrate pro Jahr A. 0.72, B: 0.72; p = 0.992	Keine Angaben zu NW von Pyridoxin	Unterstützt durch National Cancer Institute, DHHS (Bethesda, Md., USA)	**PRO** Große Stichprobe Doppelte Verblindung Hohe Compliance-Rate **CONTRA** Gruppenunterschiede zu T0 (z.B. Geschlecht und T-Kategorie), keine p-Werte angegeben Dropout nach Randomisierung (A: 14%, B: 13%) nicht ausgewertet, keine Intention-to-treat-Analyse Schlechte Berichtqualität (z.B. Ergebnisse teilweise nur sehr knapp beschrieben, keine	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzier ung	Methodische Bemerkungen	Evide nz-klass e (Oxfo rd)
					Ohne Berücksichtigung der ersten 8 Mon. A: 0.639, B: 0.708; p = 0.556 Zu 3. Anstieg der T-Kategorie (alle Pat.): 17 (6%), keine sign. Gruppenunterschiede Zu 4. insg. 47 Pat. (19%) gestorben, davon 22 wegen Krebs, keine sign. Gruppenunterschiede (p = 0.53) **Zusammenfassung der Autoren:** …showed no significant difference between the pyridoxine and placebo treatment groups with respect to the time to first recurrence or the recurrence rate. Adjustment for the main			Angabe der Vitamin B6 Dosis)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					prognostic factors, namely the recurrence rate prior to entry, the number of tumours at entry, the G grade and the levels of the tryptophan metabolites kynurenine plus acetyl kynurenine at entry do not change the overall conclusions.				
Newling (1995): In dieser Studie wurde primär der Effekt von Vitamin B6 bei Blasenkrebspatienten auf das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate untersucht. Zusätzlich dazu wurde Tumorprogression und das Gesamtüberleben betrachtet. Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Vitamin B6 Gruppe und der Placebogruppe. Positiv an dieser Studie ist die große Stichprobe und die doppelte Verblindung (Untersucher und Patienten wussten nicht, in welcher Gruppe sie sind). Negativ ist jedoch, dass Unterschiede hinsichtlich des Krebsstadiums und der Geschlechterverteilung zwischen der Vitamin B6 und der Placebogruppe zur Beginn der Studie bestanden.									
Ota (2014): The effect of pyridoxine for prevention of hand-foot-syndrome in colorectal cancer patients	Multizentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 60, Ausgewertet: N = 60,	Kolorektales Karzinom III 58.3% weiblich, Alter: Mittelwert: 64, CTX (Capecitabin):	**Arm A:** N = 30 CTX + Pyridoxin, oral, 20mg 3xtäglich **Arm B**: N = 30 CTX	**Prim. Endpunkt:** 1. Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms (HFS) ≥ Grad 2 **Sekund. Endpunkte:** 2. Kumulatives Auftreten von HFS	Zu 1. Anzahl Pat. mit HFS ≥ Grad 2 (%): A: 18 (60), B: 18 (60); p = 1 (Grad 2: A: 13, B: 12; Grad 3: A: 5, B: 6) Zu 2. Anzahl Pat. mit HFS ≥ Grad 1 (%):	Keine Angaben zu NW von Vitamin B6	Keine Angaben zu den CoI	**PRO** Vergleichbare Gruppen zu T0 NW nach CTCAE **CONTRA** Keine Verblindung Weniger Patienten als in Poweranalyse berechnet (< 62)	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
with adjuvant chemotherapy using capecitabine: A randomized study. *Hepato-Gastroenterology*. Ref.ID: 657	Japan, 01.10-09.11			3. Toxizität	A: 22 (76.7), B: 25 (83.3) ns Zu 3. Anzahl (%) Keine sign. Unterschiede zw. A und B <u>Hämatologische NW:</u> Leukopenie: A: 10 (33.3), B: 10 (33.3) ns Thrombozytopenie: A: 4 (13.3), B: 4 (13.3) ns Hyperbilirubinämie: A: 4 (13.3), B: 2 (6.7) ns AST/ALT-Erhöhung: A: 4 (13.3), B: 6 (20) ns <u>Nur Grad 3 hämatologische NW:</u> Arm A: N = 1 (Thrombozytopenie), Arm B: N = 1 (Leukopenie) <u>Nicht-hämatologische NW:</u> Übelkeit: A: 10 (33.3), B: 5 (13.3%) ns Stomatitis: A: 4 (13.3), B: 4 (13.3) ns			Keine Angaben zum Dropout Schlechte Berichtqualität	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzier ung	Methodische Bemerkungen	Evide nz-klass e (Oxfo rd)
					Diarrhö: A: 2 (6.7), B: 2 (6.7) ns Periphere Neuropathie: A: 1 (3.3%), B: 1 (3.3%) ns **Zusammenfassung der Autoren:** Pyridoxine is not effective in prevention of capecitabine-associated HFS.				
Ota (2014): In dieser Studie wurde der Effekt von Vitamin B6 auf Chemotherapie-Nebenwirkungen bei Patienten mit Darmkrebs untersucht. Die Hälfte der Patienten bekam neben der Chemotherapie ein Vitamin B6-Präparat und die andere Hälfte nur Chemotherapie. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Anzahl der Personen mit Hand-Fuß-Syndrom (d.h. schmerzhafte Schwellungen und Rötungen an Handflächen und Fußsohlen) und der Anzahl an Personen mit anderen häufigen Nebenwirkungen wie Leukopenie (Mangel an weißen Blutzellen) und Übelkeit oder Durchfall. An dieser Studie gibt es einige Kritikpunkte. Zum einen die kleine Stichprobengröße und zum anderen die schlechte Berichtqualität (z.B. gibt es keine Angaben zur Ausfallrate).									
Yap (2017): Predictors of hand-foot syndrome and pyridoxine for prevention of capecitabine	Monozentrisch, doppelt, randomisiert, Phase III, 2 Arme Eingeschlossen: N = 210, Ausgewertet: N = 210,	Mammakarzinom, kolorektales Karzinom und andere 77% weiblich; Alter: Median: 58; Range: 26-82	**Arm A:** N = 105 CTX + Pyridoxin, 200mg täglich Dauer: max. 8 Zyklen jeweils von 3 Wochen **Arm B**: N = 105	**Prim. Endpunkt:** 1. Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms (HFS) Grad ≥ 2 **Sekund. Endpunkte** 2. Zeit bis HFS (CTCAE Grad ≥ 2)	Zu 1. Anzahl (%) A: 33 (31.4; 95% KI: 22.6, 40.3), B: 39 (37.1; 95% KI: 27.9, 46.4); p = 0.38 Zu 2. Zeit in Tagen	Laut Angabe keine NW/WW	Laut Angabe keine CoI Finanziell durch die Singapore Cancer Society und die	**PRO** Ethikvotum Doppelte Verblindung NW nach CTCAE Intention-to-treat Geringer Dropout (A/B: 1/105)	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
-induced hand-foot syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Oncology.* Ref.ID: 658	Singapur, 06.07-05.14	CTX: Capecitabin (neoadjuvant, adjuvant oder palliative)	CTX + Placebo	3. QoL (EuroQol EQ-5D-3L-Fragebogen): Baseline + zu Beginn des 2, 4, 5, 8 Zyklus + Studienende	A vs. B; p = 0.73 (Zahlen nicht angegeben, nur Kaplan-Meier-Kurve) Inzidenz nach 60 Tagen in % (95% KI): A: 13.7 (6.7, 20.6), B: 15.4 (8.2, 22.7) Inzidenz nach 120 Tagen: A: 36.9 (25.7, 48.1), B: 41.0 (30.3, 51.8) Zu 3. Keine sign. Unterschiede bzgl. allg. Gesundheitszustand und den 5 Dimensionen des verwendeten Fragebogens (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Tätigkeiten, Schmerz, Angst/ Depression (Zahlen nicht angegeben, nur Grafiken) **Zusammenfassung der Autoren:**		National Research Foundation Singapore unterstützt	Keine Gruppenunterschiede zu T0 **CONTRA** Nach Poweranalyse zu kleine Stichprobe (< 126 pro Gruppe) Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Zahlen zur QoL, keine Angabe zur Compliance)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel wir-kungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Pyridoxine did not significantly prevent or delay the onset of grade 2 or higher HFS. Serum and red blood cell folate levels are independent predictors of HFS.				

Yap (2017): Auch in dieser Studie wurde der Effekt von Vitamin B6 auf Chemotherapie-Nebenwirkungen bei Patienten mit verschiedenen Krebsarten untersucht. Mit Beginn der Chemotherapie bekam die Hälfte der Patienten ein Vitamin B6-Präparat und die andere Hälfte ein Placebo. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Anzahl der Personen mit Hand-Fuß-Syndrom (d.h. schmerzhafte Schwellungen und Rötungen an Handflächen und Fußsohlen). Auch die Zeit bis zum Auftreten des Syndroms war in beiden Gruppen vergleichbar. Zuletzt wurde die Lebensqualität untersucht. Hier fanden sich ebenfalls keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. Positiv an dieser Studie ist die geringe Ausfallrate an Patienten im Laufe der Studie und die doppelte Verblindung (Untersucher und Patienten wussten nicht, in welcher Gruppe sie sind). Negativ ist jedoch, dass weniger Patienten untersucht wurden, als notwendig, um mögliche vorhandenen Effekte abzubilden. Um valide Aussagen treffen zu können, muss dieses Ergebnis deswegen auch in zukünftigen größeren Studien gefunden werden.

2.4.8. Vitamin B12

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mondal (2014). Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Clinical Cancer Investigation Journal.* Ref.ID: 471	Monozentrisch offen randomisiert Phase 2 4 Arme Eingeschlossen: N = 160, Ausgewertet: N = 90 Indien, 08.12-09.13	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom II – IV 44.4 % weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 54.2 (1.1) CTX: mit Paclitaxel als 2nd oder 3rd line	**Arm A:** N = 23 CTX + Vit. B12 Methylcobalamin oral Tag 0 CTX: 500 µg 3x täglich Dauer: Bis 1 Monat nach CTX-Ende **Arm B:** N = 21 CTX + Vitamin E, Tag 0 CTX : 400 mg/Tag Dauer: Bis 1 Monat nach Ende der CTX **Arm C:** N = 24	**Primärer Endpunkte:** 1. Toxizität CTX: Komponenten der Peripheren Neuropathie (nach CTCAE 4.02): Sensorik, Motorik und Schmerz Erhebungszeitpunkte: Beginn mit dem ersten CTX-Zyklus, vor jedem Zyklus und danach monatlich	T1: nach 3 CTX Zyklen, T2: nach 6 CTX-Zyklen, T3: 6 Mon. post-CTX Zu 1. Beginn der Symptome (Mittelwert [95% KI], Tage) <u>Sensorik</u> A: 5.61 (4.50, 6.72), B: 8.24 (6.87, 9.61), C: 5.75 (4.70, 6.80), D: 4.95 (3.94, 5.97); p < 0.001 <u>Motorik</u> A: 5.78 (4.61, 6.96), B: 8.38 (6.92, 9.84), C: 5.75 (4.84, 6.66), D: 4.95 (3.94, 5.97); p < 0.001 <u>Schmerzen</u>	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** **CONTRA:** Kleine Stichprobe Fehlende Verblindung Fehlende Kontrollgruppe, die keine oder nur Placebointervention bekommen hat, hier nur aktive Kontrollen Vergleichbare Gruppen bei untersuchten Variablen, aber mögliche Unterschiede z.B. hinsichtlich Schmerzempfinden (wurde nicht erfasst)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			CTX + Acetyl-L-Carnitin (ALC) Tag 0 CTX: 250 mg/Tag Dauer: 7 Tage in jedem CTX Zyklus **Arm D:** N = 22 CTX + Glutamin Tag 2 CTX : 10 mg 3xtäglich Dauer: in jedem Zyklus jeweils Tag 2-5 CTX		A: 6.26 (5.10, 7.42), B: 8.71 (7.64, 9.79), C: 6.13 (5.11, 7.14), D: 4.68 (3.53, 5.83); p < 0.001 Verlauf der Symptome über Zeit Mittelwert (95% KI, T1/T2/T3) <u>Sensorik</u> A: 1,65 (1.34, 1.96)/1.90 (1.48, 2.33)/ 1.60 (1.09, 2.11); B: 2.05 (1.66, 2.44)/2.00 (1.58, 2.42)/ 1.72 (1.35, 2.10); C: 1.42 (1.09, 1.74)/1.19 (0.72, 1.66)/ 0.65 (0.30, 1.00); D: 1.09 (0.76, 1.42)/ 1.00 (0.54,			Hohe Dropout-Rate (insgesamt 44%), keine Angaben von Gründen und Gruppen-Verteilung	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					1.46)/0.58 (0.21, 0.95) F-Wert (ANOVA) = 1.824; p = 0.115 Post-Hoc Analyse: A vs. B: p = 0.446 A vs. C: p = 0.013 A vs. D: P = 0.001 Kein Unterschied zw. Vit. B12 und Vit. E, aber Vit. B12 besserer Verlauf als Glutamin und ALC <u>Motorik</u> A: 1.57 (1.20, 1.93)/ 1.73 (1.39, 2.07)/ 1.40 (1.08, 1.72); B: 2.00 (1.70, 2.30)/ 1.84 (1.47, 2.21)/ 1.39 (1.09, 1.69);				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					C: 1.00 (0.69, 1.31)/ 0.62 (0.35, 0.89)/ 0.20 (0.01, 0.39); D: 0.91 (0.61, 1.21)/ 0.67 (0.37, 0.97)/ 0.32 (0.09, 0.55); F = 2.267; p = 0.045 Post-Hoc Analyse: A vs. B: p = 0.227 A vs. C: p < 0.001 A vs. D: p < 0.001 Kein Unterschied zw. Vit. B12 und Vit. E, aber Vit. B12 besserer Verlauf als Glutamin und ALC <u>Schmerz</u> A: 1.83 (1.54, 2.11)/ 2.05 (1.70,				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					2.39)/ 1.30 (0.99, 1.61); B: 1.75 (1.38, 2.12)/ 1.79 (1.38, 2.20)/ 1.33 (0.95, 1.71); C: 0.67 (0.43, 0.91)/ 0.48 (0.20, 0.75)/ 0.10 (-0.04, 0.24); D: 0.27 (0.07, 0.47)/ 0.62 (0.39, 0.85)/ 0.26 (0.05, 0.48) Gruppenvergleich insgesamt (ANOVA): F-Wert = 3.358; p = 0.004 Post-Hoc Analyse: A vs. B: ns. p = kA A vs. C: p < 0.001 A vs. D: p < 0.001				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: This study showed that vitamin E and methylcobalamine are both effective in control of sensory, motor and pain symptoms of paclitaxel induced peripheral neuropathy more than glutamine and ALC.				

Mondal (2014): In dieser Studie werden vier verschiedene Gruppen von Krebspatienten untersucht, die alle Chemotherapie erhielten. Während der Chemotherapie bekam eine Gruppe zusätzlich Vitamin B12, eine Gruppe Vitamin E, eine Gruppe Glutamin und die letzte Gruppe Carnitin. Betrachtet wurden Komponenten der peripheren Neuropathie (Sensorik, Motorik und Schmerz), einer typische Nebenwirkung der Chemotherapie. Dabei fanden sich sowohl hinsichtlich des Symptombeginns der drei Komponenten als auch bezüglich des Verlaufs keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Vitamin B12 und der Vitamin E Gruppe. Patienten der Vitamin B12-Gruppe berichteten jedoch jeweils in allen Komponenten über einen späteren Beginn der Symptome und einen besseren Verlauf als Patienten der Glutamin- und der Carnitin-Gruppe (Auf den Vergleich zwischen Vitamin E und Glutamin/ Carnitin wird bei den Evidenztabellen zu Vitamin E eingegangen). Kritikpunkte dieser Studie sind die kleinen Stichprobengrößen in den einzelnen Gruppen und die fehlende Kontrollgruppe. Es wurde nicht gezeigt, ob in der Vitamin B12 Gruppe bedeutsam bessere Effekte erzielt werden, als in einer Gruppe, die ein Placebo/überhaupt nichts bekommt.

2.4.9. Vitamin B17

Da die systematische Recherche keine Studien ergeben hat, liegt keine Evidenztabelle für Vitamin B17 vor.

2.4.10. Vitamin C

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Jacobs (2015). Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. *The oncologist.* Ref.ID: 228 Creagan (1979) Moertel (1985)	System. Review kA-03.2014 Medline, EMBASE, CENTRAL Handsuche <u>Einschluss:</u> Menschen mit Krebsdiagnose, Intervention mit Vit. C, alle Kontrollgruppen, Endpunkte: OS, PFS, QoL, Tumorentwicklung, Toxizität,	4 RCTs mit jeweils 2 Armen Patienten: N = 278 Geschlecht: kA Alter: kA Durchführungsländer: kA Creagan (1979): Karzinome fortgeschritten (N = 123) Moertel (1985): Kolorektales Karzinom	<u>Ascorbat oral</u> Creagan 1979/ Moertel 1985: **A:** Vitamin C 2.5 g, 4xTag, Dauer: Progression/Tod **B:** Placebo Goel 1999: **A** (N = 15): Vitamin C, 5g, 2x Tag, Dauer: 84 Tage + CTX **B** (N = 15): CTX <u>Ascorbat intravenös</u>	**Primäre Endpunkte** 1. OS 2. Tumoransprechen 3. Toxizität **Sekundäre Endpunkte** 4. QoL 5. PFS	Zu 1. Creagan 1979: keine sign. Gruppenunterschiede, nur Kaplan-Meier-Kurve Moertel 1985: Median (Monate) A: 2.9, B: 4.1 ns. Ma 1999: Trend eines verbesserten OS in A, nur aus Kaplan-Meier-Kurve entnommen, keine Daten berichtet Zu 2. Goel 1999: Ansprechen des Tumors in der Brust, in % A: 60, B: 33.3, p nicht berichtet; keine Kriterien für Ansprechen berichtet	Keine Angabe zu NW	Finanziert durch GrantR24AT 001293 des National Centre for Complentary and Alternative Medicine (NCCAM) des U.S. National Institutes of Health	Systematisches Review: **PRO** Einschlusskriterien nach PICO Studienprotokoll Umfassende Suchstrategie Vier-Augenprinzip bei Studienauswahl/ Datenextraktion Verzerrungsrisiko mit Standardinstrument bewertet **CONTRA** Nur wenige RCTs mit zum Teil schlechter methodischer Qualität	2a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Goel (1999) Ma (2014) Restlichen Studien nicht in Evidenztabelle aufgenommen, weil keine RCTs, bzw. bei Zemskov (2000) Vit. C nur Kontrollintervention	alle Studientypen <u>Ausschluss:</u> kA Studienanzahl: 34, N = 8563	fortgeschritten (N = 100) Goel (1999): Mammakarzinom; III/IV (N = 30); CTX: Cyclophosphamid/ Methotrexat /5-Fluorouracil Ma (2014) Ovarialkarzinom; III/IV (N = 25); CTX: Carboplatin/ paclitaxel	Ma 2014: **A** (N = 13): Vitamin C + CTX; **B** (N = 12): CTX		Mittelwertveränderung (SD) Tumordiameter (prä-/post-CTX): A: T0: 3.53 cm (0.73), T1: 1.93 cm (0.77)), sign. Veränderung B: kA.; A vs. B: kein Signifikanztest berichtet, laut Text A mehr Verbesserung als B Zu 3. Ma 2014 : A weniger Grad 1/2 NW als B pro Begegnung (A mehr Begegnungen als B) Zu 4. Creagan 1979: keine sign. Gruppenunterschiede Moertel 1985: keine sign. Gruppenunterschiede Zu 5. Ma 2014 Median (Monate) A: 25.5, B: 16.75, ns. **Zusammenfassung der Autoren:**			Keine Angaben zu CoI der Einzelstudien Teilweise schlechte Berichtqualität z.B. sehr wenig Details zum Studiendesign in Evidenztabelle, wenig Details über stat. Verfahren Einzelstudien: <u>Jadad Scale Risk of Bias Assessment:</u> Alle Studien: Keine Details über Randomisierungsprozess Goel 1999/Ma 1999: Keine Verblindung Goel 1999: Keine Begründung der Dropouts, Inadäquate verdeckte Zuweisung Ma (2014): Unklare verdeckte Zuweisung	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					"There is no high-quality evidence to suggest that ascorbate supplementation in cancer patients either enhances the antitumor effects of chemotherapy or reduces its toxicity. Given the high financial and time costs to patients of this treatment, high-quality placebo-controlled trials are needed."			Sonstiges: Creagan 1979: OS nur durch Kaplan Meier –Kurve, keine Zahlen berichtet Ma 2014: Ergebnisse nur graphisch dargestellt; A hatte durchschnittlich mehr Begegnungen als B; evtl. mehr Aufmerksamkeit	

Jacobs (2015). In diesem systematischen Review wurde die Wirksamkeit Vitamin C bei verschiedenen Krebspatienten untersucht. Insgesamt wurden vier randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, wobei in zwei Studien eine Vitamin C Gruppe mit einer Placebo-Gruppe verglichen wurde und in den anderen beiden bekam die eine Hälfte Vitamin C und Chemotherapie und die andere nur Chemotherapie. Über alle Studien hinweg wurden kaum bedeutsame Unterschiede jeweils zwischen der Vitamin C und Kontrollgruppe gefunden. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich nur in einer von drei Studien ein positiver Trend der Vitamin C Gruppe. In dieser Studie wurden jedoch keine statistischen Tests berichtet, die diesen Befund hinterlegen. Analog dazu wirkte sich Vitamin C in einer anderen Studie positiv auf die Tumoransprechrate aus, aber auch hier fehlten statistische Berechnungen. In einer Studie wurde der Effekt von Vitamin C auf Chemotherapie-Nebenwirkungen untersucht und dabei wurden in der Vitamin C Gruppe weniger Nebenwirkungen gefunden. Da diese Studie jedoch nicht verblindet war (d.h. kein Placebo für die Kontrollgruppe, Untersucher und Patienten wussten, dass sie Vitamin C/ kein Vitamin C bekommen haben) und die Vitamin C Gruppe häufiger als die Kontrollgruppe nach den Nebenwirkungen gefragt wurde, muss dieses Ergebnis mit großer Vorsicht interpretiert werden. Keine bedeutsamen Gruppenunterschiede fanden sich hinsichtlich Lebensqualität der Teilnehmer und Zeitraum bis zum Fortschreiten der Krankheit. Positiv an diesem systematischen Review ist, dass sie eine umfassende Suchstrategie gewählt haben und dass sie das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien mit etablierten Instrumenten bewertet haben. Negativ ist jedoch, dass in dieses Review so gut wie keine Studien von gute methodischer Qualität eingeschlossen werden konnten und es deswegen aufgrund dieses Review nicht möglich ist, valide Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit von Vitamin C zu treffen.

Einzelstudien

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Jeon (2016). Effect of intravenous high dose Vitamin C on postoperative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: A randomized controlled trial. *Pain Research and Management*. Ref.ID: 195	Prospektiv, Monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 100, Ausgewertet: N = 97 Korea, 11.13-10.14	Kolorektales Karzinom Stadium: kA periop 43% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 65.0 (10.1); Range: 20-75	**Arm A:** N = 49 OP + Vitamin C Intravenös Während OP (kurz nach Anästhesie) 50mg/kg (Ascorbinsäure 10g/20ml; mit 50 ml NaCl)) 1x 30 min **Arm (B):** N = 48 OP + Placebo (nur 50ml NaCl)	Alle 10 Min. im Aufwachraum, danach 2 (T1), 6 (T2), 24h (T3) postop **Primäre Endpunkte:** 1. Schmerzen (VAS) 2. Morphinverabreichung nach OP **Sekundäre Endpunkte:** 3. Fatigue (NRS) 4. Toxizität	Zahlen ungefähr aus Grafiken entnommen; Mittelwert (SD): Zu 1. <u>im Ruhezustand</u> in A insgesamt sign. niedriger als in B (T1-T3: $p < 0.05$) T1: A: 4 (2), B: 5.5 (1.5) T2: A: 3.8 (2), B: 5 (1.7) T3: A: 3.8 (2), B: 5 (1.7) <u>Während Husten:</u> Keine sign. Gruppenunterschiede zw. A und B (T1-T3: $p > 0.05$) Zu 2. in mg T1: A sign. niedriger als B (A: 15 (5), B: 18 (5); $p < 0.05$) T2/T3: keine sign. Unterschiede Zu 3. Keine sign. Gruppenunterschiede zw. A und B (T1-T3: $p > 0.05$) Zu 4.	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI	**PRO** Ethikvotum Adäquate Randomisierung Doppelte Verblindung Stichprobengröße gemäß Poweranalyse Geringer Dropout **CONTRA** Außer Fatigue, keine Baselinewerte zu untersuchten Endpunkten (z.B. Schmerzen), Gruppenunterschiede mgl. Multiples Testen (keine Modelle über die Zeit) Schlechte Berichtqualität (Zahlen zu Endpunkten nur aus Grafik zu entnehmen)	1b-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Bedarf an zusätzlichen Opiaten A: 0.8 (0.8), B: 1.4 (1); p = 0.00 Postop Übelkeit/Erbrechen: keine sign. Gruppenunterschiede Hospitalisierungsdauer: A und B: jeweils 1-2 Tag **Zusammenfassung der Autoren:** We found that infusion of vitamin C (50mg/kg over 30 min) immediately after induction of anesthesia resulted in higher plasma concentrations of vitamin C at the completion of surgery and that it was associated with significantly reduced morphine consumption in the early postoperative period, along with significantly lower pain scores at rest during the first 24 h after surgery.				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Jeon (2016). In dieser Studie wurden Darmkrebspatienten in den ersten 24 Stunden nach der operativen Entfernung des Dickdarms untersucht. Eine Gruppe bekam während der Operation zusätzlich intravenös Vitamin C gespritzt und die andere Gruppe nur ein Placebo. Die Vitamin C Gruppe berichtete nach der Operation im Ruhezustand weniger Schmerzen (Während Husten gaben beide Gruppe ähnliche Schmerzeinstufungen an) und zwei Stunden nach der Operation brauchte die Vitamin C Gruppe weniger Morphium. Dieser Unterschied verschwand 6, bzw. 24 Stunden nach der Operation. Abgesehen davon brauchte die Vitamin C Gruppe weniger zusätzliche Opiate postoperativ. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der eingeschätzten Erschöpfung, der berichteten Übelkeit und Erbrechen und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach der Operation. Ein großer Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass die Autoren in den meisten Fällen nicht angegeben haben, ob sich die Patienten hinsichtlich untersuchter Merkmale schon zu Beginn der Studie unterschieden haben. So ist es z.B. bei der Erfassung der Schmerzen wichtig zu wissen, ob es Patienten mit einer generell hohen oder niedrigen Schmerzempfindlichkeit sind.									
Liu (2010). Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of 131I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial. *Journal of nuclear medicine.* Ref.ID: 196	Prospektiv Monozentrisch einfach, randomisiert, 4 Arme, Eingeschlossen: N = 80, Ausgewertet: N = 72, China, 10.2006-12.2008	Schilddrüsenkarzinom, T_{1-3}, N_{0-1}, M_0 Postop (4-6 Wochen vorher) 80.6% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 42.1 (13.3) Radiojodtherapie	<u>Alle 4 Gruppen:</u> OP + Radiojodtherapie (RJT) + Vitamin C, oral, 100mg aller 4h, Dauer: 6 Tage **Arm A:** N = 18 Beginn Vit. C: 1h nach RJT **Arm (B):** N = 18 Beginn Vit. C: 5h nach RJT **Arm (C):** N = 19	**Primäre Endpunkte:** 1. Zeit-Aktivitäts-Kurven über den Speicheldrüsen 2. Dosimetrie im Speichel 3. Kumulierte Aktivität im Speichel während ersten 24 h (geteilt durch kumulierte	Zu 1. keine Daten Zu 2. Glandula parotis: kein Unterschied (p = 0.37) Glandula submandibularis: kein Unterschied (p = 0.28) Zu 3. Glandula parotis: kein Unterschied (p = 0.21) Glandula submandibularis kein Unterschied (p = 0.16) Zu 4.	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu COI	**PRO** Geringer Dropout, gleichverteilt je Gruppe **CONTRA** Sehr kleine Stichprobengröße je Gruppe Keine Vergleichsstichprobe ohne Vitamin C Nur wenige Baseline-Charakteristiken untersucht (kA zu Krebsstadium); Gruppenunterschiede mgl.	2b

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
			Beginn Vit. C: 13h nach RJT **Arm (D):** N = 17 Beginn Vit. C: 25h nach RJT	Gesamtaktivität) 4. Dosimetrie im Speichel (ersten 24h)	Glandula parotis: kein Unterschied (p = 0.32) Glandula submandibularis kein Unterschied (p = 0.24) **Zusammenfassung der Autoren:** Salivary stimulation with vitamin C at any time after radioiodine administration has only a limited effect on salivary absorbed dose in thyroid cancer patients.				
Liu (2010). In dieser Studie werden vier verschiedenen Gruppen mit Schilddrüsenkrebs untersucht, die zu verschiedenen Zeitpunkten beginnen, zusätzlich zur Radiojodtherapie gelöstes Vitamin C zu saugen, um den Speichelfluss zu stimulieren (1, 5, 13 oder 25 Stunden nach der Radiojodtherapie). Das Ziel der Vitamin C-Gabe war, über die Stimulation des Speichelflusses die Ausscheidung des Radiojods aus den Speicheldrüsen zu beschleunigen und damit die Speicheldrüsen zu schützen. Die Autoren fanden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den vier Gruppen hinsichtlich der radioaktiven Exposition der Speicheldrüsen. Ein Nachteil dieser Studie ist, dass keine Kontrollgruppe vorhanden ist, die überhaupt kein Vitamin C bekommen hat. Somit sagt diese Studie nur aus, dass es keine Unterschiede gibt, zu welchem Zeitpunkt Vitamin C gegeben wird.								

2.4.11. Vitamin D

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hackshaw-McGeagh (2015). A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of prostate cancer progression and mortality. *Cancer Causes and Control.* Ref.ID: 179 Beer (2004) Gee (2013)	SR Suchzeitraum: Anfang offen bis Juli 2014 AMED, CINCH, the Cochrane library, Embase, MEDLINE, Web of Science + Handsuche Einschlusskriterien: RCTs + Prostatakarzinom + Ernährungsinterventio	3 RCTs Prostatakarzinom Männlich Prä-OP Durchführungsland: USA Anzahl Pat. insgesamt: N = 134 Beer (2004) N = 37 Alter: (Median [Range]): Arm A: 63 (54–71), Arm B: 58 (46–72) Stadium: T1c-T3a Gee (2013) N = 31 Alter: Mittelwert (SD) = 58.9 (6.0)	Beer (2004) **Arm A:** N = 17 Calcitriol + OP 0.5µg/kg/Tag Dauer: 4 Wochen **Arm B:** N = 20 Placebo + OP Gee (2013): **Arm A:** N = 15 Vitamin-D2-Analog 10 µg/Tag Beginn: Woche-4 OP Dauer: 4 Wochen **Arm B:**	**Endpunkte:** 1. Surrogatparameter der Karzinomentwicklung (Gleason Wert, PSA) 2. Klinische Messungen zur Entwicklung des Karzinoms 3. Toxizität	Zu 1. Beer 2004: Baseline-PSA: Median (Range): A: 6 (2.3–51.5); B: 5.8 (1.7–36) % PSA nach OP nicht nachweisbar: A: 100 %; B: 84 %; p = kA Gee (2013): PSA: ng/ml; p-Wert vergleicht jeweils die Unterschiede zur Baseline zw. Armen Baseline: A: 11.7, B: 6.8	Im SR keine separate Auswertung für Vitamin D Am häufigsten gastrointestinale Vorkommnisse (u.a. abdominale Schmerzen, Verstopfung, Durchfall und Übelkeit)	Finanziert durch das National Institute for Helath Research (NIHR), das Bristol Nutritional Biomedical Research Unit NHS Foundation Trust und der Universität von Bristol Laut Angaben keine Beeinflussung durch die Finanzierer Laut Angaben keine CoI	SR **PRO:** Ausführliche systematische Suche, Studienprotokoll, Ermittlung Verzerrungsrisiko mit standardisiertem Instrument von Cochrane, Diskussion bezieht Verzerrungsrisiko ein **CONTRA:** Keine Angaben zu Vitamin D Spiegel der Pat Keine Angaben zu COI der Primärstudien Einzelstudien	1a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Wagner (2013) Restlichen eingeschlossen Studien nicht in Evidenztabelle, weil kein Vitamin D untersucht	nen oder Sport/ Bewegung oder Kombinationen + Surrogatparameter oder klinische Parameter für Prostatakrebs als Outcome 44 Studien insgesamt, Patienten insgesamt: 3418 (aus 13 Ländern)	Stadium: 100% lokalisiert Wagner (2013) N = 66 Alter: Mittelwert (SD) = 57.4 (6.8) Stadium 100% lokalisiert	N = 16 nichts Wagner (2013) **Arm A:** N = 21 Vitamin D3: 400 IU/Tag **Arm B:** N = 22 Vitamin D3: 10 000 IU/Tag **Arm C:** N = 23 Vitamin D3: 40 000 IU/Tag Dauer: 3-8 Wochen (bis zum Tag vor der OP)		Tag 15: A: 8.9, B: 10; p = 0.397 Tag 21: A: 8.3, B: 10.3; p = 0.024 Nach Studienende: A: 11, B: 10.5; p = 0.077 (Intention-to-Treat-Population: A: 9.9, B: 9.2; p = 0.156[e]) (Primärer Endpunkt) Wagner (2013): Baseline PSA-Werte (Mittelwert [SD]): A: 7.08 (4.55), B: 7.02 (4.75), C: 6.87 (4.59) Veränderung im Serum, zw.	**NW direkt aus den Einzelstudien: extrahiert** Beer (2004) Niemand während Studie gestorben, nur Grad 1 NW, am häufigsten Erbrechen Gee (2013): 1 Pat. Grad 1 erhöhtes Creatinin und		Beer (2004) Keine Angaben zu Compliance Cochrane RoB: 5/7 Punkten erfüllt, d.h. relativ geringes Verzerrungsrisiko außer unklarer Randomiserungsvorgang Methodische Qualität : 3/7 Punkten. Unklar, ob zur Baseline Gruppen vergleichbar und gleiche prognostische Faktoren, keine Angaben zu Drop-out je Gruppe und Gründe dafür Gee (2013) Hohe Compliance Deskr. Baseline-Unterschiede zum PSA-Wert (aber ohne p-Wert)	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Armen: p = 0.60, PSA niedriger in der kombinierten Gruppe aus Arm B und C im Vergleich zu Arm A: p < 0.02[e] (Sekundärer Endpunkt) Zu 2. In eingeschlossenen Studien nicht untersucht Zu 3. s. Spalte NW **Zusammenfassung der Autoren:** In all three trials, there was little	Calcium im Serum wahrscheinlich mit Vit. D assoziiert Wagner (2013): Laut Angabe keine mit Vitamin D assoziierten NW		Cochrane RoB: 1/7 Punkten erfüllt, d.h. hoher Gesamt-RoB. (unklare Randomisierung, keine Verblindung, unklar ob selektives Berichten von Endpunkten), Methodische Qualität : 1/7 Punkten. Unklar, ob zur Baseline Gruppen vergleichbar und gleiche prognostische Faktoren, zu kleine Stichprobe gemäß Poweranalyse, keine Angaben zu Drop-out und Gründe dafür, ungleiche therapeutische Betreuungszeit Wagner (2013) Hohe Compliance	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					evidence of an effect of vitamin D3 on change in total PSA, IGF-I, cell apoptosis, or proliferation.			Cochrane RoB: 4/7 Punkten erfüllt, d.h. Verzerrungsrisiko moderat (unklare Gruppenzuweisung, unklar, ob Beobachter und Endpunkterhebung verblindet) Methodische Qualität : 5/7 Punkten. Keine Poweranalyse durchgeführt, unklar, ob Stichprobengröße ausreichend Niedrige Dropout-Rate (4.6%)	

Hackshaw-McGeagh (2015). In diesem systematischen Review wurde die Wirksamkeit von Ernährungsinterventionen zur Verhinderung des Krankheitsfortschreitens bei Prostatakrebs-patienten untersucht. Es wurden dafür drei randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 134 Patienten eingeschlossen, die die Wirkung von Vitamin D vor der Tumoroperation betrachtet haben. In der ersten Studie gab es eine Vitamin D3-Gruppe und eine Placebogruppe, in der zweiten Studie bekam eine Gruppe ein Vitamin D2-Analog und die andere nichts weiter als die Standardbehandlung und in der dritten Studie wurden drei verschiedenen Vitamin-D3-Dosen miteinander verglichen. In allen drei Studien wurde die Konzentration des Prostataspezifisches Antigen (PSA; ein wichtiger Marker beim Prostatakrebs) im Blut untersucht. In den ersten beiden Studien fanden sich kaum positive Effekte von Vitamin D nach der OP (erste Studie) und vor im Zeitraum vor der OP (zweite Studie). In der letzten Studie unterschieden sich die drei Gruppen mit unterschiedlichen Dosen hinsichtlich der Veränderung des PSA-Spiegels nicht bedeutsam voneinander, aber eine Auswertung, in der man die beiden Gruppen mit den beiden höheren Vitamin-D-Dosen kombinierte und mit der anderen Gruppe verglich, wies eine niedrigere PSA-Konzentration am Studienende auf. Positiv an diesem systematischen Review

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
ist deren umfassende Suchstrategie und die standardisierte Bewertung des Verzerrungsrisikos und der methodischen Qualität der eingeschlossen Studien. Negativ ist die geringe Anzahl an Studien zu Vitamin D und deren teilweise starken methodischen Mängel (u.a. sehr kleine Stichprobengrößen und fehlende Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline). Zudem gab es in diesem Review keine Angaben zur Entwicklung des Vitamin-D- Spiegels, um zu überprüfen, ob die Vitamin D Einnahme zu einem, Anstieg des Vitamin D Spiegels geführt hat. Aus diesen Gründen kann aufgrund dieses systematischen Reviews keine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit von Vitamin D bei Prostatapatienten getroffen werden.									

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Attia (2008). Randomized, double-blinded phase II evaluation of docetaxel with	Monozentrisch doppelt verblindet, randomisiert, Phase II, 2 Arme Eingeschlossen: N = 70, Ausgewertet: N = 68 (bei OS, PFS 70) USA,10.2002-07.2005	Prostata-karzinom metastasiert Postop/post-RTX/Post-Immuntherapie männlich Alter: Median: Arm A: 72, Arm B: 70; Range: 52-85	**Arm A:** N = 35 Docetaxel + Doxercalciferol (Vit. D2 Analog), oral, 10µg (4 2.5µg Kapseln) täglich , Tag 1 Docetaxel Zyklusdauer: 28 Tage	**Primärer Endpunkt:** 1. PSA-Ansprechen Baseline und am 1. Tag jedes 28 Tages-Zyklus, : Absinken um mind. 50% vom Baseline-Wert für mind. 2	Zu 1. A: N = 30, B: N = 33 PSA Ansprechrate: A: 46.7%, B: 39.4%; p = 0.560 Zeit bis zum Ansprechen: Median (Monate [Range]): A: 3.7 (2.8-6.5), B: 3.7 (2.8-4.6) Zu 2.	s. Punkt 5 Ergebnisspalte Vit.-D-Dosisveränderung notwendig: N = 4 (Grad 4 Hyperkalzämie: N = 1, Grad 2 Hyperkalz	Keine Angaben zur Finanzierung Keine Angaben zu CoI	**PRO** Ethikvotum Doppelte Verblindung Bei OS/PFS intention-to -treat Wenig Dropout Arm A: 2/37, Arm B: 0/33., unterschiedlich je nach Endpunkt CONTRA	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
or without doxercalciferol in patients with metastatic, androgen-independent prostate cancer. *Clinical cancer research.* Ref.ID: 417		Docetaxel: IV + Dexamethasone Tag 1, 8, 15 (q28)	Dauer insgesamt: Median: 6 Zyklen Range: 1-15 Zyklen **Arm B:** N = 33 Docetaxel + Placebo Dauer insgesamt: Median: 6 Zyklen, Range: 1-12 Zyklen	aufeinanderfolgende Messzeitpunkte (4 Wochen auseinander) **Sekundäre Endpunkte**: 2. Obj. Tumoransprechen WHO Kriterien 3. PFS 4.: OS 5. Toxizität	A: N = 24, B: N = 23 Partiell: A: 12.5% (3 Pat.), B: 8.7% (2 Pat.); p = 0.672 Stabil: A: 70.8% (17 Pat.), B: 60.9% (14 Pat.); p = 0.471 Progression: A: 16.7% (4 Pat.), B: 30.4% (7 Pat.); p = 0.265 Zu 3. Median (95% KI) (Monate): A: 6.17 (4.20, 10.17), B: 6.20 (4.83, 9.07); p = 0.764 Zu 4. Median Follow-Up: 17.6 Monate (Range: 3.3-45.2) A: N = 30, B: N = 33 (intent to	ämie: N = 3)		Keine Daten zu Baseline Vitamin-D Spiegel (nur Calcium) Weniger Patienten als Poweranalyse (< als 60), eigentlich nur eine Zwischenanalyse, aber Berechnung, dass sich Ergebnis bei besserer Power nicht ändern würde Gruppenunterschiede zur Baseline (slightly greater body surface area in Arm A [p = 0.047]), steht nicht in der Tabelle Bei manchen Endpunkten teilweise bis zu A: 35%, B: 30% Dropout (bei WHO Kriterien Bei Toxizität: keine Kontrolle für multiples Testen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					treat): Anzahl Todesfälle A: 31/37, B: 25/33; p = 0.383 Median (95% KI) (Monate): A: 17.8 (14.9, 23.6), B: 16.4 (11.9, 23.8); p = 0.383 Zu 5. In Arm A mehr Fälle von Grad 3 Diarrhö und in Arm B mehr Fälle von Grad 3 Neutropenie Abdominale Krämpfe: A: 0, B: 1 (4); p = 0.485, Aspartat transaminase A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Katarakt A:1 (3), B: 1 (3); p = 0.999, Obstipation A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Diarrhö: A: 6 (3), B: 0; p = 0.025, Dyspnö: A: 2 (3), 1				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(4), B: 0; p = 0.240, Ödeme A: 2 (3), B: 0; p = 0.493, Fatigue: A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Hitzewallungen: A: 0, B: 1 (4); p = 0.485, Hämaturie: A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Hyperkalziämie: A: 1 (4), B: 0; p = 0.999, Hyperglykämie: A:3 (3), B: 2 (3); p = 0.999, Hypersensitivitätsreaktion: A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Hypophosphatämie: A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Infektion ohne Neutropenie: A: 1 (3), B: 0; p = 0.999, Reaktion an der Injektionsstelle: A: 1 (3), B: 0; p = 0.999, Tränenfluß: A:1 (3),				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					B: 1 (3); p = 0.999, Lactase dehydrogenase: A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Leukopenie: A: 0, B: 3 (3); p = 0.109, Nagelveränderungen: A: 1 (3), B: 0; p = 0.999, Übelkeit: A: 1 (3), B: 0; p = 0.999, Neutropenie: A:1 (3), B: 8 (3); p = 0.012, Febrile Neutropenie: A: 1 (3), B: 0; p = 0.999, Pleuraerguß: A:1 (3), B: 1 (3); p = 0.999, Hautausschlag: A: 0, B: 1 (3); p = 0.485, Thrombocytopenie: A: 1 (3), B: 0; p = 0.999, Thrombose/Embolie: A:1 (4), B: 1 (4); p = 0.999				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren Daily doxercalciferol with weekly docetaxel did not enhance PSA response rate or survival. Toxicity was similar between arms. Despite the disappointing results of this study, other vitamin D analogues remain under active investigation.				
Attia (2008). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Vitamin D in Kombination mit Docetaxel (ein Chemotherapeutikum) bei Prostatakrebspatienten untersucht. Eine Gruppe bekam Docetaxel und Vitamin D und die andere Gruppe Docetaxel und Placebo. Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Behandlungsansprechrate, der Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit und der allgemeinen Überlebensrate. Im Vitamin D Arm wurden mehr Fälle von Durchfall berichtet und in Placebo-Arm gab es mehr Fälle von Neutropenie (verminderte Anzahl von Immunzellen, z.B. weiße Blutkörperchen im Blut). Positiv an dieser Studie ist die doppelte Verblindung (Patienten/Beobachter wissen nicht, welcher Gruppe sie angehören). Negativ ist jedoch, dass in dieser Studie zu wenig Patienten eingeschlossen wurden, um statistische Effekte gut berechnen zu können und das der Vitamin D Spiegel nicht untersucht wurde.									
Beer (2007). Doubl	Multizentrisch, doppelt, randomisiert,	Prostatakarzinom metastasiert	**Arm A:** N = 125	**Primärer Endpunkt:**	Zu 1. Anzahl in % nach 6 Monaten:	Laut Angaben keine	Laut Angaben können	**PRO:** Ethikvotum	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
e-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent postate cancer: A report from	2 Arme Eingeschlossen: N = 250, Ausgewertet: N = 250, Land: kA, 09.2002-01.2004	männlich Alter: Median: Arm A: 70, Arm B: 68; Range: 45-92 Docetaxelgabe + Dexamethason wöchentlich für 3 Wochen (q28)	Docetaxel + DN-101 (Vit. D3 Analog) oral, Tag 1: 45µg wöchentlich für 3 Wochen (innerhalb eines 4 Wochen-Zyklus, Dauer: 6 Zyklen **Arm B:** N = 125 Docetaxel + Placebo	1. PSA-Ansprechen (PSA): ≥ 50% PSA-Reduktion, aller 4 Wochen **Sekundäre Endpunkte**: 2. Tumoransprechen nach RECIST 3. PFS (PSA: Konsensuskriterien, Tumor: RECIST-Kriterien, klinisch: Tumorprogression, skelettassoziierten Ereignisse oder Tod)	A: 58, B: 49; p = 0.16 Anzahl in % insgesamt: A: 63, B: 52; p = 0.07 Zu 2. Tumoransprechen RECIST-Kriterien (A: N = 48, B: N = 59): Anzahl in %: A: 29, B: 24; p = 0.51 Zu 3. PSA-PFS: Median (Monate): A: 7.9, B: 7.6; p = 0.7 PFS nach RECIST-Kriterien und klin. PFS können wegen fehlender Bildgebung nicht ermittelt Zu 4. Median (Monaten)	zusätzlichen Nebenwirkungen des Docetaxel durch Calcitriol Typische mit Vit. D assoziierte NW (Anzahl in %): Grad 1/2 Kreatininerhöhung: A: 7, B: 6 Vorübergehende Hyperkalzämie: A: 33 (alle Grad 1), B: 8 (alle Grad 1 außer 1 Pat. Grad 3)	finanzielle Interessens konflikte bestehen Autoren bekommen teilweise Honorare/Forschungsgelder von oder beraten versch. Pharmafirmen	Doppelte Verblindung Große Stichprobe gemäß Poweranalyse Geringer Dropout (8%) und intention-to-treat-Analyse **CONTRA:** Vitamin D Spiegel nicht erhoben, Gruppenunterschiede nicht ausgeschlossen Beim PFS weniger Endpunkte berechnet, als im Protokoll vorgegeben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
ASCENT Investigators. *Journal of clinical oncology* Ref.ID: 418				4. Überlebenszeit ohne Skeletterei gnisse (Knochenfraktur, Rückenmarkkompression, Knochen-OP oder RTX am Knochen) oder Tod 5. OS 6. Toxizität	A: 13.4; B: 11.9; HR = 0.78 (95% KI: 0.57, 1.074); p = 0.13 Anzahl mit Ereignis: A: 38, B: 45 (Knochenfraktur: A: 14, B: 11; Rückenmarkkompression: A und B: jeweils 6; Knochen-OP: A. 0, B: 1; RTX am Knochen: A: 19, B: 29) <u>Subgruppenanalyse:</u> Nur Patienten, die Zoledronsäure während Studie erhalten haben (A: N = 45, B: N = 40): Anzahl mit Ereignis in %: A: 29, B: 40 Patienten ohne Zoledronsäure: A: 31, B: 34	Symp. Nierenstein: A: 1 Pat., B: 0			

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 5. Kontrolliert für Baseline-Merkmale Hämoglobin und ECOG-Status: HR = 0.67 (95% KI: 0.45, 0.97); p = 0.04 Arm A hat ein geringeres Sterberisiko Median (Monaten): A: in Arm A noch nicht erreicht, nach adjustierten HR geschätzt für 24.5; B: 16.4 Sensitivitätsanalyse: unkontrolliertes HR HR = 0.70 (95% KI: 0.48, 1.028); p = 0.07 Zu 6. Anzahl in %				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Grad 3/4 NW: A: 58, B: 70; p = 0.065 Therapieabbruch wegen NW: A: 22, B: 28 Schwerwiegende NW (Hospitalisierung notwendig): A: 27, B: 41; p = 0.023 (gastrointestinal: A: 2.4. B: 9.6; p = 0.02; thromboembolisch: A: 1.6, B: 7.2; p = 0.03, sonst keine Unterschiede) Grad 3/4 hämatologische NW: insgesamt selten, keine Gruppenunterschiede Häufigste Grad 3/4 nicht-				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					hämatologische NW (p-Werte nicht angegeben): Fatigue: A: 8, B: 16; Infektion: A: 8, B: 13; Hyperglycemia: A: 6, B: 12 **Zusammenfassung der Autoren:** This study suggests that DN-101 treatment was associated with improved survival, but this will require confirmation because survival was not a primary end point. The addition of weekly DN-101 did not increase the toxicity of weekly docetaxel.				

Beer (2007). In dieser Studie wurde auch die Wirksamkeit von Vitamin D in Kombination mit Docetaxel (ein Chemotherapeutikum) bei Prostatakrebspatienten untersucht. Eine Gruppe bekam Docetaxel und Vitamin D und die andere Gruppe Docetaxel und Placebo. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Ansprechrate

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
der Behandlung und der Zeit bis zum Krankheitsfortschreiten, aber die Vitamin-D-Gruppe lebten die Patienten im Durchschnitt länger. Zudem traten in der Vitamin-D-Gruppe zwar insgesamt nicht weniger Nebenwirkungen auf, aber es gab weniger schwerwiegende Nebenwirkungen als in der anderen Gruppe. Positiv an dieser Studie sind die große Stichprobe und die doppelte Verblindung (Beobachter/Patienten wissen nicht, welcher Gruppe sie angehören). Ein großer Kritikpunkt dieser Studie ist jedoch, dass der Vitamin D Spiegel nicht erhoben und berücksichtigt wurde. Somit gibt es keine Überprüfung, ob zu Beginn der Studie ein Vitamin D Mangel bestand und ob die Vitamin D Behandlung funktioniert hat (d.h. dass Patienten in der Vitamin-D-Gruppe durch Vitamin D Präparat einen höheren Spiegel hatten).									
Jacot (2016): 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. *Annals of oncology.*	Multizentrisch, offen, randomisiert, Phase 3, 2 Arme Eingeschlossen: N = 215, Ausgewertet: N = 195 Frankreich, 07.2011-01.2013	Mammakarzinom Stadium: kA. 90.7% der Pat.: Vitamin-D-Mangel (<30 ng/ml 25OHD): (<10 ng/ml: 5.1%, 10-19 ng/ml: 46%, 20-29 ng/ml: 39.5%) weiblich Alter: Median: Arm A: 51, Arm B: 49; Range: 25-74 CTX	**Arm A:** N = 100 CTX + Vitamin D3, oral, 100000IU Beginn: + 7-12 Monate CTX <u>< 10ng/ml</u> Baseline-Vit D: Tag 1, 15, 28, 43, 58, nach 3 Monaten <u>10-20ng/ml</u> Baseline-Vit D: Tag 1, 15, 28. 43 nach 3 Monaten <u>20.30ng/ml</u> Baseline-Vit D: Tag 1, 15, nach 3 Monaten **Arm B:**	**Primärer Endpunkt:** 1. Patientenanzahl mit 25OHD-Spiegel-Normalisierung (≥30 ng/ml) nach 6 Monaten **Sekundäre Endpunkte:** 2. Prozentzahl mit 25OHD-Spiegel-Normalisierung (≥30 ng/ml) nach 6, 12, 18, 24 Monaten	Zu 1. Anzahl in % A: 30, B:12.6; p = 0.003 25OHD-Spiegel in ng/ml: Median (Range): A: 28.1 (7.3–51.8), B: 24.2 (8.1–39.2); p < 0.001 Nur Compliant-Pat. mit Normalisierung: A: 38.5, B: 16; p = kA Subgruppen: Baseline-25OHD-Spiegel: <10 ng/ml: A: 0%, B: 0%; p = kA 10-19 ng/ml: A: 40%, B: 13%; p = kA 20-29 ng/ml:	Laut Angaben keine NW Keine Unterschiede zw. den Armen, jeweils 1 Fall von asymptom. Hyperkalziurie	Laut Angaben keine spezifische Finanzierung Laut Angaben keine CoI	**PRO** Ethikvotum Große Stichprobe, Anzahl gemäß Poweranalyse ausreichend Geringer Dropout: (Arm A: 4%, Arm B: 9%), Intention-to-treat-Analyse (außer bei NW-Analyse) **CONTRA** Compliance-Rate: A: 67%, B: 68.4% Baseline-Unterschiede hinsichtlich QoL (körperliche Leistung (A > B) und Diarrhö (A < B))	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 419			N = 95 CTX + Standard-Vitamin D3 400 IU/Tag Crossover, keine Normalisierung des Vit. D. Spiegels nach 6 Monaten (≥30 ng/ml): n = 52 Intervention wie Arm A	3.: Spiegelnormalisierung in der Crossover-Stichprobe 4.: QoL (EORTC QLQ-C30): Baseline, nach 6, 12, 18, 24 Monaten	A: 41%, B: 21%; p = kA Nach Jahreszeit, in der Pat. eingeschlossen: Herbst: A: 28%, B: 3%; p = 0.006 Winter: A: 52%, B: 28%; p = 0.083 Frühling/Sommer: keine sign. Unterschiede (Daten nicht angegeben) Zu 2. keine Angaben Zu 3. Crossover: Normalisierung des 25OHD-Spiegel nach 12 Mon (6 Mon. nach Crossover): N = 23 (44%) Median (Range) des Spiegels: Nach 6 Mon.: 23.9 (8.1–29.6); Nach 12			Kein richtiger Gruppenvergleich beim QoL zw. Arm A und B Evtl. selektives Berichten von Endpunkten (im Methodenteil mehr Endpunkte beschrieben, als im Ergebnisteil berichtet, z.B. Vitamin D Spiegel nach 12, 18 und 24 Mon.) Multiples Testen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Mon: 28.6 (16.3–53.0); p < 0.001 Zu 4. A: N = 78, B: N = 66 In Arm A verschlechtert sich der QoL hinsichtlich körperl. und kogn. Funktionsfähigkeit; Fatigue; Dyspnö und Diarrhö, in Arm B verbessert er sich hinsichtlich Diarrhö: Mittelwert (SD) T0/T1 (nach 6 Mon.) Körperliche Funktion: A: 90.41 (11.45)/ 83.33 (15.30); p < 0.001 B: 85.87 (13.61)/ 83.53 (16.95); p = 0.474 Kognitive Funktion: A: 80.56 (20.88)/ 74.15 (24.27); p = 0.005				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					B: 81.57 (19.64)/ 76.52 (20.25); p = 0.122 Fatigue: A: 28.28 (18.44)/ 33.90 (21.70); p = 0.022 B: 30.98 (20.49)/ 33.16 (25.97); p = 0.567 Dyspnö A: 11.69 (20.78)/ 19.91 (24.93); p = 0.016 B: 17.41 (26.18)/ 19.90 (27.25) Obstipation: A: 18.42 (25.76)/ 24.12 (32.93); p = 0.394 B: 12.63 (27.90)/ 17.68 (28.78); p = 0.089 Diarrhea: A: 2.56 (8.94)/ 7.69 (15.12); p = 0.004 B: 8.59 (18.77)/ 4.55 (15.34); p = 0.026 Keine sign. Unterschiede bei				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					globaler Gesundheitszustand, berufliche, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten **Zusammenfassung der Autoren:** A tailored high-dose oral vitD supplementation safely allows a higher percentage of the serum 25OHD level normalization compared with a conventional regimen in chemotherapy-treated EBC patients. As compliance to a daily oral supplementation				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					remains poor in this setting, an adaptation of the treatment schedule is warranted.				
Jacot (2016). In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Brustkrebspatientinnen mit Vitamin D Mangel untersucht, die 7 bis 12 Monate nach dem Beginn ihrer Chemotherapie entweder jeweils hohe Dosen Vitamin D erhielten (Arm A) oder eine Vitamin D-Standardtherapie bekamen (Arm B). Nach 6 Monaten wurde in Arm A eine höhere Rate an Patienten mit normalisierten Spiegel gefunden (30%) als in Arm B (12.6%). Das fand sich auch unter Berücksichtigung des Vitamin D Spiegels zum Beginn der Studie. In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die Patienten nach der Jahreszeit aufgeteilt, in der sie eingeschlossen wurden. In diesem Fall fanden sich die Gruppenunterschiede nur bei den Patienten vom Herbst und Winter. In Arm A berichteten die Patientinnen in vielen Bereichen eine Verschlechterung der Lebensqualität, während in Arm B die Lebensqualität über 6 Monaten größtenteils stabil blieb. Positiv an dieser Studie waren die große Stichprobe und die geringe Ausfallrate. Negativ ist jedoch, dass viele Patientinnen die Medikation nicht so eingenommen haben, wie es vorgegeben war und dass bei der Untersuchung der Lebensqualität der Gruppenunterschied statistisch nicht untersucht wurde.									
Khan (2017): Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with	Monozentrisch, einfach, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 160, Ausgewertet: N = 147, USA, 04.2009-07.2010	Mammakarzinom I – III , 25(OH)D-Spiegel: ≤ 40 ng/ml (Median: Arm A: 22.5; Arm B: 25.1; p = kA) Weiblich postmenopausal Alter bei Diagnose:	**Arm A:** N = 77 CTX + Vitamin D3 300000IU wöchentlich (3x 10000IU) Dauer: 24 Wochen **Arm B:** N = 70 Placebo	T0; T1: Woche 12, T2: 24 **Primärer Endpunkt:** 1. Verschlechterung Aromatasehemmer assoziierte muskuloskelettale Symptome (AIMSS); Symptome:	Vitamin D Spiegel: Median der Veränderung (ng/ml) T0-T1: A: 32; p < 0.001; B: 7.1; p < 0.001 T1-T2: A: 3; p = 0.005; B: 0; p = 0.66 T2: Anzahl > 40 ng/ml in %: A: 91, B: 11 Anzahl (%) mit Verschlechterung To-T2	Laut Angaben keine NW aufgrund von Vitamin D3	Mit finanziert durch Novartis Pharmaceutical Corporation und BTR Group Inc. (waren jedoch laut Angaben ansonsten nicht an der Studie beteiligt) Es bestehen CoI	**PRO:** Ethikvotum Studienprotokoll Angaben zur Entwicklung des Vitamin-D-Spiegels **CONTRA:** Weniger Patienten ausgewertet, als gemäß Poweranalyse (Arm B < 72) Mögliche Baseline-Unterschiede z.B.	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
breast cancer receiving adjuvant letrozole. The VITAL trial. *Breast Cancer Research and treatment*. Ref.ID: 420		Median: 61; Range: 54-71 Calcium 1200mg + Vitamin D 600IU + Letrozol 2.5mg PO täglich		HAQ-II, Schmerzintensität: CPIS, Letrozol - Abbruch wegen AIMSS-Symptomen; BPI) **Sekundäre Endpunkte**: 2. Stärke des Händedrucks (-6.2kg) 3. Fatigue (BFI) 4. QoL Menopause (FACT-B, MENQOL)	Zu 1. Anstieg HAQ-II-Wert um 0,25 A: 18 (27), B: 23 (32); p = 0.34 Anstieg CPIS Wert: A: 18 (29), B: 24 (33); p = 0.36 Abbruch Letrozole wegen NW: A: 0 (0), B: 3 (4); p = 0.14 Verschlechterung AIMSS (alle drei Kriterien zusammen): A: 26 (37), B: 39 (51); p = 0.069 Post-hoc-Analysen: BIP-Skalen (Intensität und Beeinträchtigung): Anstieg Schmerzintensität: A: 22 (33), B: 29 (4); p = 0.38 Anstieg Schmerzbeeinträchtigung:			deskriptiv Arm B höheren Baseline-Vitamin D Spiegel (25.1 [95% KI: 18.0, 30.5] A:22.5 [95% KI: 15.9, 29.7]) Baseline-Unterschiede hinsichtlich QoL Hoher Dropout, jedoch Woche 12 (A: 8/80, B: 10/80) und 24 (A: 15/80, B: 7/80) kein sign. Unterschied hinsichtlich Höhe des Dropouts zw. Armen (p = 0.80 und p = 0.11) Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zu QoL-Zahlen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					A: 17 (26%), B: 25 (36%); p = 0.26 <u>Verschlechterung AIMSS (statt CIP, BIP-Intensitätsskala, weil sensitiver):</u> A: 27 (39), B: 43 (56); p = 0.024) Zu 2. A und B: 6 (9); p = 0.98 Zu 3. A: 19 (29), B: 28 (38); p = 0.26 Zu 4. keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht angegeben) **Zusammenfassung der Autoren:** Although 30,000 IU/week of oral vitamin D3 is safe and effective in achieving adequate vitamin D levels, it				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					was not associated with a decrease in AIMSS events based on the primary endpoint. Post-hoc analysis using a different tool suggests potential benefit of vitamin D3 in reducing AIMSS.				
Khan (2017). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Vitamin D3 bei Brustkrebspatientinnen hinsichtlich typischer Aromatasehemmer assoziierter Nebenwirkungen (Muskel-Skelett-Erkrankungen, Abkürzung AIMSS) im Vergleich zu einem Placebo untersucht. Es gab so gut wie keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den der Vitamin D3 und der Placebogruppe bezüglich der Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung der AIMSS-Symptome und Erschöpfungssymptomen. Die Vitamin D3 Gruppe berichtete auch keine höhere Lebensqualität. Positiv an dieser Studie war, dass die Autoren die Entwicklung des Vitamin D Spiegels untersucht und berichtet haben. Negativ war jedoch, dass die Stichprobe zu klein war, um potentielle Unterschiede in den Berechnungen gut aufdecken.									
Nasser (2017): Vitamin D ointment for prevention of radiation dermatitis in breast	Monozentrisch, offen randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 30, Ausgewertet: N = 23, Israel, 04.2007-05.2012	Mammakarzinom Postop weiblich Alter: Mittelwert (SD): 63 (8); Range: 37-74 RTX	Alle Patienten: RTX + auf die eine Hälfte der Brust eine Crème mit dem Vitamin D Analog Calcipotriol (Daivonex) und auf die andere Hälfte Aqua	**Endpunkt:** 1. RTX assoziierte Dermatitis, 1, 2 ,3, 4, 5, 7 Woche (NW nach RTOG Scoring system durch Arzt und Krankenschwester)	Zu 1. Anzahl Pat. am Ende der RTX: Grad 4: N = 0 Grad 3: N = 1 (4%) (Vitamin D und Kontrollbereich der Brust) Grad 2: N = 16 (70%) (Vitamin D und Kontrollbereich der Brust)	Laut Angaben keine NW (keine allergischen Reaktion)	Keine Angaben zur Finanzierung Laut Angaben keine CoI	**PRO** Ethikvotum Alle Patienten bekommen Vitamin D Salbe und Kontrollsalbe auf versch. Brustbereiche **CONTRA** Sehr kleine Stichprobe Keine statistischen Vergleiche zwischen	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
cancer patients. *NPJ breast cancer*. Ref.ID: 421			Crème als Kontrolle Täglich Dauer: über Zeitspanne der RTX **Arm A:** N = 14 RTX + Calcipotriol lateral + Aqua Crème medial **Arm B:** N = 9 RTX + Calcipotriol medial + Aqua Crème latera		Grad 2/Grad 1: N = 1 (4%) (Kontrollbereich Grad 2, Vitamin D Bereich: Grad 1) Grad 1: N = 5 (22%) <u>Vit.-D-Salbe vs Kontrollsalbe:</u> Klinische Einschätzung: Kein Unterschied: 20/23 (87%) der Pat. Vit D schlechter: 2/23 (9%)der Pat. Vit D. besser: 1/23 (4%) Einschätzung der Pat.: Kein Unterschied: 12/23 (52%) der Pat. Vit D schlechter: 6/23 (26%) der Pat. Vit D. besser: 5/23 (22%) **Zusammenfassung der Autoren:** Radiation dermatitis was not significantly			den Gruppen durchgeführt Schlechte Berichtqualität	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					different between both treatment arms. Topical vitamin D ointment is not superior to Aqua cream for prevention of radiation-induced dermatitis in women treated with adjuvant radiation for breast cancer.				
Nasser (2017). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit einer Vitamin D Salbe hinsichtlich typischer unerwünschter Hautreaktionen, die mit der Radiotherapie-Behandlung assoziiert sind, untersucht. Dafür bekamen Brustkrebspatientinnen auf eine Seite der behandelten Brust eine Vitamin D Salbe und auf die andere Hälfte eine normale Kontroll-Salbe. Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Vitamin D Salbe und der Kontrollsalbe hinsichtlich der unerwünschten Hautreizungen. Positiv an dieser Studie ist, dass die Patientinnen gleichzeitig sowohl Vitamin D, als auch die Kontrollsalbe bekamen und damit Gruppenunterschiede zum Beginn der Studie ausgeschlossen sind. Negativ ist jedoch, dass nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht wurde und deswegen Gruppenunterschiede nicht richtig berechnet werden konnten.										
Rastelli (2011): Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptom	Monozentrisch, doppelt, randomisiert, Phase 2, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 60, Ausgewertet: N = 58,	Mammakarzinom I-IIIB Seit mind. 8 Wochen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan)	**Arm A:** N = 28 Vitamin D2 oral, 50000IU <u>Stratum A:</u> Baseline Spiegel 25OHD zw. 20 und 29ng/ml: 1xWoche	T0, T1: nach 2 Mon., T2: nach 4 Mon. T3: nach 6 Mon. **Primärer Endpunkt:** 1. Muskel-Skelett-Schmerzen, erhoben mit	Vitamin-D-Spiegel: 25OHD (ng/ml) Mittelwert (SD), T3: A: 29.7 (8.8), B: 25.5 (4.2); p = 0.03 Anzahl Pat. ≥ 30 ng/ml (%): A: 9/21 (42.9), B: 3/26 (11.5); p = 0.02 Zu 1.	Laut Angaben keine NW <u>i-PTH Spiegel</u> Anzahl Pat. ≥ 72 pg/ml (%) nach 6 Mon.: A: 4/20 (20), B: 0/26 (0), p = 0.03	Keine Angaben zur Finanzierung Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Doppelte Verblindung Hohe Compliance-Rate (96%) Intention-to-treat Angaben zur Entwicklung des Vitamin-D-Spiegels	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
s (AIMSS): A phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast cancer research and treatment*. Ref.ID: 422	Land: kA, 01.2006-02.2009	25OHD Spiegel (ng/ml) Mittelwert (SD): A: 23.0 (4.6), B: 22.0 (4.7) weiblich Alter: Mittelwert (SD): 61.5 (8.3) 1000 mg Calcium + 400 IU Vitamin D3 täglich	Dauer: 8 Wochen Danach: 1xMonat bis Studienende <u>Stratum B:</u> Baseline Spiegel 25OHD 10-19ng/ml: 1xWoche, Dauer: 16 Wochen, Danach: 1xMonat bis Studienende **Arm B:** N = 29 Stratum A und B: Placebo jeweils analog zu Arm A	FIQ, BPI (Schmerzintensität und Schmerzinterferenz), HAQ-DI: T0-T3) **Sekundärer Endpunkt:** 2. Knochenmineraldichte (BMD), erhoben mit DEXA: T0, T3	Nach 2 Monaten (Stratum A und B zusammen, kontrolliert für Baseline-Wert): <u>FIQ-Schmerz:</u> A: 3.3 (2.2), B: 4.6 (2.0); p = 0.0045 <u>BIP:</u> Schlimmster Schmerz: A: 3.6 (2.1), B: 5.1 (2.1); p = 0.041 Durchschnittl. Schmerz: A: 2.7 (2.1), B: 3.7 (1.8); p = 0.0067 Schmerzintensität: A: 2.7 (1.9), B: 3.5 (1.5); p = 0.04 Schmerzinterferenz: A: 1.8 (1.7), B: 2.5 (1.7); p = 0.034 <u>HAQ-DI:</u> A: 0.5 (0.5), B: 0.7 (0.6), ns Nach 4 und 6 Monaten: keine sign.	<u>24h Urin-Kalziumspiegel (mg/cr)</u> ≥ 250 mg/cr (%) nach 6 Mon: A: 4/28 (14.3), B: 1/29 (3.5), ns.		**CONTRA:** Kleine Stichprobe (gemäß Poweranalyse > 30 pro Gruppe) Hohe Dropout-Rate nach 6 Monaten: A: 30%, B: 13% Multiples Testen (alle Zeitpunkte einzeln miteinander verglichen) Schlechte Berichtqualität	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Unterschiede zw. Arm A und B <u>Mittelwert (SD) gemittelt über alle Zeitpunkte</u> <u>Stratum A:</u> keine sign. Unterschied zw. Arm A und B FIQ-Schmerz: A: 4.2 (2.4), B: 4.4 (2.3) BIP: Schlimmster Schmerz: A: 4.2 (2.7), B: 4.9 (2.3), Durchschnittl. Schmerz: A: 3.2 (2.5), B: 3.6 (2.0), Schmerzintensität: A: 3.1 (2.2), B: 3.4 (1.8), Schmerzinterferenz: A: 2.2 (2.0), B: 2.1 (1.7), HAQ-DI:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					A: 0.5 (0.5), B: 0.8 (1.4), <u>Stratum B:</u> FIQ-Schmerz: A: 3.8 (2.4), B: 4.8 (2.3); p = 0.04 BIP: Schlimmster Schmerz: A: 3.9 (2.4), B: 4.7 (2.5), ns Durchschnittl. Schmerz: A: 3.0 (2.1), B: 3.7 (1.7); p = 0.03 Schmerzintensität: A: 2.9 (1.9), B: 3.7 (1.7); p = 0.03 Schmerzinterferenz: A: 1.5 (1.3), B: 2.9 (2.2); p = 0.04 HAQ-DI: A: 0.4 (0.3), B: 1.0 (0.7), ns Zu 2. keine sign. Unterschiede zw. Arm A und B:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Mittelwertsveränderung (SD) in g/cm² Wirbelsäule: A: 0.12 (0.82), B: -0.36 (0.75); p = 0.67 Oberschenkelhals: A: 0.45 (0.72), B: -1.39 (0.66); p = 0.06 gesamter Oberschenkel: A: -0.005 (0.69), B: 0.04 (0.63); p = 0.96 **Zusammenfassung der Autoren:** "In conclusion, this study demonstrated that weekly high doses of vitamin D2 are effective at reducing AIMSS when given after initiation of AI therapy. Optimal approaches for Vitamin D supplementation in this population should be further investigated."				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Rastelli (2011). In dieser Studie wurden Brustkrebspatientinnen, die vor Studienbeginn schon mind. 8 Wochen eine Aromatasehemmer-Therapie erhalten hatten hinsichtlich typischer Nebenwirkungen (Muskel-Skelett-Erkrankungen, AIMSS) dieser Behandlung untersucht. Eine Gruppe bekam zusätzlich zur Vitamin-D/Kalzium-Standardbehandlung anfangs wöchentlich und danach monatlich Vitamin D2 und die andere Gruppe bekam ein Placebo. Je nach Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Behandlung unterschied sich die Dauer der wöchentlichen Dosis. Nach zwei Monaten fanden sich bedeutsame Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des erlebten Schmerzes zugunsten der Vitamin-D2-Gruppe, aber nicht bezüglich der AIMSS-Symptome. Nach vier und sechs Monaten waren keine Gruppenunterschiede mehr zu sehen. In einer weiteren Analyse wurden die Gruppenunterschiede getrennt für Patienten mit höherem Vitamin D Spiegel zur Beginn der Studie und denen mit niedrigerem Spiegel betrachtet. Dabei zeigte sich bei Patientinnen mit höherem Spiegel über die gesamte Studiendauer keine Unterschiede zwischen Vitamin-D2- und Placebo-Gruppe, aber bei denen mit niedrigerem Spiegel wurde in der Vitamin-D2-Gruppe bedeutsam weniger Schmerz berichtet. Positiv an dieser Studie ist die Berücksichtigung des Vitamin-D-Spiegels und die hohe Rate an Patientinnen, die die Mediakation wie vorgegeben eingenommen haben. Diese Studie hat jedoch durch die sehr kleine Stichprobe und eine hohe Ausfallrate vor allem in der Vitamin-D2-Gruppe eine deutlich geminderte Aussagekraft.									
Scher (2011): Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients	Multizentrisch, doppelt, randomisiert, Phase 3, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 953, Ausgewertet: N = 953, USA, Kanada, Deutschland, Ungarn, Tschechien, Rumänien, Slowakei, Serbien, 02.2006-11.2007	Prostatakarzinom Stadium: kA männlich Alter: Mittelwert: 70.6	**Arm A:** N = 477 DN-101 (Vit. D3 Analog), oral, 45µg, Tag 1, 8, 15 (q28) + Docetaxel, wöchentlich über 3 Wochen + Dexamethasone (q28) Dauer: max. 30 Wochen **Arm B:** N = 476 Prednison 5 mg, 2xTag +	Median Follow-Up: 11.7 Mon. (Range: 0.03-27.1) **Primärer Endpunkt:** 1. OS, Follow-up nach 48 Wochen **Sekundäre Endpunkte:** 2. Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse (Myokardinfarkt,	Zu 1. Anzahl Todesfälle (%): Zum Studienende: A: 81 (17), B: 48 (10.1) 6 Monate nach Studienende: A: 174 (36.5), B: 138 (29.0) Häufigste Todesursache: Prostatakarzinom A: 142 (81.6), B: 108 (78.3) Median OS (Monaten): A: 17.8 (95% KI: 16.0, 19.5), B: 20.2 (95% KI: 18.8, 23.0); p = 0.002	s. Ergebnisse zu Punkt 3 Hyperkalzämie insgesamt: A: 5.9%, B: 0.6% Grad ≥ 3: A: 0.8%, B: 0.2%	Laut Angaben bestehen einige finanzielle oder Interessenskonflikte Autoren bekommen teilweise Honorare/Forschungsgelder von oder beraten versch. Pharmafirmen	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Aktive Kontrollgruppe Große Stichprobe Intention-to-treat **CONTRA:** Vitamin D Spiegel nicht erhoben, Gruppenunterschiede nicht ausgeschlossen In Unterschiedliche Therapieregime für die Chemotherapie, je Arm,	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
with castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology.* Ref.ID: 423			Docetaxel Tag 2 + Dexamethasone (q22) Dauer: max. 30 Wochen	Schlaganfall, Lungenembolie, Thrombose) 3. Toxizität	Multivariate Analyse kontrolliert für Alter, EOGC Status, Metastasen, PSA, LDH; Hämoglobin und alkalische Phosphatase HR = 1.33; p = 0.019 Zu 2. Anzahl (%) Lungenembolien: A: 11 (2.3), B: 9 (1.9) Tiefe Beinvenen-Thrombosen: A: 22 (4.6), B: 24 (5.0) Keine sign. Unterschiede zw. Arm A und B Zu 3. Anzahl in % NW insgesamt A: 93.5, B: 93.3 ns Schwerwiegende NW: A: 35, B: 33, ns (febrile Neutropenie (A: 1, B:4.6), Pneumonie (A: 3.1,			keine Vergleichbarkeit von Arm A und B Hoher Dropout beim Follow-up A: 44%, B: 43%	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					B:2.9), Dehydrierung (A. 2.5, B: 2.7), Krankheits-Progression (A: 2.5, B:1.3), Dyspnö (A. 2.1, B: 1.1), Tiefe Beinvenen-Thrombose (A: 0.6, B: 2.5)) Gastrointestinale NW A: 79, B: 72 <u>Dosisveränderung</u> Insgesamt: A: 51, B: 65 wegen Docetaxeltoxizität: A: 31.1, B: 15.4 **Zusammenfassung der Autoren:** ASCENT treatment was associated with shorter survival than the control. This difference might be due to either weekly docetaxel dosing, which, in a prior study, showed a				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					trend toward inferior survival compared with an every-3-weeks regimen, or DN-101 therapy				
Scher (2011). In dieser Studie wurden Prostatakarzinompatienten untersucht, wobei die eine Hälfte Docetaxel und ein Vitamin-D-Analog (Arm A) und die andere Docetaxel und Prednison (Arm B) bekam. In Arm A lebten die Patienten bedeutsam kürzer als in Arm B. Hinsichtlich Ereignisse wie Lungenembolie oder Thrombose zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede. Positiv an dieser Studie ist die große Stichprobe aus verschiedenen Ländern. Negativ ist jedoch, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Docetaxel-Behandlung unterschieden und deswegen nicht abschließend geklärt werden kann, ob die verkürzte Überlebenszeit durch Vitamin D oder durch die anderen Unterschiede in der Behandlung hervorgerufen wurde.									
Shapiro (2016): Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS).	Monozentrisch, doppelt, randomisiert, Phase 3, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 116, Ausgewertet: N = 113, USA, 03.2012-05.2014	Mammakarzinom I – IIIA Weiblich Alter: Mittelwert (SD): 60.9 (8.8) CTX, RTX 600 IU Vitamin D3 4 Wochen lang vor Randomisierung	**Arm A:** N = 57 Vitamin D3 hochdosiert + Calcium Vitamin D3 4000IU + 1000 mg Calcium oral, täglich Dauer: 6 Monat **Arm B:** N = 56 Standardtherapie Vitamin D3 + Calcium	TO, T1: 3 Mon., T2: 6 Mon. **Primärer Endpunkt:** 1. Aromatasehemmer assoziierte muskuloskelettale Symptome (AIMSS), erhoben mit BCPT-MS und körperlichen Subskalen von	Zu 1. Keine sign. Gruppenunterschiede hinsichtlich der Veränderung der AIMSS-Erhebungen über 6 Monate Mittelwertveränderung T0/T3 (SD): BCPT-MS : N = 57, B: N = 55 A: -0.2 (0.7), B: -0.5 (0.9); p = 0.38 Schmerz WOMAC A: N = 39, B: N = 36 A: -1.2 (3.8), B: -0.6 (3.8); p = 0.40	Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich häufigsten NW (MS: 18%, gastrointestinal: 17%) nach CTCAE	Mitfinanziert durch National Cancer Institute and the National Institutes of Health Office of Dietary Supplements und the Park Nicollet Institute and Park Nicollet Foundation. Teilweise durch Clinical Pharmacology and the	**PRO:** Ethikvotum Hohe Compliance (<95%) Intention-to-treat Analyse, nur geringer Dropout (A: 5%, B: 3%) Veränderung Vitamin D-Spiegel untersucht; A sign. mehr Veränderung als B (gesamtes Vit. D: p < 0.0001; freies Vit. D: p < 0.0001) **CONTRA:**	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Breast cancer research and treatment. Ref.ID: 424			Vitamin D3 600IU + Calcium 1000mg täglich Dauer: 6 Monate	*Australian/Canadian osteoarthritis hand index version 3.1* (AUSCAN)/ *Western Ontario and McMaster osteoarthritis index version 3.1* (WOMAC), PROMIS (Endpunktmessung durch Selbstbericht des Pat.), AnHandgriffstärke) **Sekundäre Endpunkte:** 2. VitD3-Anastrozol/ Letrozol-Interaktion (Steady-State-Konzentration)	AUSCAN: N = 39, B: N = 37 A: -0.9 (3.3), B: -0.2 (3.3); p = 0.21 Steifheit WOMAC A: N = 39, B: N = 36 A -0.5 (1.7), B: -0.5 (2.0); p = 0.72 AUSCAN: N = 39, B: N = 37 A: -0.1 (0.9), B: -0.1 (1.0); p = 0.91 Körperliche Funktion: WOMAC A: N = 37, B: N = 35 A -4.0 (10.1), B -1.2 (11.2); p = 0.20 AUSCAN: N = 39, B: N = 38 A: -1.1 (4.7), B: -0.7 (3.8); p = 0.52 PROMIS: A: N = 57, B: N = 55 A: 0.6 (4.9), B: 1.7 (6.9); p = 0.39 Stärke des Handgriffs: A: N = 54 B: N = 53		National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) of the National Institutes of Health (NIH UL1TR000114) Laut Autoren keine CoI	Stichprobe zu klein gemäß Poweranalyse (< 58 pro Gruppe)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				3. Aromatasehemmer-Compliance 4. Wirkung auf Spiegel der Geschlechtshormone	A: 1.8 (10.6), B: 1.0 (7.6); p = 0.39 Zu 2. A: LRT, p = 0.1, B: p = 0.16 Korrelationen innerhalb der Gruppen: Keine sign. Korrelationen zw. freiem Vitamin D Spiegel mit jeweils BCPT-MS-Wert, Stärke des Handgriffs und Östradiol-Konzentration Zu 3. > 97% über alle Teilnehmer hinweg Zu 4. keine signifikanten Veränderungsunterschiede zw. den beiden Armen hinsichtlich der				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Östron- (p = 0.67), Östradiol- (p = 0.63), Testosteron- (p = 0.48), freies Testosteron- (p = 0.95) und SHBG- (p = 0.44) Entwicklung **Zusammenfassung der Autoren:** In summary, we found no significant changes in AIMSS measures between women who took 4000 IU D3 daily compared with 600 IU D3. However, we did not document any harm from vitamin D supplementation in this study; the high-dose vitamin D3 used in this study did not adversely affect reproductive hormone levels or the steady state				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					pharmacokinetics of anastrozole or letrozole. In both groups, serum 25(OH)D remained in the recommended range for bone health (C30 ng/mL) [68] and safety (\50 ng/mL)				
Shapiro (2016). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von hochdosiertem Vitamin D3 hinsichtlich mit Aromatasehemmer assoziierter muskulärer Symptome untersucht. Es fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen einer Gruppe, die hochdosiertes Vitamin D bekam und der Kontrollgruppe, die nur eine Vitamin-D-Standardtherapie erhielt. Positiv an dieser Studie ist die Berücksichtigung des Vitamin-D-Spiegels und die hohe Rate an Patientinnen, die die Medikation wie vorgegeben eingenommen haben.									
Walsh (2010): Use of alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 treatment to stimulate immune infiltration into head and neck	Monozentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 32, Ausgewertet: N = 32, Land: kA, Zeitraum: kA	Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ Präop 44% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 64.5; Range: 45-92	**Arm A:** N = 16 OP + Calcitriol $1,25(OH)_2D3$, oral, 4µg für 3 Tage, dann 4 Tage Pause Dauer: 3 Wochen (3 Zyklen) Postoperative Behandlung: Keine: 25%, CTX: 0%, RTX:	**Endpunkt:** 1. Zeit bis zum Wiederauftreten des Karzinoms	Zu 1. Median (Tagen) A: 620. B: 181; p = 0.048	Laut Angaben keine NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Kein Dropout **CONTRA:** Keine Verblindung, Kontrollgruppe bekommt nichts Keine Angabe zum Vitamin D Spiegel, mögliche Gruppenunterschiede Sehr kleine Stichprobe Schlechte Berichtqualität, z.B.	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
squamous cell carcinoma. *Human immunology.* Ref.ID: 425			31%, CTX/RTX: 44% **Arm B:** N = 16 OP Postoperative Behandlung: Keine: 25%, CTX: 6%, RTX: 38%, CTX/RTX: 31%					kaum Angaben zur Charakteristiken zur Baseline	

Walsh (2010). In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Hals-Kopf-Tumor Patienten hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls miteinander verglichen. Eine Gruppe bekam 3 Wochen vor der der Tumoroperation 3 Wochen lang Vitamin D und die andere Gruppe bekam nichts. Bei der Vitamin-D-Gruppe dauerte es bedeutsam länger bis zum Fortschreiten der Krankheit. Da nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht wurde (16 Patienten pro Gruppe), liefert diese Studie nur erste Hinweise auf die Wirksamkeit von Vitamin D vor einer Operation

2.4.12. Vitamin E

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Afonseca (2013). Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized clinical trial. *Sao Paulo Medical Journal.* Ref.ID: 458	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, Phase 2, 2 Arme Eingeschlossen: N = 38, Ausgewertet: N = 34, Brasilien, 10.09-11.10	Kolorektales Karzinom, Magenkarzinom Stadium: kA 47.1% weiblich Alter: Mittelwert = 56.5; Range: 29-76 CTX: Oxaliplatin-basiertes Regime	**Arm A:** N = 18 CTX + Vitamin E Tag 0 CTX: 400mg täglich Dauer: bis CTX-Ende **Arm B**: N = 16 CTX + Placebo	**Prim. Endpunkte** 1.Peripheren Neuropathie (nach CTCAE 2. Toxizität	Zu 1. Anzahl Grad 1-2 in % A: 83, B: 68; p = 0.45 Zeitpunkt Beginn der Symptome (nur Grafik): p = 0.66 Zu 2. Anzahl (%) Diarrhö: A: 10 (55.6) (Grad 1: N = 5, Grad 2: N = 5); B: 4 (18.8) (Grad 1: N = 3, Grad 3: N = 1); p = 0.06 Keine Unterschiede hinsichtlich Übelkeit (p = 0.36), Erbrechen (p = 0.38), Mukositis (p = 0.38), Fatigue (p = 0.20), Kopfschmerzen (p = 0.45), Schwindel (p = 54), Blutung (p = 0.90)	Keine Angaben zu mit Vitamin E assoziierten NW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum Intention-to-treat **CONTRA:** Kleine Stichprobe Verblindung vor der Datenanalyse aufgehoben Insgesamt 11% Dropout, Gruppenverteilung unklar Keine Angabe zur Compliance Schlechte Berichtsqualität (nur sehr knapper Methoden- und Ergebnisteil, keine Angaben zur Verabreichung Vitamin E und wann Endpunkte erhoben, Zahlen können	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessen konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: "Based on the results from this study, we cannot recommend the use of vitamin E to prevent peripheral neuropathy in patients who are scheduled to receive oxaliplatin."			teilweise nur Grafik entnommen werden)	
Afonseca (2013). In dieser Studie wurde bei Darm- und Magenkrebspatienten die Wirksamkeit von Vitamin E 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.). Sowohl hinsichtlich peripherer Neuropathie, als auch hinsichtlich der allgemeinen Nebenwirkungen fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Gruppe die Vitamin E erhielt und der Placebo-Gruppe. Man kann jedoch kritisieren, dass nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht wurde und dass durch die schlechte Berichtqualität wichtige Informationen fehlen (z.B. konnten man teilweise die Ergebnisse nur aus einer Grafik ablesen).									
Argyriou (2006a): A randomized controlled trial evaluating the efficacy and	Monozentrisch offen mit blinder Auswertung randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 35, Ausgewertet: N = 35 (ITT) und	Verschiedene Karzinomarten (nicht-myeloisch und ohne periphere Neuropathie/ andere system. Erkrankungen assoziiert mit Nervverletzung in Vergangenheit)	**Arm A:** N = 14 CTX + Vitamin E, dl-Alpha-Tocopherol, oral, 300mg, 2x täglich, Dauer: während CTX bis 3 Monate danach **Arm B:**	T0: Baseline, T1 bzw. T2: nach 3. bzw. 6. CTX-Zyklus, T3: 3 Mon. post-CTX **Prim. Endpunkt** 1. CTX induzierte	Zu 1. Anzahl mit CIPN ITT: A: 5/16 (31.25%); B: 13/19 (68.4%); p = 0.03 EFF: A: 3/14 (21.4%, leicht: N = 1, moderat: N = 2); B: 11/16 (68.5%, leicht: N = 4, moderat: N = 4, schwer: N = 3);	Laut Angabe keine NW Vergleich Anzahl NW p = 0.88 (v.a. Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall), keine mit	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum **CONTRA:** Fehlende Verblindung der Untersucher/Patienten Moderater Dropout (A:13%, B: 16%) Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
safety of vitamin E supplementation for pretection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* Ref.ID: 504	N = 30 (EFF = alle Pat., die Studie beendet) Land: kA, Zeitraum: kA	Alle Stadien 31.4% weiblich, Alter Mittelwert (SD): 56.7 (13.7) CTX: Cisplatin basiertes Regime	N = 16 CTX	periphere Neuropathie (CIPN) (Neurological Symptom Score (NSS); Neurological Disability Score (NDS); neurophysiolog.; elektrophysiolog. Messungen: zusammengefasst in PN-Score mit Abstufungen mild (1-11), moderat (12-23) und schwer (>24)) **Sekund. Endpunkte** 2. Toxizität Vitamin E	p = 0.026; RR = 2.51 (95% KI: 1.16,5.47) CIPN-Score. Mittelwert (SD): ITT: nicht berichtet EFF: A: 4.99 (1.33); B: 10.47 (10.62); p = 0.023 Neurolog. Daten (Anzahl Pat.) A: v.a. Taubheit/ Parästhesien begrenzt auf Finger/Zehen (N = 1), stocking-and-glove distribution (N = 2), Knöchel Hyporelexie (N = 2) B: v.a. Taubheit/ Parästhesien begrenzt auf Finger/Zehen (N = 4), bzw. ausgeweitet auf Knie/Ellenbogen (N = 3), Stocking-and-Glove Distribution (N = 4) Neurophysiolog. Daten	Vitamin E assoziiert NW, kein Todesfall durch Vitamin E		Getrennte Intention-to-treat- (ITT)- und alle die die Studie beendet (EEF)-Analyse, aber bei den meisten Endpunkten nur EFF Schlechte Berichtqualität (z.B. teilweise fehlende Angaben zur ITT-Population, keine Angaben zum Krebsstadium, keine Angaben, über die Entwicklung der CIPN im Laufe der Studie)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				3. Funktionale Fähigkeiten (erhoben mit Hughes' Functional Grading Scale (FGS))	Jeweils sign. Unterschied bzgl. Amplitude sensor. Aktionspotential: N. ulnaris (p = 0.021), peroneus superficialis (p = 0.017); suralis (p = 0.046) Ansonsten keine sign. Unterschiede Zu 2. s. Spalte NW Zu 3. Anzahl Pat. ITT: nicht berichtet EFF: A: Grad 0: 13/14; Grad 1: 1/14; B: Grad 0: 8/16; Grad 1: 5/16, Grad 2: 2/16; Grad 4: 1/16 **Zusammenfassungder Autoren:** "The current study confirmed our initial results on the beneficial effect of				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					vitamin E for prophylaxis against CIPN, documenting that vitamin E supplementation significantly protects peripheral nerves from the toxic effect of DDPbased chemotherapy, concomitantly showing a good safety profile."				
Argyriou (2006a). In dieser Studie wurde bei verschiedenen Krebspatienten die Wirksamkeit von Vitamin E hinsichtlich der Prävention peripherer Neuropathie (eine häufige mit Chemotherapie assoziierte Nebenwirkung) während der Chemotherapie untersucht. In der Gruppe von Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie zweimal täglich Vitamin E einnahmen tauchen bedeutsam weniger Fälle von peripherer Polyneuropathie als in der Kontrollgruppe auf, die lediglich Chemotherapie erhielten. Zudem war die periphere Polyneuropathie laut Autoren der Studie in der Vitamin E-Gruppe im Durchschnitt weniger schwer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Kritikpunkte dieser Studie sind die kleine Stichprobe, die fehlende Verblindung und weitere mögliche Verzerrungen der Studie wegen der schlechten Berichtqualität nicht ausgeschlossen werden können.									
Argyriou (2006b). Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral neuropathy: A	Monozentrisch offen mit blinder Auswertung randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 37, Ausgewertet: N	Verschiedene Karzinomarten (nicht-myeloisch und ohne periphere Neuropathie/ andere system. Erkrankungen assoziiert mit	**Arm A:** N = 18 (ITT); N = 16 (EFF) CTX + Vitamin E, synth. DL-α-Tocopherylacetat, oral, 300mg, 2x täglich, Dauer: während CTX bis 3 Monate danach	T0: Baseline, T1 bzw. T2: nach 3. bzw. 6. CTX-Zyklus, T3: 3 Mon. post-CTX **Prim. Endpunkt**	Zu 1. Anzahl mit PIPN ITT: A: 5/18 (27.8%); B: 13/19 (68.4%); p = 0.032 EFF: A: 3/16 (18.7%); 10/16 (62.5%); p = 0.03; RR = 0.3 (95% KI: 0.1, 0.9)	Laut Angabe keine NW Anzahl NW (ITT): A: 16/18 (88.8%); B: 18/19 (94.7%); p = 0.96 (v.a.	Keine Angaben zu COI	**PRO:** Ethikvotum **CONTRA:** Fehlende Verblindung der Untersucher/Patienten Moderater Dropout (A:11%, B: 16%)	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Phase 2 Trial of Vitamin E Supplementation. *Journal of Pain and Symptom Management.* Ref.ID: 503	= 37 (ITT) und N = 32 (EFF = alle Pat., die Studie beendet) Land: kA, Zeitraum: kA	Nervverletzung in Vergangenheit) Alle Stadien 62.2% weiblich, Alter: Mittelwert (SD) = 57.0 (9.9) (ITT) CTX: Paclitaxel basiertes Regime	**Arm B:** N = 19 (ITT); N = 16 (EFF) CTX	1. CTX induzierte periphere Neuropathie (CIPN) (Neurological Symptom Score (NSS); Neurological Disability Score (NDS); neurophysiolog.; elektrophysiolog. Messungen: zusammengefasst in PN-Score mit Abstufungen mild (1-11), moderat (12-23) und schwer (>24)) **Sekund. Endpunkte**	PIPN-Score. Mittelwert (SD): ITT: nicht berichtet EFF: A: 2.25 (5.1) (Range: 0-15), B: 11 (11.63; Range: 0-32); p = 0.01 Neurolog. Daten (Anzahl Pat.) A: v.a. Taubheit/ Parästhesien begrenzt auf Finger/Zehen (N = 1), Stocking-and-Glove Distribution (N = 2), Knöchel Hyporeflexie (N = 2) B: v.a. Taubheit/ Parästhesien begrenzt auf Finger/Zehen (N = 3), bzw. ausgeweitet auf Knie/Ellenbogen (N = 3), Stocking-and-Glove Distribution (N = 4) Neurophysiolog. Daten	Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall, keine NW mit Vitamin E assoziiert, kein Todesfall durch Vitamin E verursacht		Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse Getrennte Intention-to-treat- (ITT)- und alle die die Studie beendet (EEF)-Analyse, aber bei den meisten Endpunkten nur EFF Schlechte Berichtqualität (z.B. teilweise fehlende Angaben zur ITT-Population, keine Angaben zum Krebsstadium, keine Angaben, über die Entwicklung der PIPN im Laufe der Studie)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				2. Toxizität Vitamin E 3. Funktionale Fähigkeiten (erhoben mit Hughes' Functional Grading Scale (FGS))	Jeweils sign. Unterschied bzgl. Amplitude sensor. Aktionspotential: N. ulnaris (p = 0.014), peroneus superfic. (p = 0.003); N. suralis (p = 0.008) Ansonsten keine sign. Unterschiede Zu 2. s. Spalte NW Zu 3. Anzahl Pat. ITT: nicht berichtet EFF: A: Grad 0: 13/16; Grad 1: 2/16, Grad 2: 1/16; B: Grad 0: 6/16; Grad 1: 5/16, Grad 2: 4/16; Grad 4: 1/16 **Zusammenfassungder Autoren:** "The current Phase II study confirmed our initial results on the potential beneficial				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					effect of vitamin E for prophylaxis against CIPN."				
Argyriou (2006b). In dieser Studie wurde bei verschiedenen Krebspatienten die Wirksamkeit von Vitamin E hinsichtlich der Prävention peripherer Neuropathie (eine häufige mit Chemotherapie assoziierte Nebenwirkung) während der Chemotherapie untersucht. In der Gruppe von Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie zweimal täglich Vitamin E einnahmen tauchen bedeutsam weniger Fälle von peripherer Polyneuropathie auf, als in der Kontrollgruppe, die lediglich Chemotherapie erhielten. Zudem war die periphere Polyneuropathie laut Autoren der Studie in der Vitamin E-Gruppe im Durchschnitt weniger schwer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Kritikpunkte dieser Studie waren die kleine Stichprobe, die fehlende Verblindung und weitere mögliche Verzerrungen der Studie wegen der schlechten Berichtqualität nicht ausgeschlossen werden können.									
Azizi (2015). Efficacy of Topical and Systemic Vitamin E in Preventing Chemotherapy-induced Oral Mucositis. *Reports of Radiother*	Monozentrisch einfach verblindet (Untersucher) randomisiert 3 Arme Eingeschlossen: N = 76, Ausgewertet: N = 76 (nach 4. Zyklus: N = 39) Land: kA, Zeitraum: kA	Hämatologische Krebserkrankungen: Leukämie, maligne Lymphome 46% weiblich, Alter Mittelwert (SD) = 30.72 (8.41) CTX	**Arm A:** N = 26 CTX + Vitamin E Paste topisch, 1g 2x täglich, Tag -2 CTX bis 20 Tage nach Ende des CTX Zyklus, Dauer: 4 CTX Zyklen **Arm B:** N = 24 CTX + Vitamin E, oral, 200mg, 2x täglich, Rest: s.o.	**Primäre Endpunkte** 1. Orale Mukositis (Grad 1-5 basierend auf *WHO oral mucositis Grading Scale)* 2. Schmerz (VAS + Kruskal-Wallis test)	Zu 1. jeweils Anzahl in % mit Grad 3-4 <u>Nach 1. Zyklus</u> A: 7.6, B: 8.3, C: 7.6; p = ns <u>Nach 2. Zyklus</u> A: 11.5, B: 12.5, C: 15.3; p = ns <u>Nach 3. Zyklus</u> A: 21.7, B: 33.3, C: 31.8; p = 0.01 <u>Nach 4. Zyklus</u> A: 26.3, B: 43.7, C: 42.8; p = 0.01	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Verblindung der Untersucher **CONTRA:** Unklare Randomisierung Keine Verblindung der Patienten Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse Sehr hoher Dropout (nach vierten CTX-Zyklus: A: 27%, B: 33%, C: 46%) Keine Angaben zur Compliance	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
apy and Oncology. Ref.ID: 750			**Arm C:** N = 26 CTX + Placebopaste		Zu 2. Mittelwert Nach 1. Zyklus A: 1.2, B: 1.3, C: 1; p = ns Nach 2. Zyklus A: 2, B: 1.9, C: 2.2; p = ns 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 **Zusammenfassungder Autoren:** "Topical vitamin E could be beneficial in reducing the severity of oral mucositis, but no therapeutic gain would be achieved by using systemic vitamin E in this regard."			Multiples Testen, keine Modelle über die Zeit Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zu Krebsarten, -stadien; keine SD oder 95% KI, keine Baselinewerte der untersuchten Variablen)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessen konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Azizi (2015). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit Vitamin E zur Prävention von oraler Mukositis (d.h. eine Entzündung der Mundschleimhaut, eine häufige Nebenwirkung von Chemotherapie) bei Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen wie Leukämie und Lymphom untersucht. Die Patienten wurden in drei verschiedene Arme aufgeteilt, von denen ein Arm zweimal täglich den Mund mit einer Vitamin-E Paste bestrich (Arm A), ein Arm zweimal täglich eine Vitamin E-Tablette einnahm (Arm B) und der Kontrollarm eine Placebopaste erhielt (Arm C). Während sich in nach dem ersten und zweiten Chemotherapie-Zyklus keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit schwerwiegender Mukositis zeigte, waren es nach dem dritten und vierten Zyklus im Arm A bedeutsam weniger Patienten als in den anderen beiden Armen. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auf bei der Selbsteinschätzung der Schmerzen der Patienten. Auch hier berichteten die Patienten in den ersten beiden Zyklen über vergleichbare Schmerzen und in den anderen beiden Zyklen wurden die Schmerzen in Arm A geringer als in den anderen beiden Armen empfunden. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Unter anderem wurde nur eine sehr kleine Stichprobe mit einer hohen Ausfallrate im Laufe der Studie untersucht. Zudem fehlen in dieser Studie zahlreiche Angaben, wie zum Beispiel die Werte der untersuchten Variablen zu Beginn der Studie und weitere wichtige demographische Variablen.									
Bairati (2005a). A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *Journal of*	Multizentrisch doppelt randomisiert 2 Arme **Anmerkung:** Zu Studien-beginn war Intervention Kombination aus Vit. E und Betacarotin, aber 1996 wurde die Betacarotin-Intervention wegen	Kopf-Hals-Karzinom (Erstdiagnose) Stadium: I-II 21% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 63.54 (9.51) (Patientencharakteristiken beziehen sich auf Gesamtstichprobe) RTX	**Arm A:** N = 194 RTX + Vitamin E 400 IU Vitamin E (dl-α-Tocopherol) Beginn: Tag 1 RTX Dauer: Bis 3 Jahre nach RTX **Arm B:** N = 190 RTX + Placebo	T0: vor RTX, T1: während RTX, T2: direkt post-RTX; T3: 1 Monat post-RTX, ab T4: 3 Jahre lang alle 6 Mon., dann 1x Jahr **Primärer Endpunkt:** Bairati (2005a): 1. Inzidenz Zweittumore (Median	Zu 1. **Bairati (2005a)** Anzahl Zweittumore <u>Bis 3.5 Jahre nach Randomisierung</u> A: 38/194, B: 14/190; HR = 2.88 (95% KI: 1.56, 5.31), sign. <u>Ab 3.5 Jahre</u> A: 6/105, B: 17/129; HR = 0.41 (95% KI: 0.16, 1.03) Zu 2. **Bairati (2005b)** Anzahl NW: OR (95% KI) T1: 0.92 (0.62, 1.38),	Anzahl in % mit NW: Arm A: 6% Arm B: 8% bei Erläuterungen der Nebenwirkungen unklar ob durch Vitamin E oder Beta-Carotin ausgelöst	Finanziell unterstützt durch National Cancer Institute (mit Geldern der Canadian Cancer Society) Bairati: Empfängerin eines *Senior Scientist Award* der *Fonds de Recherche*	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Hohe Compliance, Angaben zur Entwicklung des Vitamin E-Spiegel Intention-to-treat-Analyse **CONTRA:** Änderung des Studienprotokolls im Laufe der Studie kA zu den zu Charakteristiken für die Stichprobe Vit. E allein vs. Placebo	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
the National Cancer Institute. Ref.ID: 510 **Bairati (2005b). Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients.** *Journal of clinical oncology.*	Hinweise auf schädliche Wirkung abgebrochen; hier nur Angaben/ Ergebnisse zum Vergleich zw. Vit. E (alleine) vs. Placebo, Rest s. Evidenztabellen Vitaminkombinationen Eingeschlossen: N = 384 (insg. 540), Ausgewertet: N = 384 (insg. 540), Kanada, 10.94-06.00			Follow-up: 52 Mon.) **Sekundäre Endpunkte:** Bairati (2005b): 2. Toxizität RTX (erhoben mit RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria): T1-T3 3. QoL (erhoben mit EORTC QLQ-C30 + Kopf-Hals-Karzinom spezifischer QoL-Fragebogen von Browman et al (1993) - Head and Neck	T2: 1.06 (0.70, 1.60) T3: 1.17 (0.78, 1.74) Getrennt nach Lage des Tumors: Larynx, Haut, Mukosa, Pharynx und Ösophagus: keine sign. Unterschiede Zu 3. **Bairati (2005b)** kA zum Vergleich zw. Vit. E alleine und Placebo Zu 4. **Bairati (2005a)** Anzahl Ereignisse (Rezidiv, Zweittumore) <u>Bis 3.5 Jahre nach Randomisierung</u> A: 73/194, B: 42/190; HR = 1.86 (95% KI: 1.27, 2.72), sign. <u>Ab 3.5 Jahre</u> A: 10/89, B: 18/119; HR = 0.71 (95% KI: 0.33, 1.53)		*en Santé du Québec* Laut Angabe keine CoI	Schlechte Berichtqualität, teilweise bei Ergebnissen widersprechende Angaben in den einzelnen Publikationen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 509 **Bairati (2006). Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients.** *International journal of cancer*. Ref.ID: 511				Radiotherapy Questionnaire (HNQR)): T0, T2, T3 4. DFS 5. OS (Bairati 2006): Median Follow-up: Arm A: 6.4 Jahre, Arm B: 6.6 Jahre	Rezidiv initialer Tumor (Follow-up-Periode insg.): HR = 1.44 (95% KI: 0.91, 2.26) **Bairati (2005b)** Lokalrezidiv initialer Tumor: HR = 1.29 (95% KI: 0.89, 2.08) Zu 5. **Bairati (2006)** Anzahl Todesfälle insgesamt A: 65/194, B: 47/190; HR = 1.43 (95% KI: 0.98, 2.07) **Zusammenfassung der Autoren:** Bairati 2005a: “α - Tocopherol supplementation produced unexpected adverse effects on the occurrence of second primary cancers and on cancer-free survival.”				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Bairati 2005b: "Supplementation with high doses of α-tocopherol and β-carotene during radiation therapy could reduce the severity of treatment adverse effects. However, this trial suggests that use of high doses of antioxidants as adjuvant therapy might compromise radiation treatment efficacy." Bairati 2006: "Our results concur with previous reports to suggest that high-dose vitamin E could be harmful."				

Bairati (2005a, 2005b, 2006). In dieser Studie, die insgesamt aus drei verschiedenen Publikationen besteht, wurde primär die Wirksamkeit von Vitamin E hinsichtlich der Prävention von zweiten Primärtumoren bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor untersucht. Ursprünglich war zu Beginn der Studie geplant, eine Kombination aus Betacarotin und Vitamin E zu untersuchen, aber die Betacarotin-Intervention wurde im Laufe der Studie wegen Hinweisen auf eine schädliche Wirkung abgebrochen. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich nur auf die 384 Patienten (von insgesamt 540 Patienten), die entweder Vitamin E alleine oder stattdessen ein Placebo eingenommen haben. Sowohl in den ersten

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
dreieinhalb Jahren nach der Randomisierung, als auch im Zeitraum danach wurden im Vitamin E-Arm bedeutsam mehr zweite Primärtumore festgestellt als in der Placebogruppe. Sekundäre Endpunkte dieser Studie waren die durch die Radiotherapie bedingten Nebenwirkungen, die Dauer des krankheitsfreien Intervalls und das Gesamtüberleben. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede. Während innerhalb der ersten dreieinhalb Jahre nach der Randomisierung im Vitamin E-Arm bedeutsam mehr Rezidive und zweite Primärtumore als im Placeboarm festgestellt wurden, waren es in den Jahren danach weniger Fälle im Vitamin E-Arm. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens berichteten die Autoren im Vitamin E-Arm mehr Todesfälle als im Placeboarm. Positiv an dieser Studie war die doppelte Verblindung und dass die meisten Patienten die Medikation so eingenommen haben, wie in der Studie vorgegeben. Negativ war jedoch, dass aufgrund des Fehlens einiger Charakteristika der Gruppe Vitamin E und Placebo-Patienten nicht von einer vollständigen Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden kann. Außerdem können wegen der schlechten Berichtqualität weitere Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.									
Barton (1998). Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of clinical Oncology*. Ref.ID: 451	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme mit Crossover Eingeschlossen: N = 125, Ausgewertet: N = 104, Land: kA, 08.95-02.96	Mammakarzinom Stadium: kA weiblich Alter: 18-49: 34.4%; ≥50: 65.6%	**Arm A:** N = 54 Vitamin E Succinat 800 IU, täglich (2x 400 IU) Dauer: 4 Wochen **Arm B:** N = 50 Placebo <u>Crossover nach 4 Wochen:</u> Arm A: 4 Wochen Placebo Arm B: 4 Wochen Vitamin E	**Endpunkte:** 1. Hitzewallungen T0: Woche -1 Vitamin E (1 Woche lang gemessen); T1: nach 4 Wochen; T2: nach 8 Wochen 2. Toxizität Vitamin E	Zu 1. Abnahme T1-T0 in %: Häufigkeit Hitzewallungen pro Tag: A: 25%, B: 22%; p = 0.90 Korrelation mit Baselinewert: r = 0.12; p = 0.21 Täglicher Hitzewallungen-Score (Häufigkeit mit durchschnittlicher Schwere): A: 28%, B: 20%; p = 0.68	Laut Angabe keine NW (keine sign. Unterschiede bezüglich Kopfschmerzen, Übelkeit, Fatigue und sonstiger Symptome zw. Placebo und Vitamin E [jeweils p > 0.05])	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Große Stichprobe gemäß Poweranalyse Doppelte Verblindung **CONTRA:** Dropout: 21/125 (17%): 5 Vitamin E/Placebo nicht genommen und 16 Studienabbrecher (A: 9, B: 7) Keine Angaben zur Compliance Schlechte Berichtqualität (zum Beispiel teilweise fehlen Ergebnisse)	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Korrelation mit Baselinewert: r = 0.13; p = 0.18 Crossover: Abnahme T2-T1 in %: Häufigkeit Hitzewallungen pro Tag: A: 0.04%, B: 17%; p = 0.32 Täglicher Hitzewallungen-Score: A: 0.03%, B: 25%; p = 0.24 Intraind. Analyse: sign. Unterschied hinsichtlich Häufigkeit und Hitzewallung-Score zw. Placebo und Vit. E (jeweils p ≤ 0.05), ca. 1 Hitzewallung weniger Unterschiede Häufigkeit zw. Placebo und Vitamin E je Woche:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm A (zuerst Vit E. dann Placebo): Woche 1 vs.5: p = 0.01; Woche 2-4 vs. Woche 6-9: p < 0.05 Arm B (zuerst Placebo, dann Vitamin E): Woche 1 vs. 5: p = 0.001; Woche 2 vs. 6: p = 0.0004; Woche 3 vs. 7: 0.003; Woche 4 vs. 8: p = 0.07 Beim Hitzewallung-Score analoge Ergebnisse → spricht für Placeboeffekt Frage nach Präferenz der Pat. beider Arme: Vit. E: 32%, Placebo: 29%, keine Präferenz: 38%. Zu 2. s. Spalte NW				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: "Although this trial was able to show a statistically significant hot flash reduction with vitamin E compared to a placebo, the clinical magnitude of this reduction was marginal."				

Barton (1998). In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Brustkrebspatientinnen untersucht, von denen die eine Hälfte zuerst vier Wochen lang täglich Vitamin E erhielt und anschließend vier Wochen lang ein Placebo und die andere Hälfte genau anders herum erst ein Placebo und dann Vitamin E erhielt. Sowohl innerhalb der ersten vier Wochen, als auch innerhalb der zweiten vier Wochen zeigten sich keine bedeutsamen Gruppenunterschiede zwischen den beiden Studienarmen. 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 in der Vitamin E Bedingung jeweils ungefähr um eine Hitzewallung pro Tag stärker als in der Placebo-Bedingung. 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 Berichtqualität nicht ausgeschlossen werden.

Delanian (2003). Randomized, placebo-controlled trial of	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 4 Arme	Mammakarzinom und RTX-induzierte Fibrose mind. 6 Mon. post-RTX	**Arm A:** N = 6 Pentoxifyllin (PTX) und Vitamin E oral	T0: vor Randomisierung, T1: nach 3 Mon., T2:	Jeweils Reduktion in % (SD) Zu 1. A: 60.2 (10.7), B: 39.1 (37.4), C: 40.0 (32.0); D: 42.6 (17.4)	Unwohlsein (u.a. Hitzewallungen, Übelkeit, Asthenie, Kopfschmerzen,	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *Journal of clinical Oncology*. Ref.ID: 460	Eingeschlossen: N = 24, Ausgewertet: N = 22, Frankreich, 12.98-04.00	weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 57 (8)	800 mg täglich PTX (2x 400 mg) + 1000 U täglich Vitamin E (2x 500 U) Beginn: +7 (± 4) Jahre RTX Dauer: 6 Monate **Arm B:** N = 6 Pentoxyllin und Placebo Dosierung etc. s.o. **Arm C:** N = 6 Vitamin E und Placebo Dosierung etc. s.o. **Arm D:** N = 6 Placebos	nach 6 Mon **Primärer Endpunkt:** 1. Oberflächenreduktion der Fibrose: T2 **Sekundäre Endpunkte:** 2. Oberflächenreduktion der Fibrose: T1 3. Volumenreduktion der Fibrose: T1 und T2 4. Subjective Objective	ANOVA: ns, Trend einer sign. Interaktion mit Vitamin E Zu 2. A: 34.7 (20.6), B: 18.9 (18.3), C: 25.8 (21.8), D: 29.2 (10.3) Zu 3. T1: A: 45.1 (22.4), B: 18.9 (18.3), C: 34.8 (23.8), D: 36.2 (13.5) T2: A: 73.0 (7.2), B: 48.6 (35.9), C: 52.8 (29.4), D: 50.8 (23.9) Zu 4. T1: A: 20.2 (10.6), B: 10.5 (11.5), C: 15.2 (16.1), D: 24.7 (13.1) T2: A: 39.1 (12.1), B: 32.4 (20.8), C 37.1 (15.5), D: 32.9 (18.5) Zu 5. Individuelle Oberflächenreduktion in % pro Monat:	Schwindel): 45% aller Pat. (Anzahl mit NW je Arm: A: 2/5; B: 4/5, C: 0/6, D: 4/6), keine sign. Unterschiede Kein Dropout wegen NW		Geringer Dropout (A: N = 1, B: N = 1, C/D: 0) **CONTRA:** Sehr kleine Stichprobe (jedoch ausreichend gemäß Poweranalyse) Gruppenunterschied zu T0 nicht ausgeschlossen, Arm D tendenziell geringere Werte z.B. hinsichtlich Oberfläche und Volumen (zwar nicht sign., aber das könnte an der kleinen Stichprobe liegen) Keine Angaben zur Compliance Keine Angaben, ob Voraussetzungen für ANONVA erfüllt (bei so kleiner Stichprobe) Schlechte Berichtqualität (u.a. keine Angaben zu paarweisen Gruppenvergleichen)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Medical management and Analytic evaluation of injury (SOMA)-Score: T1und T2	A: 10.1 (1.6), B: 6.5 (6.2), C: 6.7 (0.3), D: 7.1 (2.9) Individuelle Volumenreduktion in % pro Monat: A: 12.8 (2.0), B: 8.1 (6.0), C: 8.8 (4.9), D: 8.5 (4.0)				
				5. Ind. Entwicklung der Fibrose	**Zusammenfassung der Autoren:** "Six months' treatment of combined PTX/Vit E can significantly reduce superficial RIF. Synergism between PTX and Vit E is likely, as treatment with each drug alone is ineffective, but these results require confirmation in larger series"				

Delanian (2003). Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von unter anderem Vitamin E, Radiotherapie assoziierte Fibrose (d.h. krankhafte Vermehrung des Bindegewebes in menschlichen und tierischen Geweben und Organen) bei Brustkrebspatientinnen zu lindern. In einem Zeitraum von sechs Monaten wurden vier verschiedenen Studienarme untersucht, von denen ein Arm zusätzlich zur Radiotherapie eine Kombination aus Vitamin E und Pentoxifyllin, ein Arm Pentoxifyllin und ein Placebo, ein Arm nur Vitamin E und ein Placebo und der Kontrollarm stattdessen zwei Placebos erhielt. Da, sowohl bezüglich der Oberflächenreduktion, als auch der Volumenreduktion der Fibrose der Vitamin

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
E/Placebo-Arm vergleichbare Werte wie der Kontrollarm und ungünstigere Werte wie die Kombination aus Vitamin E und Pentoxifyllin zeigte, kann geschlussfolgert werden, dass Vitamin E allein keinen Effekt auf die Radiotherapie assoziierte Fibrose hat. 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 Berichtqualität nicht ausgeschlossen werden (z.B. keine Angaben zu paarweisen Gruppenvergleichen).									
Fallahi (2013). Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer? *Nuclear medicine communications.* Ref.ID: 467	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 36, Ausgewertet: N = 36, Iran?, 06.06-02.07	Schilddrüsenkarzinom postop 77.8% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 31.1 (8.4); Range: 17-48 Radiojodtherapie (RJT)	**Arm A:** N = 19 RJT + Vitamin E oral, 800 IU/Tag Beginn: Woche -1 RJT Dauer: 5 Wochen **Arm B:** N = 17 RJT + Placebo	**Endpunkt:** 1. Szintigrafischer Parameter der Speicheldrüse (EE: excretion fraction; FUR: first-minute uptake ratio; MSP: maximum secretion percentage; MUR: maximum uptake ratio: vor RJT (T0) und 6 Monate nach RJT (T1)	Zu 1. jeweils Mittelwert (SD; Range) <u>Veränderung Arm A:</u> Keine sign. Unterschiede zw. T0 und T1 <u>Veränderung Arm B: Glandula submandibularis re:</u> MSP: T0: 28.73 (14.59; 0.4–67.11) T1: 24.53±10.91 (4.46–45.05); p = 0.039 EF: T0: 47.73 (16.65; 7.60–81.50); T1: 43.02 (16.69; 15.18-–76.32); p = 0.015 <u>Glandula parotis li:</u> EF: T0: 58.14 (7.85; 44–73.67), T1: 51.99 (21.12; 4.23–76.82); p = 0.035	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI Finanziert durch Tehran University of Medical Sciences grant no. 4645	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung **CONTRA:** Kleine Stichprobe Keine Angaben zum Dropout Keine Angaben zur Compliance Keine Kontrolle des multiplen Testens	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Ansonsten: ns Vergleich A vs. B: Mittelwert (SD; Range): T0-T1 Glandula parotis re: FUR: A: 0.39 (0.97; -2.88- 0.97); B: 0.09 (0.47; -0.84- 1.06); p = 0.04, ansonsten ns. Glandula submandibularis re: keine sign. Unterschiede Glandula parotis li: EF: A: 0.43 (9.48; -15.16-23.57); B: 11.15 (22.49; -13.7- 60.9); p = 0.04, ansonsten keine sign. Unterschiede Glandula Submandibularis li: keine sign. Unterschiede Anzahl Glandula parotis mit mehr als				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					15% Abnahme hinsichtlich EF: A: 3/38 (7.9%), B: 9/34 (26.5%); p = 0.035 **Zusammenfassung der Autoren:** "Our study demonstrated a significant benefit from vitamin E consumption for the protection of salivary glands against radiation-induced dysfunctions during single-dose 131I therapy among patients with differentiated thyroid cancer."				

Fallahi (2013). In dieser Studie werden zwei verschiedene Gruppen mit Schilddrüsenkrebs untersucht, von denen eine Hälfte zusätzlich zur Radiojodtherapie fünf Wochen lang Vitamin E einnehmen und die andere Hälfte stattdessen zur Radiojodtherapie nur ein Placebo bekam. Das Ziel dieser Studie war es, den schützenden Effekt von Vitamin E auf die strahlentherapieinduzierte Funktionseinschränkungen der Speicheldrüsen (Ohr- und Unterkieferspeicheldrüse) zu untersuchen. Sowohl im Vitamin E- als auch im Kontrollarm zeigte sich so gut wie keine Verschlechterung im Vergleich vor und nach der Radiojodtherapie. Analog dazu fanden die Autoren bis auf zwei Ausnahmen bei den rechten und linken Ohrspeicheldrüsen keine bedeutsamen Gruppenunterschiede in der Veränderung der Funktionsfähigkeit der Speicheldrüsen. Kritikpunkte an dieser Studie sind die kleine Stichprobengröße und dass sehr viele Einzeltests durchgeführt wurden, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass fälschlicherweise statistische Unterschiede festgestellt werden.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ferreira (2004). Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: A double-blind randomized trial. *Head and Neck.* Ref.ID: 468	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 54, Ausgewertet: N = 54, Brasilien, 12.1997-12.1999	Mundhöhlenkarzinom, Oropharnixkarzinom III und IV Postop 11.1% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 55.4 (12.5) RTX	**Arm A:** N = 28 RTX + Vitamin E oral 400mg 2xtäglich (direkt vor RTX und 8-12 Stunden danach) Beginn: Tag 0 RTX; Dauer: gesamte RTX **Arm B:** N = 26 RTX + Placebo 500mg	**Primärer Endpunkt:** 1. Orale Mukositis: Tag 0 RTX, dann wöchentlich) **Sekundäre Endpunkte:** 2. Dauer der Mukositis 3. Gewichtsverlust 4. OS (innerhalb 2 Jahren) 5. Toxizität	Median Follow-Up in Monaten: 12 (Range: 2-24) Zu 1. Anzahl an Mukositis-Ereignissen: A sign. weniger als A: 36 (21.6%), B: 54 (33.5%); RR = 0.643; 95% KI: 0.42,0.98; p = 0.038 Anzahl Pat. mit Schmerzen/ Esseinschränkungen Grad 2-3: A: 3 (10.7%); B:14 (53.8%); p = 0.0001 Zu 2. Median in Wochen: A: 1 (Range: 0-5), B: 2 (Range: 0-5); p = 0.102 Zu 3. Gewichtsunterschied in kg (Mittelwert Baseline - Mittelwert	Keine Angaben zu NW von Vitamin E	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Adäquate Stichprobengröße nach Poweranalyse Intention-to-treat Hohe Compliance (A: 91.2%, B: 100%) **CONTRA:** Placebos enthielten auch 2.5% Vitamin E (13 IU pro 500mg) Keine Angaben zum Dropout Schlechte Berichtqualität (z.B. keine genauen Angaben zur Compliance, keine Angaben zum Vitamin E Spiegel)	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					während RTX): A: 4.9, B: 5.5; p = 0.249 Zu 4. A: 32.2%, B: 62.9% Median in Monaten: A: 8.5 (Range: 2–24); B:12.5 (Range: 2–23); p = 0.126 Zu 5. Anzahl (%) mit akuten Komplikationen A vs. B insgesamt: 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) **Zusammenfassung der Autoren:**				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					"VE decreased the incidence of symptomatic oral radiation-induced mucositis in patients with cancer of thoropharynx and oral cavity."				

Ferreira (2004). In dieser Studie wurden Patienten mit Kopf-Hals-Tumor vor der Radiotherapie in zwei verschiedenen Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt während der gesamten Radiotherapie zusätzlich Vitamin E und die andere Gruppe nur ein Placebo. In der Vitamin E-Gruppe tauchten bedeutsam weniger Fälle von oraler Mukositis (d.h. eine Entzündung der Mundschleimhaut, eine häufige Nebenwirkung von Radiotherapie) als in der anderen Gruppe auf. Zudem wurden in der Vitamin E-Gruppe eine geringere Schmerzintensität und weniger Einschränkungen beim Essen berichtet. Kein Gruppenunterschied zeigte sich dagegen hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer von Mukositis, dem durchschnittlichen Gewichtsverlust während der Radiotherapie, der Überlebenszeit und weiterer Komplikationen während der Radiotherapie. Positiv an dieser Studie ist die angemessene Stichprobengröße. Negativ ist jedoch, dass es keine Angaben zur Ausfallrate während der Studie gab und dass der Vitamin E Spiegel nicht untersucht wurde, um zu überprüfen, ob die Einnahme zu einem Anstieg des Spiegels geführt hat.

Ghoreishi (2007). Effect of vitamin E on chemotherapy-induced mucositis and neutropenia in	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 60, Ausgewertet: N = 60,	ALL, ALM, CLM Präop 53.3% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 27 (9.8) CTX, OP	**Arm A:** N = 30 CTX + OP + Vitamin E oral, 400mg 2xtäglich Beginn: Tag -7 OP Dauer: bis Tag 28 OP **Arm B:**	**Endpunkte:** 1. Dauer Mukositis: gesamte Interventionsdauer täglich dokumentiert 2. Dauer Neutropenie (Neutrophil < 1000/mL)	Zu 1. Keine sign. Unterschiede je nach Grad (keine Werte angeben, nur Grafik und p-Werte) Grad 1: p = 0.31, Grad 2: p = 0.25, Grad: 3: p = 0.93 Grad 4: p = 0.32	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Berücksichtigung Vitamin E Einnahme durch Nahrung (keine Unterschiede) **CONTRA:**	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
leukemic patients undergoing bone marrow transplantation. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. Ref.ID: 469	Iran, 04.05-09.05		N = 30 CTX + OP + Placebo		<u>Subgruppenanalyse je Diagnose</u> (Mittelwert Dauer in Tagen [SD]): Keine sign. Unterschiede ALL: Grad 1: A: 5.4 (3.43), B: 6.15 (3.23); p = 0.5 Grad 2: A: 2.43 (2.47), B: 1.46 (1.56); p = 0.21 Grad 3: A: 0.20 (0.77), B: 1.30 (2.28); p = 0.08 Grad 4: A: 0.60 (2.32), B: 0; p = 0.36 AML: Grad 1: A: 5.77 (2.58), B: 5.42 (2.79); p = 0.76 Grad 2: A: 3.22 (3.66), B: 2.00 (2.14); p = 0.32 Grad 3: A: 1.55 (2.40), B: 0.35, (0.92); p = 0.1 CML: Grad 1: A: 4.50 (3.83), B: 9.00 (1.73); p = 0.1			Keine Unterscheidung in prim. und sek. Endpunkt Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse Keine Angaben zum Dropout Keine Angaben zur Compliance Keine Kontrolle des multiplen Testens (z.B.: nur t-Tests, keine multivariaten Verfahren) Evtl. fehlende Endpunkte, z.B. Inzidenz von Mukositis/Neutropenie nicht berichtet Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angabe zu Krebsstadien)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Grad 2: A: 1.50 (2.34), B: 2.00 (3.46); p = 0.8 Grad 3: A: 1.00 (1.77), B: 0; p = 0.35 Zu 2. kein sign. Unterschied bzgl. absoluter Neutropeniedauer (p = 1) Subgruppenanalyse je Diagnose (Mittelwert Dauer in Tagen [SD]): Keine sign. Unterschiede ALL: A:14.33 (2.9), B: 15.23 (3.34); p = 0.45 AML: A: 14.88 (3.01), B: 14.35 (3.20); p = 0.79 CML: A: 17.33 (6.62), B: 18.00 (2.64); p = 0.87 **Zusammenfassung der Autoren:** “In this study supplementation with				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					oral vitamin E had no effect on mucositis and neutropenia in patients with leukemia who were recipients of allogenic BMT."				
Ghoreishi (2007). In dieser Studie wurden verschiedenen Leukämiepatienten vor der Knochenmarktransplantation in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe begann sieben Tage vor der Operation bis 28 Tage danach zusätzlich zur Chemotherapie noch Vitamin E einzunehmen, während die andere stattdessen nur ein Placebo erhielt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer von Mukositis (d.h. Schleimhautentzündung, eine typische Nebenwirkung von Chemotherapie) und Neutropenie (d.h. die häufigste Form der Abnahme weißer Blutkörperchen). Kritikpunkte an dieser Studie sind, dass nicht berechnet wurde, ob die Stichprobengröße ausreichend ist um statistische Unterschiede entdecken zu können und allgemein die schlechte Berichtqualität. So gab es z.B. keine Angaben zur Ausfallrate in den beiden Gruppen und es gibt z.B. jeweils keine Angaben zur Inzidenz der beiden untersuchten Variablen, sondern es wird nur die Dauer untersucht und berichtet.									
Kottschade (2011): The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral	Multizentrisch doppelt, randomisiert, Phase 3, 2 Arme Eingeschlossen: N = 207, Ausgewertet: N = 189 Land: kA, 12.06-12.07	Verschiedene Karzinomarten (Mammakarzion: 61%, Bronchialkarzionom: 3%, Sonstige: 36%) 82% weiblich, Alter: ≤ 50: 39%, > 50: 61% CTX: Taxan (58%), Cisplatin	**Arm A:** N = 96 CTX + Vitamin E, DL-alpha-Tocopherol, oral, 300mg, 2x täglich, Beginn: innerhalb Tag 1-4 CTX Dauer: bis 1 Monat post-CTX **Arm B:** N = 93	**Prim. Endpunkt** 1. Inzidenz sensorische Neuropathie (SN) (≥ Grad 2 nach CTCAE und eingeschätzt durch Patienten mithilfe *Symptom Experience*	Zu 1. Anzahl in % (95% KI) A: 34 (25.0, 44.8) B: 29 (20.1, 39.4); p = 0.43 Auch keine sign. Unterschiede, wenn Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Alter, Anzahl CTX-Zyklen und Arten der CTX (p jeweils > 0.05)	Laut Angabe keine mit Vitamin E assoziierten NW Keine sign. Unterschiede hinsichtlich Toxizität Pat. mit schwerwiegenden NW: A: Grad 3. N = 2	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Intention-to-treat-Analyse **CONTRA:** Weniger Patienten als in Poweranalyse berechnet Hoher Dropout im Laufe der Studie (direkt nach Randomisierung: A: 7%, B. 11%; weiterer Dropout im	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
neuropathy: results of a randomized phase 3 clinical trial. *Support Care Cancer.* Ref.ID: 505		(4%), Carboplatin (1%), Oxaliplatin (26%), Kombination (11%)	CTX + Placebo	*Diary* und *Neuropathy Specific Question*): Baseline, vor jeder CTX, 1 und 6 Mon. post-CTX **Sek. Endpunkte** 2. Symptombeginn der SN 3. Dauer SN (Symptombeginn bis Symptomrückgang SN ≥ Grad 1) 4. Häufigkeit der Dosisreduzierung und/oder -unterbrechung	Keine sign. Unterschiede zw. selbstberichteten Problemen durch neuropath. Symptome wie Taubheit, Kribbeln usw. (p = 0.11-0.88) Zu 2. Median in Tagen (95% KI) A: 58 (43.0, 97.0); B: 69 (49.0, 105.0); p = 0.58 Zu 3. Median in Tagen (95% KI) A: 36 (28.0, 44.0); B: konnte nicht berechnet werden, da nur bei 27 Pat. Symptomrückgang Zu 4. nicht berichtet **Zusammenfassung der Autoren:**	(Thrombozytopenie; Hypersensitivität, beide höchstwahrscheinlich CTX assoziiert), B: Grad 4 ZNS Blutung		Laufe der Studie (trotzdem Teil der ITT-Analyse: A: 35%; B: 42% (Gründe: Treatmentabbruch (N = 29), NW (N = 11), Treatmentveränderung (N = 6), sonst. med. Probleme (N = 6), Tod (N = 1), Sonstiges (N = 9) Schlechte Berichtqualität (z.B. nicht alle Ergebnisse berichtet, die im Methodenteil geplant waren, keine Angaben zur Compliance)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					"Vitamin E did not appear to reduce the incidence of sensory neuropathy in the studied group of patients receiving neurotoxic chemotherapy."				
Kottschade (2011): In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Vitamin E hinsichtlich der Prävention chemotherapie-induzierter peripheren Polyneuropathie untersucht. Der Vitamin E-Arm nahm täglich parallel zur Chemotherapie bis einen Monat nach der Chemotherapie zweimal täglich Vitamin E ein, der Kontrollarm bekam stattdessen nur ein Placebo. Laut Autoren fanden sich so gut wie keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Armen. Einzige Ausnahme war die Symptomdauer der peripheren Neuropathie. IM Vitamin E Arm sind bei der Hälfte der Patienten (d.h. bei 48 Patienten) die Symptome nach 36 Tagen zurückgegangen, im Kontrollarm konnten nur bei 27 von 93 Patienten während der Studiendauer ein Rückgang festgestellt werden. Positiv an dieser Studie waren die doppelte Verblindung (d.h. Patienten und Untersucher wussten nicht, in welchem Arm Patienten waren). Negativ war die hohe Ausfallrate der Patienten im Laufe der Studie, die meisten davon wurden jedoch trotzdem in die Analysen miteinbezogen.									
Mazdak (2012). Vitamin E reduces superficial bladder cancer recurrence: A randomized	Prospektiv monozentrisch offen, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 46, Ausgewertet: N = 46, Iran, 2006-2010	Blasenkarzinom, oberflächlich, niedriges Stadium (Diameter < 3 cm) postop *89.1% weiblich* *Alter: Mittelwert (SD) = 59.8 (12.5)*	**Arm A:** n = 21 Vitamin E oral, 400 IU 1xtäglich **Arm B:** n = 25 Nichts	**Endpunkt:** 1. Auftreten von Rezidiven: Jahr 1-2 alle 3 Mon, danach alle 6 Mon. untersucht	Zu 1.: Anzahl in % A: 19, B: 36 RR = 0.53 (95% CI 0.19 – 0.92); OR = 0.42 (95% KI: 0.19, 0.92); p = 0.04 Rezidive im ersten Jahr: A: 66.7% der Rezidive, B: 75% der Rezidive Zeit bis zum Rezidiv in Monaten (Mittelwert	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Ethikvotum **CONTRA:** Keine Verblindung (Arm B bekommt keine Alternative zu Vitamin E) Unklare Randomisierung Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
controlled Trial. *International Journal of Preventive Medicine.* Ref.ID: 470		Keine intravesikale CTX			[SD]): A: 9 (8.1), B: 8.33 (6.1); p = 0.9 <u>Getrennt nach Raucherstatus:</u> Raucher: A: 25%; B: 50%; p = 0.06 Nichtraucher: A: 15.4%; B: 26.7%; p = 0.15 **Zusammenfassung der Autoren:** "Intake of vitamin E significantly decreased bladder cancer recurrence, especially among smokers, possibly due to higher levels of oxidants, which vitamin E may target in smokers."			Keine Angaben zum Dropout Keine Angaben zur Compliance Teilweise fehlerhafter/verwirrender Bericht der Ergebnisse Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben, wann nach der OP und wie lange Vitamin E gegeben, keine Angaben zur Compliance)	

Mazdak (2012). In dieser Studie wurden Blasenkrebskarzinom-Patienten hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nach der OP untersucht, wobei die Hälfte der Patienten täglich Vitamin E einnahm und die andere Hälfte nichts. In der Vitamin E-Gruppe fanden sich bedeutsam weniger Rezidive (19% vs. 36%) als in der Kontrollgruppe. Keine Unterschiede fanden sich bezüglich des Zeitraums bis zum Auftreten des Rezidivs. Diese Studie ist von sehr schlechter methodische Qualität. Es wurde unter anderem nur eine kleine Stichprobe untersucht, ohne zu berechnen, ob die Anzahl für die Berechnungen ausreichend ist. Die Studie hatte insgesamt eine sehr schlechte Berichtqualität (z.B. waren der Ergebnisteil teilweise sehr schlecht nachzuvollziehen).

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mondal (2014). Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Clinical Cancer Investigation Journal.*	Monozentrisch offen randomisiert Phase 2 4 Arme Eingeschlossen: N = 160, Ausgewertet: N = 90 Indien, 08.12-09.13	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom II – IV 44,4 % weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 54.2 (1.1) CTX: mit Paclitaxel als 2nd oder 3rd line	**Arm A:** N = 21 CTX + Vitamin E, Tag 0 CTX: 400 mg OD Dauer: Bis 1 Monat nach Ende der CTX **Arm B:** N = 23 CTX + Vit. B12 Methylcobalamin oral Tag 0 CTX: 500 µg TDS Dauer: Bis 1 Monat nach CTX-Ende **Arm C:** N = 24 CTX + Acetyl-L-Carnitin (ALC) Tag 0 CTX: 250 mg OD Dauer: 7 Tage in jedem CTX Zyklus	**Primärer Endpunkte:** 1. Toxizität CTX: Komponenten der Peripheren Neuropathie (nach CTCAE 4.02): Sensorik, Motorik und Schmerz Erhebungszeitpunkte: Beginn mit dem ersten CTX-Zyklus, vor jedem Zyklus und danach monatlich	T1: nach 3 CTX Zyklen, T2: nach 6 CTx-Zyklen, T3: 6 Mon. post-CTX Zu 1. Beginn der Symptome (Mittelwert [95% KI], Tage) <u>Sensorik</u> A: 8.24 (6.87, 9.61), B: 5.61 (4.50, 6.72), C: 5.75 (4.70, 6.80), D: 4.95 (3.94, 5.97); $p < 0.001$ <u>Motorik</u> A: 8.38 (6.92, 9.84), B: 5.78 (4.61, 6.96), C: 5.75 (4.84, 6.66), D: 4.95 (3.94, 5.97) <u>Schmerzen</u> A: 8.71 (7.64, 9.79), B: 6.26 (5.10, 7.42), C: 6.13 (5.11, 7.14), D: 4.68 (3.53, 5.83) Verlauf der Symptome über Zeit Mittelwert (95% KI, T1/T2/T3) <u>Sensorik</u>	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**CONTRA:** Kleine Stichprobe Fehlende Verblindung Fehlende Kontrollgruppe, die keine oder Placebointervention bekommen hat, hier nur aktive Kontrollen, deren Wirksamkeit auch nicht nachgewiesen ist mögliche Unterschiede zur Baseline z.B. hinsichtlich Schmerzempfinden (wurde nicht erfasst) Hohe Dropout-Rate (insgesamt 44%), keine Angaben von Gründen und Gruppen-Verteilung Keine Angaben zur Compliance Schlechte Berichtsqualität (z.B. unklar wie oft Patienten Intervention bekommen haben)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 471			**Arm D:** N = 22 CTX + Glutamin Tag 2 CTX : 10 mg TDS Dauer: in jedem Zyklus jeweils Tag 2-5 CTX		A: 2.05 (1.66, 2.44)/2.00 (1.58, 2.42)/ 1.72 (1.35, 2.10); B: 1.65 (1.34, 1.96)/1.90 (1.48, 2.33)/ 1.60 (1.09, 2.11); C: 1.42 (1.09, 1.74)/1.19 (0.72, 1.66)/ 0.65 (0.30, 1.00); D: 1.09 (0.76, 1.42)/ 1.00 (0.54, 1.46)/0.58 (0.21, 0.95) F-Wert (ANOVA) = 1.824; p = 0.115 <u>Post-Hoc Analyse:</u> A vs. B: p = 0.446 A vs. C: p < 0.001 A vs. D: p = 0.002 Kein Unterschied zw. Vit. E und Vit. B12, aber Vit. E besserer				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Verlauf als Glutamin und ALC <u>Motorik</u> A: 2.00 (1.70, 2.30)/ 1.84 (1.47, 2.21)/ 1.39 (1.09, 1.69); B: 1.57 (1.20, 1.93)/ 1.73 (1.39, 2.07)/ 1.40 (1.08, 1.72); C: 1.00 (0.69, 1.31)/ 0.62 (0.35, 0.89)/ 0.20 (0.01, 0.39); D: 0.91 (0.61, 1.21)/ 0.67 (0.37, 0.97)/ 0.32 (0.09, 0.55); F = 2.267; p = 0.045 <u>Post-Hoc Analyse:</u> A vs. B: p = 0.227 A vs. C: p < 0.001 A vs. D: p < 0.001 Kein Unterschied zw. Vit. E und Vit. B12, aber Vit. E besserer Verlauf als Glutamin und ALC				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					<u>Schmerz</u> A: 1.75 (1.38, 2.12)/ 1.79 (1.38, 2.20)/ 1.33 (0.95, 1.71); B: 1.83 (1.54, 2.11)/ 2.05 (1.70, 2.39)/ 1.30 (0.99, 1.61); C: 0.67 (0.43, 0.91)/ 0.48 (0.20, 0.75)/ 0.10 (-0.04, 0.24); D: 0.27 (0.07, 0.47)/ 0.62 (0.39, 0.85)/ 0.26 (0.05, 0.48) Gruppenvergleich insgesamt (ANOVA): F-Wert = 3.358; p = 0.004 Post-Hoc-Analyse: A vs. B: ns.; p = kA A vs. C: p < 0.001 A vs. D: p < 0.001 Kein Unterschied zw. Vit. E und Vit. B12, aber Vit. E besserer				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Verlauf als Glutamin und ALC **Zusammenfassung der Autoren:** "This study showed that vitamin E and methylcobalamine are both effective in control of sensory, motor and pain symptoms of paclitaxel induced peripheral neuropathy more than glutamine and ALC."				
Mondal (2014). In dieser Studie werden vier verschiedene Gruppen von Krebspatienten untersucht, die alle Chemotherapie erhielten. Während der Chemotherapie bekam eine Gruppe zusätzlich Vitamin E, eine Gruppe Vitamin B12, eine Gruppe Glutamin und die letzte Gruppe Carnitin. Betrachtet wurden Komponenten der peripheren Neuropathie (Sensorik, Motorik und Schmerz), einer typische Nebenwirkung der Chemotherapie. Dabei fanden sich sowohl hinsichtlich des Beginns der der drei Komponenten als auch bezüglich des Verlaufs keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Vitamin E und der Vitamin B12 Gruppe. Patienten der Vitamin E Gruppe berichteten jedoch jeweils in allen Komponenten über einen späteren Beginn der Symptome und einen besseren Verlauf als Patienten der Glutamin- und der Carnitin-Gruppe. Kritikpunkte dieser Studie sind die kleinen Stichprobengrößen in den einzelnen Gruppen und die fehlende Kontrollgruppe. Es wurde nicht gezeigt, ob in der Vitamin E Gruppe bedeutsam bessere Effekte erzielt werden, als in einer Gruppe, die ein Placebo/ überhaupt nichts bekommt.									
Pace (2003). Neuroprotective	Monozentrisch offen randomisiert 2 Arme	Verschiedene Karzinomarten (Lungenkarziom: 56%,	**Arm A:** N = 13 CTX + Vitamin E	**Prim. Endpunkt:** 1. Periphere Neuropathie	Zu 1. <u>Elektrophysiolog. Messung:</u> Mittelwert (SD):	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Angaben zum Vitamin E Spiegel zur Baseline	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Effect of Vitamin E Supplementation in Patient Treated With Cisplatin Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* Ref.ID: 507	Eingeschlossen: N = 47, Ausgewertet: N = 27 Land: kA, 04.99-10.00	Ovarialkarzinom: 11%, Sonstige: 33%) 25.9% weiblich, Alter: Median: 57.5; Range: 28-74 CTX: Cisplatin	Alpha-Tocopherol, 300mg täglich, oral, Beginn: vor CTX (Median: 4 Tage vorher [Range: 1-8]) Dauer: bis 3 Monate post-CTX **Arm B:** N = 14 CTX: Cisplatin	(erhoben durch Neurologen mithilfe Fragebogen, elektrophysiologische Erhebungen): T0: vor CTX, T1: nach 3. CTX-Zyklus, T2: 1 Mon. nach CTX	<u>N. suralis</u> Amplitude (µV): A: T0: 15.5 (6.3), T2: 13.7 (5.5) B: T0: 14.5 (8.5), T2: 13.6 (9.2), A vs. B: ns Sensorische Leitgeschwindigkeit (m/sec): A: T0: 51.2 (4.1), T2: 49.6 (5.1) B: T0: 14.5 (8.5), T2: 45 (5.9), A vs. B: p < 0.01 <u>N. medianus</u> Amplitude (µV): A: T0: 15.1 (5.2), T2: 12 (5.1) B: T0: 15 (9.2), T2 8.7 (5.3), A vs. B: p < 0.01 <u>Beeinträchtigung Reflexe und distale Parästhesie:</u> Anzahl Pat. T0: A und B: 0 T2: A: 4/13, B. 12/14			**CONTRA:** Keine Verblindung Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse Sehr hoher Dropout: 43%, keine Angabe zur Verteilung auf Arm A und B Kein intention-to-treat Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zur Entwicklung des Vitamin E Spiegels und zur Compliance, evtl. selektives Berichten von Endpunkten)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Neurotoxizitäts-Score T2 (auf Basis neuropathischer Anzeichen/ Symptome und elektrophysiolog. Veränderungen): Mittelwert (SD) A: 2.1 (2.1); B: 4.7 (2.9); p < 0.01 **Zusammenfassung der Autoren:** "Supplementation of patients receiving cisplatin chemotherapy with vitamin E decreases the incidence and severity of peripheral neurotoxicity."				

Pace (2003). In dieser Studie wurde der Effekt von Vitamin E auf das Auftreten von peripherer Neuropathie (d.h. der Schädigung mehrerer peripherer Nerven, eine häufige mit Chemotherapie assoziierte Nebenwirkung) untersucht. Der Vitamin E-Arm nahm während bis ein Monat nach der Chemotherapie täglich Vitamin E ein und der Kontrollarm stattdessen nur ein Placebo. Sowohl bei den Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen jeweils eines Arm- und eines Beinnervs, als auch beim Vergleich der selbstberichteten Einschränkungen der Patienten, berichteten die Autoren über bedeutsamen Unterschiede zugunsten des Vitamin E-Arms. Auch der von den Autoren ermittelten Polyneuropathie-Score, der mehrere Neuropathie-Aspekte einbezieht und die Neuropathie-Schwere beschreibt, fiel im Vitamin E Arm bedeutsam geringer aus als im Kontrollarm. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Vor allem die sehr hohe Rate an Patienten von über 40%, die im Laufe der Studie ausgeschieden sind und nicht in die Auswertung einbezogen

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
werden konnten, machen eine Verzerrung in den Ergebnissen sehr wahrscheinlich. Zudem können aufgrund der fehlenden Verblindung (d.h. Patienten und Untersucher wussten, in welchen Arm sie waren) Placebo-Effekte nicht ausgeschlossen werden.									
Pace (2010): Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy. *Neurology*. Ref.ID: 506	Multizentrisch, doppelt, randomisiert, Phase 3 2 Arme Eingeschlossen: N = 108, Ausgewertet: N = 41 Italien, 08.04-06.07	Verschiedene Karzinomarten 38.9% weiblich Alter: Median: 58.25; Range: 28-74 CTX: Cisplatin	**Arm A:** N = 17 CTX + Vitamin E, alpha-Tocopherol, 400mg täglich, oral, Beginn: vor CTX (Median: 3 Tage vorher [Range: 1-8]) Dauer: bis 3 Monate post-CTX **Arm B:** N = 24 CTX + Placebo	**Endpunkt** 1. Neurotoxizität (erhoben mit *Total Neuropathy Score* (TNS), *Reidel-Seiffer tuning fork,* elektrophysiolog. Messungen)	Zu 1. Amplitude (µV): Mittelwert (SD) <u>N. suralis</u> A: T0: 18.3 (9.9), T2: 14.4 (7.1) B: T0: 23.8 (13.9), T2: 18.3 (12.8), A vs. B: p < 0.05 <u>N. medianus</u> A: T0: 11.4 (5.2), T2: 11.5 (6.3) B: T0: 15.2 (9.0), T2 12. 4 (8.3), A vs. B: p < 0.01 <u>Reflexe und distale Parästhesie:</u> Anzahl Pat. T0: A und B: 0 T2: A: 6/17, B. 13/24 <u>Neurotoxizitäts-Score T2</u> (auf Basis TNS-System): Mittelwert (SD) :	Laut Angabe keine NW/WW	<u>Dr. Pace:</u> Redner-Honorar von Schering-Plough Corp. und Italfarmaco <u>Dr. Savarese:</u> Reise- und Rednerhonorar von Schering-Plough Corp. <u>Dr. Jandolo:</u> Mitglied Redaktion *Neurobiologia* und *Neurological Science.* <u>Dr. Cognetti:</u> beraterische Tätigkeit bei Bayer Schering Pharma,	**PRO:** Ethikvotum **CONTRA:** Kleine Stichprobe (weniger als in Poweranalyse berechnet N < 80) Sehr hoher Dropout (A: 69% ; B: 56%, Hauptgrund: Cisplatin-Dosis < 300mg/m²) Keine intention-to-treat-Analyse Varianzhomogenität in einigen stat. Analysen wahrscheinlich nicht erfüllt Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zur Compliance)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					A: 1.4 (1.5); B: 4.1 (4.5); p < 0.01 Anzahl Pat. TNS Grad >3: A: 1/17 (5.9%); B: 10/24 (41.7%); p < 0.01; RR = 0.14 (95% KI: 0.02, 1.00); p < 0.05 **Zusammenfassung der Autoren:** "This phase III study confirms the neuroprotective role of vitamin E against cisplatin peripheral neurotoxicity. Vitamin E supplementation should be adopted in patients receiving cisplatin-based chemotherapy."		Wyeth, Roche, Sanofi-Aventis; Abbott, und AstraZeneca; finanz. Forschungsunterstützung durch *Italian National Health System*		

Pace (2010). In dieser Studie wurde ebenfalls der Effekt von Vitamin E auf das Auftreten von peripherer Neuropathie (d.h. der Schädigung mehrerer peripherer Nerven, eine häufige mit Chemotherapie assoziierte Nebenwirkung) untersucht. Der Vitamin E-Arm nahm während bis ein Monat nach der Chemotherapie täglich Vitamin E ein und der Kontrollarm stattdessen nur ein Placebo. Die Ergebnisse dieser Studie sind analog zu den Befunden der Studie von Pace (2003). Sowohl bei den Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen jeweils eines Arm- und eines Beinnervs, als auch beim Vergleich der selbstberichteten Einschränkungen der Patienten, berichteten die Autoren über bedeutsamen Unterschiede zugunsten des Vitamin E-Arms. Auch der von den Autoren ermittelten Polyneuropathie-Score, der mehrere Neuropathie-Aspekte einbezieht und die Neuropathie-Schwere beschreibt,

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
fiel im Vitamin E Arm bedeutsam geringer aus als im Kontrollarm. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Vor allem die sehr hohe Rate an Patienten von über 60%, die im Laufe der Studie ausgeschieden sind und nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten, machen eine Verzerrung in den Ergebnissen sehr wahrscheinlich. Abgesehen davon kann eine fehlerhafte Verwendung der statistischen Methoden nicht ausgeschlossen werden.									
Salehi (2015). Effect of Vitamin E on Oxaliplatin-induced Peripheral neuropathy Prevention: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of preventive Medicine.*	Prospektiv, monozentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 70, Ausgewertet: N = 65, Iran, Zeitraum: kA	Kolorektales Karzinom 36.9% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 57.5 (14.0) CTX: Oxaliplatin	**Arm A:** N = 32 CTX + Vitamin E 400mg täglich Dauer: Bis zum 6. CTX-Zyklus **Arm B:** N = 33 CTX	**Endpunkt:** 1. Periphere Neuropathie (*Symptom experience diary questionnaire* entwickelt von NCCTG, Range 0-70, Periphere Neuropathie, wenn absoluter Wert > 0): Baseline, vor jeder CTX und nach 6. CTX	Zu 1. Anzahl in % A: 100, B: 96; p = 0.8 Mittelwert (SD): A: 6.37 (2.85), B: 6.57 (2.94); p = 0.78 Auch keine sign. Gruppenunterschied wenn Geschlecht und Alter berücksichtigt (keine Zahlen berichtet) **Zusammenfassung der Autoren:** "The results from this current trial demonstrate a lack of benefit for Vitamin E in preventing oxaliplatin-induced peripheral neuropathy."	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu COI	**PRO:** Ethikvotum Geringer Dropout (A: 9%, B: 6%) Intention-to-treat **CONTRA:** Keine Verblindung Stichprobe kleiner als in Poweranalyse berechnet Periphere Neuropathie nicht nach CTCAE-Graden unterschieden Keine Angaben zur Compliance Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben zum Krebsstadium)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 472									
Salehi (2015). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Vitamin E bei Darmkrebspatienten untersucht, Chemotherapie assoziierte periphere Neuropathie (d.h. Schädigung mehrerer peripherer Nerven) zu lindern. Der Interventionsarm nahm während der Chemotherapie zusätzlich Vitamin E ein und der Kontrollarm bekam nur ein Placebo. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit und der Schwere der peripheren Neuropathie zwischen den beiden Studienarmen. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. So war die Stichprobe zu klein, um die erwarteten Effekte statistisch gut feststellen zu können. Abgesehen davon gab es möglicherweise weitere Verzerrungen, die wegen der schlechten Berichtqualität (z.B. keine Angabe zum Krankheitsstadium) nicht ausgeschlossen werden konnten.									
Shamsaei (2017). The Vitamin E Preventive Effect on Taxol-Induced Neuropathy Among Patients With Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial.	Prospektiv, monozentrisch, einfach (Krankenschwester), randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 70, Ausgewertet: N = 70, Iran, Zeitraum: kA	Mammakarzinom 100% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 47.3 (13.1) CTX: Taxol	**Arm A:** N = 35 CTX + Vitamin E oral 400 IU täglich Dauer: gesamte Studiendauer **Arm B:** N = 35 CTX + Placebo	**Primärer Endpunkt:** 1. Periphere Polyneuropathie erhoben mit elektrophysiolog. Tests (N. tibialis, peroneus und suralis): Baseline (vor CTX) (T0), 3 Monate nach CTX (T1)	Zu 1. Mittelwert (SD) T0-T1 <u>N. tibialis und N. peroneus:</u> Keine sign. Unterschiede hinsichtlich Amplitude, Latenz, Leitgeschwindigkeit ($p > 0.05$) <u>N. suralis:</u> Amplitude: A: 5.5 (2.4); B: 3.82 (1.8); $p < 0.01$ Latenz, Leitgeschwindigkeit: ns **Zusammenfassung der Autoren:**	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine COI	**PRO:** Ethikvotum Adäquate Stichprobengröße gemäß Poweranalyse **CONTRA:** Unklare Verblindung (nur Angabe, dass Krankenschwester verblindet, die Medikamente verteilt) Keine Angaben zur Compliance Multiples Testen Schlechte Berichtqualität (z.B. kA zum Dropout, kA	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Jundishapur J Nat Pharm Prod. Ref.ID: 473					"We suggest the inhibitory effect of vitamin E on the progression of Taxol-induced neuropathy, by slowing the speed of progression, among breast cancer patients by improving the function of the nervous system."			zu wichtigen Charakteristiken zur Baseline)	
Shamsaei (2017). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Vitamin E untersucht, chemotherapie-induzierte periphere Polyneuropathie (d.h. Schädigung mehrerer peripherer Nerven) abzumildern. Betrachtet wurden zwei Arme von Mammakarzinompatientinnen, von denen eine Arm zusätzlich zur Chemotherapie täglich Vitamin E einnahm und ein Arm stattdessen Placebos bekam. Keine Unterschiede fanden sich hinsichtlich der elektrophysiologischen Funktion des Schienbeinnervs (N. tibialis) und des Wadenbeinnervs (N. peroneus). Nur beim Wadennerv (N. suralis) war die gemessenen Amplitudenverschlechterung vor und nach der Chemotherapie in der Vitamin E Gruppe bedeutsam geringer als in der Kontrollgruppe, was auf eine geringere Abnahme der Funktionsfähigkeit dieses Nervs in der Vitamin E Gruppe hindeutet. Kritikpunkte dieser Studie sind die unklare Verblindung und dass sehr viele Einzeltests durchgeführt wurden). Abgesehen können weitere Verzerrungen wegen der schlechten Berichtqualität (z.B. keine Angabe zur Ausfallrate im Laufe der Studie) nicht ausgeschlossen werden.									
Upadhyaya (2017). Radioprotective effect of vitamin E on salivary glands	Prospektiv, monozentrisch, einfach, randomisiert, 4 Arme, Eingeschlossen: N = 82, Ausgewertet:	Schilddrüsenkarzinom $T_{1-3,}$ N_{0-1}, M_0 postop 75.6% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 45.8 (12.1)	**Arm A:** N = 23 RJX + Vitamin E oral, 100mg Dauer: Woche -1 RJT bis Woche +4 (5 Wochen)	**Endpunkt:** 1. Funktion der Speicheldrüsen (szintigrafische Parameter: Uptake fraktion (UF);	Zu 1. A: Anstieg EF re Parotis ($p < 0.01$) und UI re Submand. ($p < 0.05$) B: Anstieg UI re Parotis, beide Submand. ($p < 0.01$)	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum **CONTRA:** Nur einfache Verblindung Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessen skonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
after radioiodine therapy for differential thyroid cancer: A randomized-controlled trial. *Nuclear Medicine Communications.* Ref.ID: 474	N = 82, China, 03.14-05.16	Range: 23-66 Radiojodtherapie (RJT)	**Arm B:** N = 22 RJT + Vitamin E 200mg Dauer: s.o. **Arm C:** N = 15 RJT + Vitamin E 300mg Dauer: s.o. **Arm D:** N = 22 RJT	Uptake index (UI), Exkretions-fraktion (EF), Exkretions-Ratio (ER)): T0: -4h RJT, T1: nach 6 Monaten	C: Anstieg UF li Parotis ($p < 0.05$) und re Submand. ($p < 0.01$), Anstieg UI in beiden Submand. ($p < 0.01$) D: Abfall UF in beiden Parotis ($p < 0.01$) Rest: ns A vs. B vs. C vs. D: UF: li Submand.: $p < 0.05$ UI re Parotis: $p < 0.05$; beide Submand.: $p < 0.01$ ER li Parotis: $p < 0.05$ **Zusammenfassung der Autoren:** "Vitamin E exerts significant protective effects on the parotid and submandibular glands after 131I therapy."			Keine Angaben zum Dropout Keine Kontrolle des multiplen Testens Keine paarweise Intergruppenvergleiche zur Untersuchung, welche Dosierung die beste ist Keine Angabe zur Compliance Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angabe, wie oft Vitamin E eingenommen werden sollte)	

Upadhyaya (2017). In dieser Studie wurde der schützende Effekt von Vitamin E auf die strahlentherapieinduzierte Funktionseinschränkungen der Speicheldrüsen (Ohr- und Unterkieferspeicheldrüse) bei Patienten mit Schilddrüsenkrebs untersucht. Die Patienten wurden in vier Gruppen aufgeteilt, von denen drei Gruppen zusätzlich zur Radiojodtherapie

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Vitamin E in unterschiedlicher Dosierung einnahmen (Arm A: 100mg, Arm B: 200mg und Arm C: 300mg) und der Kontrollarm (Arm D) nur Radiojodtherapie erhielt. Während im Arm A bis C ein bedeutsamer Anstieg der Funktionsfähigkeit festgestellt wurde, fiel die Funktion in Arm D in der Ohrspeicheldrüse ab. Vergleicht man alle vier Gruppen miteinander, fanden sich sowohl in der rechten und linken Ohrspeicheldrüse, als auch in der rechten und linken Unterkieferspeicheldrüse bedeutsame Unterschiede zwischen den Armen. Kritikpunkte an dieser Studie sind die kleine Stichprobengröße. Zusätzlich dazu wurden sehr viele Einzeltests durchgeführt, was die Wahrscheinlichkeit von fälschlicherweise statistisch bedeutsamen Ergebnissen erhöht, und die Berichtqualität war eher schlecht (z.B. fehlen Angaben zur genauen Dosierung von Vitamin E oder zur Ausfallrate im Laufe der Studie).									
Villani (2016). Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: Preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial. *Head and Neck.* Ref.ID: 475	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, Phase 3, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 108, Ausgewertet: N = 23, Land: kA, 08.04-06.07	Bösartige Tumorerkrankungen, 52.2% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 59 (6) CTX: Cisplatin	**Arm A:** N = 13 CTX + Vitamin E Oral 400mg täglich Beginn: nach Randomisierung vor CTX Dauer: bis 3 Monate post-CTX **Arm (B):** N = 10 CTX + Placebo	**Primärer Endpunkt:** 1.Inzidenz Ototoxizität (erhoben mit Audiogram 2000/4000/8000 Hz; evozierte Hirnstammpotentiale): Baseline (T0), 1 (T1), 2 (T2) und 3 (T3) Monate	Zu 1. Mittelwert Verschlechterung T1 vs. T0 (nur p-Werte angegeben und ungenaue Grafik) <u>2000 Hz:</u> Rechtes Ohr: A: p = ns B: p = 0.05 Linkes Ohr: A: p = ns B: p = 0.04 <u>4000 Hz</u> Rechtes Ohr: A: p = ns B: p = kA Linkes Ohr: A: p = ns B: p = kA <u>8000 Hz:</u> Rechtes Ohr:	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zu CoI	**PRO:** Doppelte Verblindung (Patienten/Untersucher) **CONTRA:** Weniger Patienten als in Poweranalyse berechnet (< 80 Pat.) Sehr hoher Dropout (Arm A: 76%; Arm B: 81%); Gründe: Abbruch oder zu wenig Cisplatin; Teilnahme nur an einer Erhebung), geplante Follow-up-Erhebungen konnte nicht stattfinden wegen weiterem Dropout (A und B: jeweils N = 8) Keine Angaben zur Compliance	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					A: p = ns B: p = 0.04 Linkes Ohr: A: p = ns B: p = 0.03 <u>Evozierte Hirnstammpotentiale</u> A und B: ns Follow-up T2/ T3 war nicht möglich, zu hoher Dropout (A und B: jeweils N = 8) **Zusammenfassungder Autoren:** "These preliminary findings confirm the neuroprotective properties of vitamin E against the CDDP-induced ototoxicity."			Kein richtiger stat. Vergleich zwischen den Gruppen wegen kleiner Stichprobe Schlechte Berichtqualität (z.B. keine genauen Angaben zu demograph. Variablen wie Krebsart, es fehlen wichtige Zahlenangaben, nur ungenaue Grafik) Aufgrund weniger demographischer Variablen und der geringen Stichprobengröße kann nicht zweifellos von einer Vergleichbarkeit der Gruppen durch die Randomisierung ausgegangen werden	

Villani (2016). In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Krebspatienten untersucht, die alle Chemotherapie erhielten. Ein Arm nahm zusätzlich zur Chemotherapie täglich 400mg Vitamin E 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, 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

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessen skonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
sehr wahrscheinlich. Abgesehen davon kann nicht zweifellos von einer Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn der Studie ausgegangen werden (wenige demographische Angaben, sehr geringe Stichprobe).									

2.4.13. Vitaminkombinationen

Vitamin A und Vitamin E

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Bairati (2005a). A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head	Multizentrisch Doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 540, Ausgewertet: N = 540, Kanada, 10.1994 - 06.2000	Kopf-Hals-Karzinom (Erstdiagnose), I-II 21% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 63.54 (9.51) RTX	**Arm A:** N = 273 RTX + Betacarotin + Vitamin E <u>Anmerkung:</u> 1996 wurde die Betacarotin-Intervention wegen Hinweisen auf schädliche	T0: vor RTX, T1: während RTX, T2: direkt post-RTX; T3: 1 Monat post-RTX, ab T4: 3 Jahre lang alle 6 Mon., dann 1x Jahr bis 30.06.2003 **Primärer Endpunkt:**	Hinweis: Vergleich zw. Vitamin E alleine vs. Placebo: s. Evidenztabellen Vitamin E Zu 1. Anzahl zweiter Primärtumore Beta. + Vit. E <u>Bis 3.5 Jahre nach Randomisierung</u> A: 10/79, B: 7/77; HR = 1.51 (95% KI: 0.58, 3.98)	Folgende NW/WW wurden berichtet: Arm A (alt): 42% (meistens Gelbfärbung der Haut, [Grad 1: N = 13, Grad 2: N = 6]) Arm B (alt): 16%	Finanziell unterstützt durch National Cancer Institute (mit Geldern der Canadian Cancer Society) Bairati: Empfängerin eines Senior Scientist Award der Fonds de Recherche en Santé du Québec Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum Vergleichbar hohe Compliance in beiden Armen Angaben zur Entwicklung des Betacarotin-/Vitamin E-Spiegel Geringer Dropout (T3: 3%)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
and neck cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. Ref.ID.: 510 **Bairati (2005b). Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and**			Wirkung abgebrochen **Arm A (alt):** N = 79 RTX + Betacarotin + Vitamin E, 1x 30mg Betacarotin + 400 IU Vitamin E täglich Beginn: Tag 1 RTX, Dauer: Bis 3 Jahre nach RTX, Median (in Tagen): 320, Range: 21-609 **Arm A (neu):** N = 194 RTX + Vitamin E, 400 IU Vitamin E Beginn: Tag 1 RTX	Bairati (2005a): 1. Inzidenz zweiter Primärtumoren (berechnet vom Tag der Randomisierung bis zum Auftreten zweiter Primärtumore/Tod/Datum des letztens Besuchs) **Sekundäre Endpunkte:** Bairati (2005b): 2. Toxizität RTX (erhoben mit RTOG): T1-T3 3. QoL (erhoben mit EORTC QLQ-C30 + Kopf-Hals-Karzinom	<u>Ab 3.5 Jahre nach Randomisierung</u> A: 9/57, B: 12/64; HR = 0.80 (95% KI: 0.34, 1.90), Raucherstatus: keine Einfluss auf Zusammenhang Zu 2. Arm A vs. B (alt): Anzahl NW allgemein: 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) Nur Larynx T1: 0.38 (0.21, 0.71) sign. T2: 0.42 (0.23, 0.77), sign. T3: 0.61 (0.32, 1.17) Haut, Mukosa, Pharynx und Ösophagus: keine sign. Unterschiede,			Durchführung von Poweranalysen Doppelte Verblindung Beachtung möglicher konfundierender Variablen (bspw. Klinik oder Raucherstatus) **CONTRA:** Mögliche Gruppenunterschiede zur Baseline in den Untergruppen (Betacarotin + Vitamin E/ nur Vitamin E), wurde nicht getrennt analysiert Unterschiedlich große Gruppen trotz Angabe einer 1:1 Randomisierung	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
neck cancer patients. *Journal of clinical oncology*. Ref.ID: 509 **Bairati (2006). Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients**. *Internati*			Dauer: Bis 3 Jahre nach RTX **Arm B:** N = 267 RTX + Placebos **Arm B (alt):** N = 77 RTX + Placebos **Arm B (neu):** N = 190 RTX + Placebos	spezifischer QoL-Fragebogen von Browman et al (1993) - Head and Neck Radiotherapy Questionnaire (HNQR)): T0, T2, T3 Bairati (2005a): 4. DFS Bairati (2006): 5. OS, Median Follow-up: Arm A: 6.4 Jahre, Arm B: 6.6 Jahre	Anzahl in % mit Grad 3-4 NW (überall): T1: A (neu + alt):19.2% B (neu+alt): 24.8% T2: A (neu + alt):15.5% B (neu+alt): 20.6% T3: A (neu + alt): 3.1% B (neu+alt): 1.2% Zu 3. Mittelwerts-unterschied (95% KI) Arm A (alt + neu) vs. Arm B (alt + neu): T3 EORTC QLQ-C30 Schlafstörung: 4.05 (0.37, 8.48); p = 0.07 (nur Arm A vs. B [alt], p = 0.02) Diarrhoe: -2.74 (-4.54, -0.93); p = 0.003) Restl. Skalen keine sign. Unterschiede HNQR:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
onal journal of cancer. Ref.ID: 511					Keine sign. Unterschiede Zu 4. Bairati (2005a) Anzahl Ereignisse (Rezidiv, zweiter Primärtumor) Beta. + Vit. E <u>Bis 3.5 Jahre nach Randomisierung</u> A: 28/79, B: 23/77; HR = 1.27 (95% KI: 0.73, 2.21) <u>Ab 3.5 Jahre nach Randomisierung</u> A: 11/49, B: 10/51; HR = 1.11 (95% KI: 0.47, 2.61), Bairati (2005b) Lokalrezidiv Arm A vs. B (neu + alt) HR = 1.37 (95% KI: 0.93, 2.02) Arm A vs. B (alt): HR = 1.56 (95% KI: 0. 79, 3.07) Arm A vs. B (neu): HR = 1.29 (95% KI: 0.89, 2.08)				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 5. Anzahl Todesfälle (Arm A/B [alt + neu]: A: 102, B: 77; p = 0.033) <u>Zusammenfassung der Autoren:</u> Bairati (2005a): "α - Tocopherol supplementation produced unexpected adverse effects on the occurrence of second primary cancers and on cancer-free survival." Bairati (2005b): "Supplementation with high doses of α -tocopherol and β-carotene during radiation therapy could reduce the severity of treatment adverse effects. However,				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					this trial suggests that use of high doses of antioxidants as adjuvant therapy might compromise radiation treatment efficacy."				

Bairati (2005a, b, 2006): In dieser Untersuchung von Bairati und Kollegen wurden 540 Patienten mit Kopf-Hals Karzinomen im ersten oder zweiten Krebsstadium untersucht. Die Patienten befanden sich in fünf verschiedenen Krankenhäusern in Kanada, wurden aber alle mit Radiotherapie behandelt. Man gab ihnen in zufällig aufgeteilten Gruppen entweder Vitamin E und Betacarotin oder entsprechende Placebos. Dadurch, dass es im Verlauf der Studie Bedenken bzgl. der Nebenwirkungen von Betacarotin gab, wurde der Behandlungsgruppe ab 1996 nur noch Vitamin E verabreicht und es fanden zusätzlich zu den Analysen aller 540 Patienten separate Berechnungen für diese statt, die die Vitaminkombination erhalten hatten. In drei verschiedenen Studien, die sich aber alle jeweils auf dieselbe Untersuchung bezogen, wurden das Auftreten von sekundären Primärtumoren, das krankheitsfreie Intervall, die Auswirkungen auf die Verträglichkeit der Radiotherapiehandlung, die Lebensqualität und die allgemeine Überlebensdauer untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Einnahme der Vitaminkombination das Auftreten zweiter Primärtumore in den ersten 3.5 Jahren erhöhte und in den darauffolgenden 3.5 verringerte. Das Gleiche fand man das krankheitsfreie Intervall betreffend. Die Nebenwirkungen, die durch die Radiotherapie ausgelöst wurden, waren bei Patienten der Behandlungsgruppe weniger schwer, was insbesondere am Kehlkopf zu sehen war. Die Lebensqualität verbesserte sich durch die Vitamine im Allgemeinen nicht, allerdings hatten Patienten in der Behandlungsgruppe seltener Schlafstörungen. Auf der anderen Seite hatten die genannten Patienten häufiger Durchfall und durch das häufigere Auftreten von Lokalrezidiven ist es fraglich, inwiefern, die Vitaminkombination die Wirkung der Radiotherapie evtl. verringerte. Für die allgemeine Überlebensdauer fand man, dass sie in der Gruppe, welche die Vitamine eingenommen hatten, bedeutsam geringer war, als in der Placebo-Gruppe. Insgesamt sollte man die Ergebnisse allerdings alle nicht verallgemeinern. Aufgrund der Tatsache, dass Betacarotin nach relativ kurzer Zeit abgesetzt wurde, reicht die bis dahin untersuchte Stichprobe nicht, um genaue Analysen durchführen zu können und gesicherte Aussagen zu treffen. Rückschlüsse auf die Wirkung einer Kombination aus Betacarotin und Vitamin E sind somit nur schwer möglich.

Vitamin B1 und Vitamin B6

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Rostock (2013): Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients: A Four-Arm Randomized Trial on the Effectiveness of Electroacupuncture. *Evidence-based Complementary and Alternative*	Monozentrisch doppelt verblindet für Vitamin B und Placebo, offen für Elektroakupunktur und hydroelektrische Bäder (Block-) randomisiert, 4 Arme Eingeschlossen: N = 60, Ausgewertet: N = 59, Attrition: zu T0 keine Behandlung erhalten: 1x in Arm B; Behandlung zu T1 abgebrochen: 1x in Arm A, 2x in Arm C, 1x in Arm D; Behandlung zu T2 abgebrochen: 1x in Arm A, 4x in	Remission unterschiedlicher Karzinome 78% weiblich Alter MW: 52.7; SD: 10.0 Nach CTX	**Arm A:** N = 14 Elektroakupunktur, 8x ± 1 für 15min **Arm B:** N = 13 Hydroelektrische Bäder, 8x ± 1 für 15min **Arm C:** N = 15 Vitamin B1/B6, 100mg Thiaminnitrat + 100mg Pyridoxin Hydrochlorid, oral, 3 Kapseln täglich, Dauer: 3 Wochen **Arm D:** N = 17	T0: Tag 0 der Therapie, T1: Tag 21 nach der Behandlung, T2: Follow-Up zu Tag 84 **Prim. Endpunkt:** 1. Schwere der Symptome durch periphere Neuropathie, T0,T1, T2 (erhoben durch Rating Skala) **Sekund. Endpunkte**: 2. Wert der Neuropathie, zu T0,T1, T2 (beurteilt durch unabhängige	Zu 1. Verbesserung der Symptome in allen Armen, zu T1: Arm A (Mittelwert [SD]): 1.7 (1.7), Arm B: 0.8 (1.2), Arm C: 1.6 (2.0), Arm D: 1.3 (1.3), kein signifikanter Gruppenunterschied (d = -0.3; _KI: -1.4, 0.8; p = 0.705) Zu 2. Neuropathie-Wert nahm in allen Armen ab – keine signifikanten Unterschiede Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede Zu 4. Verbesserung in allen vier Armen (32.7% mit Grad 2 oder 3 zu T0 und 17.3% zu T1, 0% mit Grad 0 zu T0 und	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine CoI “This study was supported by the Fördergesellschaft Forschung Tumorbiologie, Freiburg, Germany, and the Karl andVeronica Carstens Foundation, Essen, Germany.”	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Berechnung von Poweranalysen Intention-to-Treat Analysen Nach Möglichkeit doppelt verblindet **CONTRA:** Kleine Stichprobe Geringe Intensität der Beschwerden, die nur wenig Raum für Verbesserungen gelassen haben (Bodeneffekt) Möglichkeit von konfundierenden Variablen besteht (Medikamente und andere gleichzeitig stattfindende Therapien,	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Medicine. Ref.ID: 767	Arm C, 3x in Arm D Deutschland, 09.2000-02.2003		Placebo in gleicher Form und Frequenz verabreicht, wie in Arm D	n Neurologen) 3. Elektroneurographische Tests (durchgeführt von Neurologen) 4. Intensität der Beschwerden durch Neuropathie, zu T0 und T1 (beurteilt durch Neurologen mit NCI CTC) 5. QoL, T0, T1,T2 (erhoben mit EORTC QLQ-C30)	21.2% zu T1) – keine signifikanten Unterschiede in den vier Armen Zu 5. Moderater Anstieg, aber ohne signifikante Unterschiede **Zusammenfassung der Autoren:** "The used EA concept, HB and VitB were not superior to placebo. Since, contrary to our results, studies with different acupuncture concepts showed a positive effect on CIPN, the effect of acupuncture on CIPN remains unclear. Further randomized,			Ungleichheit der Einnahme von Medikamenten zur Krebsbehandlung zwischen Gruppen, verursacht durch Ungleichverteilung der Krebsarten (n.s.), auch deskriptive Ungleichheit der Symptome (n.s)) Wenig detaillierte Beschreibung der Ergebnisse zum Follow-Up (insgesamt knapper Ergebnisteil)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					placebo controlled studies seem necessary."				

Rostock (2013): In der Studie von Rostock und Kollegen wurden 59 Patienten untersucht, die sich gerade in einem Rehabilitationsprogramm nach einer Chemotherapie befanden. Sie wurden zufällig in vier Gruppen aufgeteilt und über drei Wochen untersucht. Die Gruppen bekamen entweder Elektroakupunktur, Hydroelektrische Bäder, eine Vitaminkombination aus Vitamin B1 und B6 oder Placebo-Kapseln. Untersucht wurden die Symptome peripherer Neuropathie, einer Störung einer oder mehrerer Nerven, die durch die Patienten selbst beurteilt wurden. Außerdem wurden die Werte der Neuropathie, die Intensität der Beschwerden (eingeschätzt durch einen Neurologen) und die Lebensqualität erhoben. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Gruppen hinsichtlich der untersuchten Faktoren nicht unterschieden. Sie verbesserten sich alle in ihren Symptomen, der Neuropathie-Wert sank, die Intensität der Beschwerden ließen nach und die Lebensqualität stieg tendenziell an. Die unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen hatten darauf aber scheinbar keinen bedeutsamen verstärkenden oder hemmenden Einfluss. 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 generell nur noch schwer möglich war und Unterschiede aus diesem Grund nicht entdeckt werden konnten. 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. Man sollte die Ergebnisse aus diesem Grund nur kritisch betrachten und die Wirkung der Kombination von Vitamin B1 und B6 nicht verallgemeinern.

Vitamin B12 und Folsäure

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Minchom (2014). An unblinded,	Monozentrisch Offen (Block-) Randomisiert	Kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mesotheliom	**Arm A:** N = 36 CTX + Vit.B12, oral + Folsäure, Vit.B12:	**Prim. Endpunkt:** 1. Grad 3, 4 Neutropenie oder Sterben innerhalb der	Zu 1. Neutropenie: Keine signifikanten Unterschiede, Arm A: 36%, Arm B: 37%; p = 0.966,	Auftreten von Übelkeit/Erbrechen, Infektionen, Durchfall,	Laut Angabe keine CoI "The authors acknowledge support from the NIHR	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Genaue Beobachtung der auftretenden NW	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
randomised phase 2 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	Phase 2 2 Arme Eingeschlossen: N = 83, Ausgewertet: N = 77 (Zu 4.), 78 (Zu 1.,2., 3.) Attrition in Arm A: 1x Behandlung verlegt, 1x Herzmuskelinfarkt, 2x nicht für Cisplatin geeignet, Arm B: 1x verschlechterte Nierenfunktion, 1x keine Daten zu Toxizität nach 1. CTX Zyklus Land: kA, 09.06-02.11	36% weiblich Alter: Median: 60 CTX: Cisplatin/ Carboplatin, z.T. RTX	intramuskulär, 1mg, alle 9 Wochen, Folsäure: oral, 400µg täglich, mind. Tag -7 CTX Dauer: bis 3 Wochen nach CTX **Arm B**: N = 41 CTX	ersten 30 Behandlungstage, von Tag 0 CTX bis 30 nach letzter CTX (erhoben durch Studienleiter) **Sekund. Endpunkte:** 2. QoL, vor Beginn der CTX, aller 6 Wochen während CTX, danach aller 3 Monate bis zu 1 Jahr (erhoben mit EORTC QLQ-C30 v.3 und dem Lungenmodul QLQ-LC13) 3. OS, ab Tag der Randomisieru	Todesfälle in Arm: 1, Arm B: 3 Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede (Median der Überlebenszeit in Monaten Arm A: 7.0, Arm B 12.3; p = 0.41) Zu 3.: Siehe NW/WW **Zusammenfassung der Autoren:** „The addition of vitamin B12 and folic acid to platinum-containing regimens did not overall improve the toxicity, quality of life or OS. Rates of grade 3/4	Verstopfung und Nephrotoxizität, jedoch nicht signifikant voneinander verschieden, selteneres Auftreten von Fatigue in Arm A (p = 0.003)	RoyalMarsden Biomedical Research Centre."	Erfassung der Übereinstimmung der Patienten Intention-to-treat Analysen Washout von vorherigen Vitamineinnahmen beachtet Anpassung des Signifikanzniveaus aufgrund von multiplem Testen **CONTRA:** Keine Verblindung Nicht Placebo kontrolliert Unklare Randomisierung, da Gruppen trotz 1:1 Verteilung nicht gleich groß sind	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
severe neutropenic toxicity. *JBMJ Open Respiratory Research*. Ref.ID: 193				ng bis zum Tod 4. Toxizität, vor jedem CTX Zyklus (gemessen durch körperliche Untersuchungen, hämatologische und biochemische Tests und Erhebung des ECOG PS und CTCAE v3.0)	neutropenia at 36/37% was as predicted.”			Gleichzeitiges Angebot weiterer supportiver Therapien, deren Einfluss nicht näher beachtet wird Stadium der Krebserkrankung unklar	

Minchom (2014): Minchom und Kollegen (2014) untersuchten die Wirkung einer Vitaminkombination aus Vitamin B12 und Folsäure auf Neutropenie 3. und 4. Grades, einer Nebenwirkung, die durch Chemotherapie auftreten kann und darin besteht, dass die Zahl der weißen Blutkörperchen im Blut abnimmt und damit das Infektionsrisiko zunimmt. Des Weiteren erfassten sie die Auswirkungen der Vitamingabe auf die Überlebenschancen innerhalb der ersten 30 Tage der Behandlung, die allgemeine Überlebenszeit, die Lebensqualität sowie die Verträglichkeit der gegebenen Stoffe. Es wurden insgesamt 77 Patienten in die Analysen eingeschlossen, die entweder an einem Bronchialkarzinom oder Mesotheliom erkrankt waren. 36 von ihnen erhielten über die Zeitspanne der Chemotherapie bis 3 Wochen nach deren Abschluss die beschriebenen Vitamine, die übrigen 41Patienten bekamen keine alternative Intervention oder ein Placebo, sondern wurden nur durch Chemotherapie behandelt. Die Zuteilung der Patienten fand zufällig statt. Die Ergebnisse ergaben keine bedeutsamen Unterschiede, d.h. dass durch die Vitaminkombination weder die Neutropenie 3. oder 4. Grades, die Überlebensdauer, noch die Lebensqualität beeinflusst wurden. Es traten keine weiteren Nebenwirkungen durch die Einnahme von Vitamin B12 und Folsäure auf. Positiv festzustellen war, dass Patienten der behandelten Gruppe seltener über Fatigue klagten, als in der Kontroll-Gruppe. Schwierig an dieser Studie sind ihr offenes Design und das Fehlen eines Placebos für die eine Hälfte der Patienten. Außerdem gab es parallel zu der Untersuchung die Möglichkeit weiterer supportiver Maßnahmen für die Patienten, deren Einfluss von den Autoren nicht weiter beachtet wird. Diese unbekannten Einflüsse und auch die Problematik im Design könnten zum Nichtfinden eines Effektes beigetragen haben.

Vitamin C und Vitamin E

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Chung (2016): Randomized Trial of Vitamin C/E Complex for Prevention of Radiation-induced Xerostomia in Patients with Head and neck Cancer. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery.*	Monozentrisch doppelt verblindet (Block-) Randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 52, Ausgewertet: N = 45, Attrition: 1x Ablehnung der Therapie in Arm A, 4x Arm B, 2x erneutes Auftreten der Erkrankung in Arm B Land: kA, 07.2008-05.2010	Kopf-Hals-Karzinom, I-IV 11.1% weiblich, Alter: Mittelwert (SD) = 58.8 (10.5) RTX, z.T. zusätzlich CTX	**Arm A:** N = 25 RTX + Vitamin E + Vitamin C, 100 IU Vitamin E + 500mg Vitamin C, oral, 2x täglich, Dauer: Woche -1 RTX bis 1 Monat nach RTX **Arm B:** N = 20 RTX + Placebo, verabreicht wie in Arm A Interventionsdauer: durchschn. 3 Monate	**Endpunkte:** 1. Xerostomie: T0: vor RTX, T1: 1 Monat post-RTX, T2: 6 Monate post-RTX (Selbsteinschätzung der Patienten durch Xerostomie-Fragebogen (XQ), Xerostomie-Score eingeschätzt durch Beobachter (XS), Speichel-Szintigrafie (Maximale Akkumulation [MA] und Ejektionsfraktion [EF])	Zu 1. jeweils Mittelwerte (SD) XQ: A: T0: 5.4 (4.3), T1: 8.1 (4.2), T2: 5.4 (4.0) T0-T1: p = 0.02 T1-T2: p = 0.007 B: T0: 4.6 (3.8), T1: 7.0 (4.5), T2: 7.0 (4.6) T0-T1: p = 0.06 T1-T2: p = 0.97 XS: A: 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 B: 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 Speichel-Szintigrafie: Kein Gruppenunterschie	Laut Angabe keine NW/WW	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Doppelte Verblindung Intention-to-treat **CONTRA:** Keine richtigen Gruppenvergleiche zw. Arm A und B zu XQ und XS Kleine Stichprobe ohne Poweranalyse Ungleicher Dropout (A: 23%, B: 4%) Keine Validierungsangaben der verwendeten Messinstrumente Schlechte Berichtqualität (z.B. Ergebnisse verwirrend berichtet)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 512				2. OS 3. DFS	d für MA, oder EF zu T1 oder T2 (p=0.86, p=0.15; p=0.57, p=0.68), Arm A zeigte bessere Werte vor Stimulation (p=0.01) und nach Stimulation (p=0.009) im Vgl. zu Arm B zu T1 Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede (Mittelwert in Monaten A: 65.9, B: 69.3; p = 0.75) Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede (Mittelwert in Monaten A: 59.6, B: 60.3; p = 0.87) **Zusammenfassung der Autoren:** “Our				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention / Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					data support the hypothesis that short-term, low-dose vitamin C/E complex supplementation during RT contributes to preservation of salivary gland function in patients with HNC, and therefore to relief of patient discomfort due to RT-induced xerostomia."				

Chung (2016): In dieser Studie wurden Daten von 45 Patienten ausgewertet. Die Patienten erhielten in zufällig aufgeteilten Gruppen entweder eine Vitaminkombination aus Vitamin C und E oder ein Placebo. Die Einnahme erfolgte ab einer Woche vor der gleichzeitig stattfindenden Radiotherapie über eine durchschnittliche Dauer von drei Monaten. Beobachtet wurden die Auswirkungen auf die Mundtrockenheit (Xerostomie) der Patienten, die allgemeine Überlebensdauer sowie die Länge des krankheitsfreien Intervalls. Man fand heraus, dass sich die Gruppe, die die Vitaminkombination genommen hatte laut den eigenen Angaben im Wert bzgl. ihrer Mundtrockenheit einen Monat nach der Radiotherapiebehandlung verschlechterte, nach sechs Monaten dann aber eine deutliche Verbesserung zeigte. Die Placebo-Gruppe zeigte einen Monat nach der Therapie zwar auch eine Verschlechterung, blieb insgesamt – auch sechs Monate danach – aber relativ konstant in ihrer Einschätzung der Stärke der Mundtrockenheit. Die gleichen Ergebnisse konnte man auch durch die Angaben der Beobachter bestätigen. Gemessen durch eine Speichel Szintigrafie, zeigten sich Vorteile für die Interventionsgruppe, was für einen positiven Einfluss der Vitaminkombination auf den Erhalt der Speicheltätigkeit spricht. Bezüglich der allgemeinen Überlebensdauer und der Länge des krankheitsfreien Intervalls ließen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. In den meisten Ergebnissen werden jedoch eher die Verläufe der einzelnen Gruppen beschrieben und kein direkter Gruppenvergleich durchgeführt. Des Weiteren sind in der Vitamin-Gruppe deutlich mehr Patienten im Verlauf der Studie ausgestiegen, als in der Placebo-Gruppe, wobei die Gründe dafür nicht erläutert werden. Aufgrund dieser Faktoren sowie der relativ kleinen Stichprobengröße kann man den Ergebnissen nur bedingt vertrauen.

2.4.14. Zink

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	verglichene Interventionen (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Tian (2018): Oral Zinc Sulfate for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials. *Frontiers in oncology.* Ref.ID: 790 Mehdipour (2011), Arbabi-kalati (2012), Mansouri (2012), Gholizadeh	Metaanalyse Vom Gründungsjahr bis 04.2018 PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase <u>Einschlusskriterien:</u> CTX Behandlung, Intervention mit oralem Zinksulfat oder identisch aussehendem, schmeckendem und gefärbtem	5 RCTs 4x doppelt verblindet, 1x dreifach verblindet Anzahl eingeschlossener Personen: 352; Range: 30-140; Median: 60 kA zu Indikation 48.4% weiblich (1x kA, Range: 28-61.4% weiblich) CTX Alter: 1x kA, 1x Range: 18-79, MW (3x): 29-47.85 Alle Studien zwischen 2011	<u>Arten der Intervention:</u> 10ml von 0.2% Zinksulfat (Spülung) bis 660mg Zinksulfat (Kapseln) täglich, Einnahme 1-3x täglich, Dauer: 3x kA, 2x 14 Tage <u>Arten der Kontrollgruppe:</u> 4x identisches Placebo, 1x Chlorhexidin	**Endpunkte** Durch Chemotherapie induzierte orale Mukositis: 1. Auftreten durch relative Häufigkeit 2. Schwere durch WHO Kriterien (4x) oder Spijkervet Skala (1x), 3. Orale Schmerzen durch VAS, 4. Beginn durch Zeitpunkt	Zu 1. Keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Mukositis zwischen den Armen (Meta-Analyse aus 3 RCTs: Gholizadeh (2017), Mansouri (2012), Rambod (2018): RR = 0.52; 95% KI: 0.17,1.64; p = 0.27; I^2 = 92% Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede in der Schwere der Mukositis: moderat/ schwer (Meta-Analyse aus 2 RCTs:	Laut Angabe keine NW/WW (Mansouri (2012))	Primärstudien: Keine Angaben zu den CoI Übersichtsarbeit: Laut Angabe keine CoI	Primärstudien: Bewertet über das Cochrane Verzerrungsrisiko assessment tool (L = low, H = high, U = unclear risk of bias) <u>Arbabi-kalati (2012):</u> L/ L/ L/ H/ L/ L/ L, H: verzerrte Erfassung von Endpunkten <u>Gholizadeh (2017):</u> U/ U/ U/ U/ L/ L/ L <u>Mansouri (2012):</u> L/ U/ L/ H/ L/ L/ L, H: verzerrte Erfassung von Endpunkten <u>Mehdipour (2011):</u> U/ L/ L/ H/ L/ H/ L,	1a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	verglichene Interventionen (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
(2017), Rambod (2018)	Placebo/anderem Wirkstoff, orale Mukositis als primärer Endpunkt, Schmerzintensität im Mundraum, Beginn der Mukositis, Toxizität von Zink und QoL als sekundäre Endpunkte, randomisiert und kontrollierte Studien, englische oder chinesische Sprache Aus-schlusskriterien: Fehlen essentieller Informationen, Duplikat mit	und 2018 durchgeführt, Iran		der Diagnose 5. Toxizität 6. QoL mit EORTC LQ-OES18	Gholizadeh (2017), Mansouri (2012): RR=0.62; 95% KI: 0.1,3.56; p=0.60; I^2=65%, schwer (Meta-Analyse aus 3 RCTs: Gholizadeh (2017), Mansouri (2012), Arbabi-kalati (2012): RR = 0.70; 95% KI: 0.29,1.71; p = 0.44; I^2 = 0%) Mehdipour (2011): Mittlere Schwere der Mukositis in Arm A tendenziell geringer als in Arm B (in zwei von vier Wochen signifikant; p = 0.025) Zu 3. Arbabi-kalati (2012): Von 3. bis 10. Woche in			H: verzerrte Erfassung von Endpunkten, selektives Berichten Rambod (2018): L/ L/ L/ L/ H/ L/ L, H: Fehlende Daten Insgesamt: Publication Bias konnte nicht berechnet werden Übersichtsarbeit: **PRO:** Genaue Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien, validierte Outcomes, Auswahl verblindeter Studien mit Kontrollgruppe Enge Suchstrategie in drei Datenbanken plus manuelle Suche	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	verglichene Interventionen (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	schlechter Methodik und ungenügenden Daten, Behandlung mit RTX oder Chemo-Radio-Therapie 5 eingeschlossene Studien, Anzahl untersuchter Personen: 352				Arm A weniger starke Schmerzen als in Arm B ($p < 0.005$) Gholizadeh (2017): Keine Unterschiede in Schmerzintensität, Arm B zeigte größere Wirksamkeit in Linderung der Schmerzen am Ende der 4. Woche ($p = 0.03$) Zu 4. Rambod (2018): Keine signifikanten Unterschiede des Beginns der Mukositis zwischen den Armen (Tage [SD]: Arm A: 5.83 [3.37] vs. B: 4.58 [2.47]; $p = 0.34$)			und Beachtung aktueller Forschung Vier-Augen-Prinzip bei der Datenextraktion und -auswertung mit Beurteilung eines Dritten bei Uneinigkeit Genaue und sorgfältige Datenextraktion der Studien (Kontaktsuche mit dem Autor bei fehlenden Informationen) Beurteilung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien Studienprotokoll vorhanden **CONTRA:**	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	verglichene Interventionen (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 6. Arbabi-kalati (2012): Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p = 0.15-0.91) **Zusammefassung der Autoren:** "We concluded that oral zinc sulfate may not have any clinical benefits in prevention or reduction of incidence, severity, and pain intensity of chemotherapy-induced oral mucositis in cancer patients based on limited data."			Evidenztabellen nur mit den Rahmenbedingungen der Intervention, nicht aber den genauen Ergebnissen Zum Teil fehlende Angaben zu den Primärstudien (z.B. Indikationen) Keine Angaben der COI der Primärstudien Berechnungen der Meta-Analyse zum generellen Auftreten der Mukositis trotz sehr großer Heterogenität (I^2 = 92%) Keine Angabe der Ausschlussgründe für 16 Studien nach	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	verglichene Interventionen (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								dem Screening von Title und Abstract Keine Beachtung der teilweise geringen Stichprobengrößen oder fehlender demographischer Angaben (Mehdipour) – Wie kann ohne Angabe von Alter und Geschlechtsverhältnissen von einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden? Trotz Bewertung des Verzerrungsrisikos, wenig Einbezug dieser in die Interpretation der Ergebnisse Falsche Interpretation des I^2	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	verglichene Interventionen (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
								(siehe S.3, Statistical Analysis)?	

Tian (2018): Die hier durchgeführte Meta-Analyse fand über drei durchsuchte Datenbanken fünf Studien, die sich mit den Auswirkungen von Zink auf durch Chemotherapie ausgelöste Mundschleimhautentzündung (Mukositis) beschäftigten. Alle fünf Studien unterteilten die untersuchten Patienten zufällig in zwei gleich große Gruppen, von denen die eine Gruppe Zink und die andere ein identisch aussehendes Placebo erhielt. Erhoben wurden das Auftreten, der Beginn und die Schwere der Mundschleimhautentzündung sowie Schmerzen im Mundraum, die Verträglichkeit von Zink und die Lebensqualität. Jedoch erfüllten nur das Auftreten und die Schwere der Entzündung der Mundschleimhaut während der Chemotherapie die Kriterien für eine Meta-Analyse. Diese ergab, dass Zink keinen Einfluss auf die beiden Parameter hatte und keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen deutlich wurden. Die Ergebnisse der übrigen erhobenen Parameter konnte nur beschrieben werden. Dabei zeigte sich, dass Schmerzen im Mundbereich und der Beginn der Mundschleimhautentzündung durch Zink nicht positiv beeinflusst werden konnten. Auch auf die Lebensqualität schien Zink keine Auswirkungen zu haben, wobei die Autoren selbst hervorheben, dass die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen, da sie sich nur auf wenige Studien beziehen konnten. Gleiches gilt für die Verträglichkeit von Zink, die gut zu sein schien, aber nur in einer Studie untersucht wurde. Insgesamt scheint Zink anhand des Urteils dieser Meta-Analyse keine positive Wirkung während Chemotherapie auf die Entzündung der Mundschleimhaut zu haben, wobei man in Betracht ziehen muss, dass die Datenlage bisher relativ begrenzt ist, um auf ihrer Grundlage Empfehlungen treffen zu können. Die in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wiesen zum Großteil selbst bereits methodische Schwierigkeiten auf und ließen des Weiteren teilweise offen, wie vergleichbar die eingeschlossenen Studien letztendlich wirklich waren, da sie keine Angaben zu bspw. Stichprobengröße oder allgemeinen Patientencharakteristika, wie Alter und Geschlecht gaben. Die Autoren setzten sich mit diesen Problemen zwar auseinander, bezogen die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse später aber nicht mehr in Ihre Schlussfolgerungen mit ein.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Arbabi-kalati (2012): Evaluation of	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet	Verschiedene Krebsarten 48% weiblich,	**Arm A:** N = 25 CTX + Zink, 3x 220mg Zinksulfat	vor CTX und alle 2 Wochen bis zum Ende der CTX	Zu 1. In 8., 12., 16. und 20. Woche der CTX signifikante Unterschiede in der	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Bei den zahlreichen Analysen, die	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: A double-blind randomized clinical trial. ***Archives of*** *Iranian Medicine* . Ref.ID: 768	(Block-) randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 50, Ausgewertet: N = 50 Iran, 2008-2009	Alter: MW: 49.4; SD: 3.4; Range: 18-79 CTX KPS ≥60	täglich, während CTX **Arm B**: N = 25 CTX + Placebo Dauer in beiden Armen: bis zu 20 Wochen	**Endpunkte** 1. Mukositis anhand Kriterien der WHO von 0 bis 4 2. Xerostomie mit Lent Soma Skala von 1 bis 4 3. Schmerz mit VAS von 0 bis 10 4. QoL durch EORTC LQ-OES18	Schwere der Mukositis zwischen Arm A und Arm B (Woche 8: Arm A: Mittelwert [95% KI] = 1.54 [1.29,1.79], Arm B: 2.2 [1.99,2.4], Woche 20: Arm A: 1.16 [0.57,1.17], Arm B: 2.33 [0.89,3.76]; p < 0.005), keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der Behandlung der Mukositis (p = 0.13) Zu 2. Signifikante Unterschiede zwischen Arm A und Arm B ab Woche 4 der CTX (Woche 4: Arm A: Mittelwert [95% KI] = 2.44 [2.19,2.68], Arm B: 3.32 [3.09,3.54]; p < 0.005),			durchgeführt wurden, wird der Fehler aufgrund wiederholter Messungen mitberücksichtigt Doppelte Verblindung **CONTRA:** Es fehlen wichtige Angaben zu den Patienten, wie Daten zu ihrer Krebserkrankung und ihr Zinkspiegel zu Beginn der Untersuchung – somit weiß man nichts über die Verteilung dieser Merkmale in den beiden Armen der Untersuchung Es fehlen Angaben dazu, wie viele Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten, d.h. aller zwei Wochen tatsächlich erhoben wurden (Unklar ob alle	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Intensität der Xerostomie blieb in Arm A über die folgenden Wochen geringer als in Arm B (Woche 20: Arm A: Mittelwert [95% KI] = 1.16 [0.73,1.59], Arm B: 2.5 [2.05,2.94]; p = 0.0049), keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der Behandlung der Xerostomie (p = 0.23) Zu 3. Von der 6. bis 20. Wochen fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Arm A und Arm B (Woche 6: Arm A: Mittelwert [95% KI] = 5.56 [5.097,6.02], Arm B: 7.48 [7.04,7.91]; p = 0.003, Woche 20: Arm A: 4.00			Probanden ausgewertet wurden, da keine Angaben und keine geplante Intention-to-Treat bzw. keine Angaben zu Drop-Outs etc. gemacht werden) Schmerz nur mithilfe eines Items erhoben Es bleibt unklar, ob die Zuteilung der Patienten verdeckt stattgefunden hat Z.T. fehlen Mittelwerte und Konfidenzintervalle zu den berichteten Ergebnissen (z.B. zum Zeiteffekt bezogen auf Xerostomie und Schmerzen)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					[3.12,4.87], Arm B: 7.00 [6.40,7.59]; p = 0.0049) Zu 4. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p = kA) **Zusammenfassung der Autoren:** "The results of the present study show that using zinc sulfate can significantly decrease mucositis intensity and xerostomia in patients who suffer from different malignancies and are under chemotherapy treatment."				

Arbabi-kalati (2012): In dieser Studie wurden 50 Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt dabei zusätzlich zur Chemotherapie eine Zinkbehandlung und die andere ein Placebo. Untersucht wurden das Auftreten von Mundschleimhautentzündung (Mukositis) und Mundtrockenheit (Xerostomie) sowie Schmerzen und die Lebensqualität der Patienten. Man zeigte, dass sich die Dauer der Mundschleimhautentzündung zwischen den Gruppen zwar nicht unterschied, in der Zink-Gruppe aber deutlich leichter ausfiel, als in der Placebo-Gruppe und sich über den Untersuchungszeitraum der 20 Wochen stärker verbesserte. Das Gleiche

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
galt für Mundtrockenheit. Des Weiteren klagten Patienten der Zink-Gruppe über weniger Schmerzen. Die Lebensqualität betreffend fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Zink kann laut den Ergebnissen dieser Studie also zwar nicht das Auftreten von Mundschleimhautentzündung und -trockenheit verhindern, jedoch aber ihre Schwere und Intensität verringern. Generell sollte man die Aussagen dieser Untersuchung aber mit Vorsicht betrachten, da man mehrere methodische Mängel in ihrer Durchführung feststellen kann. Zum einen werden keine Daten zu den Krebserkrankungen der Patienten angegeben, noch der Zinkspiegel vor Beginn der Untersuchung. Somit könnten in diesen Punkten bereits unabhängig von der Intervention Unterschiede in den Gruppen bestanden und das Ergebnis beeinflusst haben. Zum anderen bleibt unklar, wie lange die einzelnen Patienten mit der Chemotherapie behandelt wurden, weshalb ungewiss ist, ob jeder Patient zu jedem Zeitpunkt erhoben wurde. Aus diesem Grund kann man den Ergebnissen nur bedingt vertrauen.									
Braga (2015): Effect of Zinc Supplementation on Serological Response to Vaccination Against Streptococcus Pneumoniae in Patients Undergoing Chemotherapy	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme (2 zusätzliche Arme mit gesunder Kontrollgruppe – nicht relevant) Eingeschlossen: N = 25, Ausgewertet: N = 25 Brasilien, Zeitraum: kA	kolorektales Adenokarzinom, II, III, IV 64% weiblich Alter: MW: 63.0; SD: 15.0 Post-OP, CTX + Impfdosis: 0.5ml 23-wertiges Pneumokokken-Polysaccharid, +2 Tage nach erster Zinkgabe	**Arm A:** N = 10 CTX + Zink 2x 35mg Zinksulfat täglich (1h nach dem Frühstück und 1h nach dem Abendessen) **Arm B**: N = 15 CTX + Placebo, in gleicher Menge und Intensität wie in Arm A Dauer in beiden Armen: 16 Wochen	T0: Vor Impfung T1: nach 4 Wochen (vor CTX) T2: nach 16 Wochen (nach 3 Zyklen CTX) **Primäre Endpunkte** 1. Antikörperkonzentration gegen Serotype 1, 5, 6B, 9V, 14 und 18C nach Pneumokokken Impfung durch ELISA	Zu 1. T0-T1/T2: Erhöhte Antikörperkonzentration gegen alle Polysaccharide in beiden Armen ($p < 0.01$), T2: signifikant höhere PS6-Konzentration in Arm B im Vergleich zu A (Arm A: Mittelwert [95% KI] = 2.96 [1.74,5.03], Arm B: Mittelwert [95% KI] = 10.75 [5.37,21.54]; $p < 0.01$) Zu 2. Nach 1) keine signifikanten Unterschiede, nach	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI Von der *Fundacao de Amparo à Pesquisa do Estado de Sao Paulo* finanziert	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Doppelte Verblindung **CONTRA:** Die Vergleiche der Gruppen (d.h. innerhalb der Krebspatienten oder der Vergleich mit der gesunden KG) wird sehr selektiv und schwer nachvollziehbar gemacht – führt ebenfalls zu selektiver und sprunghafter Berichterstattung Unklare Art der Randomisierung, Arm A besteht aus 10 und Arm B aus 15 Patienten	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
for Colorectal Cancer. *Nutrition and cancer*. Ref.ID: 769				Protokoll zu T0, T1 und T2 2. Serokonversionsrate durch 1) IgG Werte > 1.3µg/mL und 2) zweifacher Anstieg in IgG Konzentration verglichen mit Werten zu T0 3. Zink Plasma Konzentration mithilfe Atomabsorptionsspektrometrie zu T0 und T2	2) nur Vergleich mit gesunder KG Zu 3. Erhöhte Zinkkonzentration nach Zinkgabe (Arm A: T0: Mittelwert [SD] = 86.0 [14.1], T2: Mittelwert [SD] = 128.9 [33.4]; p = 0.01, T2: Vgl. Arm A/ Arm B: Arm A: Mittelwert [SD] = 128.9 [33.4], Arm B: Mittelwert [SD] = 89.2 [19.0]; p = 0.001) Zusammenfassung der Autoren: “In contrast to our initial hypothesis, except for the vaccinal antigen PS6, Zn supplementation for 16 wk did not result in higher antibody titers in response to the			Kleine Stichprobe ohne Testung der Normalverteilung als Voraussetzung für t-Test Keine Untersuchung der NW	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					vaccine in patients undergoing chemotherapy. However, they maintained an adequate seroconversion rate 16 wk after vaccination in contrast to those who had received placebo. This data suggests that Zn exerts a protective effect against oncologic drug-related immunosuppression.”				

Braga (2015): Diese Studie untersuchte die Wirkung einer Pneumokokken-Impfung bei Patienten mit kolorektalem Adenokarzinom, die zusätzlich dazu entweder Zink oder ein Placebo bekamen. Um die Reaktion des Körpers auf die Impfung zu testeten wurden zwei Methoden angewandt. Zum einen wurde die Konzentration an Antikörpern gegen Bakterien oder Viren (Erreger) der Pneumokokken Erkrankung gemessen und zum anderen die Serokonversionsrate untersucht, die etwas über die Bildung einer Immunität gegenüber der Erkrankung aussagt. In beiden Gruppen zeigte sich nach der Impfung eine erhöhte Antikörperkonzentration im Blut, was verdeutlicht, dass alle Patienten, unabhängig von ihrem Gesundheitsstatus eine angemessene immunologische Antwort auf die Impfung zeigten. Bezüglich der Serokonversionsrate wurden ebenso keine Unterschiede festgestellt. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen darauf, dass Zink zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Serokonversionsrate verhelfen könne, was sich aber nicht mit den dargelegten Daten deckt, da sich Zink- und Placebo-Gruppe, wie bereits berichtet, nicht unterschieden. Das Fazit ist daher, dass Zink laut dieser Studienergebnisse scheinbar keinen Einfluss auf die Reaktion des Körpers nach einer Pneumokokken Impfung hat. Weitere Kritikpunkte dieser Untersuchung sind die kleine Anzahl an Patienten, die unklare Randomisierungsmethode und der bestehende Eindruck des selektiven Berichtens.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ertekin (2004): Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *International journal of radiation oncology*,	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 30, Ausgewertet: N = 27, Attrition in Arm B: 1x Todesfall, 1x Rückzug von Studie Drop-Out in Arm B:1x nicht zum Follow-Up erschienen Türkei, 05.2011-05.2002	Kopf-Hals Karzinom 22% weiblich, Alter: Median: 54; Range: 18-71 RTX und z.T. CTX	**Arm A:** N = 15 RTX + Zink, 3x 50mg täglich, aller 8h, von Tag 0 RTX bis +6 Wochen nach RTX, **Arm B**: N = 12 RTX + Placebo, in gleicher Intensität eingenommen, wie in Arm A Dauer in beiden Armen: bis zu 13 Wochen	Baseline vor RTX, 1x wöchentlich während RTX, +1 Tag nach RTX, Follow-Up +6 Wochen nach RTX **Primärer Endpunkt** 1. Orale Mukositis: Dauer, Schwere und Beginn mit RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Kriterien **Sekundärer Endpunkt:** 2. Gewicht	Zu 1. Signifikante Unterschiede in der Woche des ersten Auftretens der Mukositis (Arm A: Median [Range] Woche 3 [0-5], Arm B: Woche 2 [2-3]; $p < 0.05$), in ihrer Schwere (Arm A: Median [Range]: 1 [0-2], Arm B: 3 [2-3]; $p < 0.05$) und in der RTX Dosis, die zur Entwicklung der Mukositis führte (Arm A: Median [Range]: 3600 [2400-4400], Arm B: 2000 [1800-2800] $p < 0.01$), 6 Wochen nach der RTX wurde in Arm A signifikant seltener Mukositis gefunden, als in Arm B (Arm A: 6.7%, Arm B: 83.3%; $p < 0.01$)	Folgende NW/WW wurden berichtet: Grad 3 Erbrechen und Übelkeit bei 3 Patienten (20%) in Arm A	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden **CONTRA:** Kleine Stichprobe Insgesamt wird sehr selektiv berichtet: Es fehlen z.T. die statistischen Parameter zu beschriebenen Analysen (das Gewicht der Patienten betreffend), die Art der Randomisierung und Verblindung bleiben unklar Keine detaillierte Beschreibung der Rahmenbedingungen In der Methodik wird nicht erwähnt, dass das Gewicht mit untersucht werden soll, taucht in den Ergebnissen dann aber mit auf	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
biology, physics. Ref.ID: 771					Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p = kA) **Zusammenfassung der Autoren:** "Zinc sulfate is beneficial in decreasing the severity of radiation-induced oropharyngeal mucositis and oral discomfort. It is inexpensive and easy to administer, with no serious side effects."			Keine Effektstärken bzw. Konfidenzintervalle Stadium der Krebserkrankung unklar Keine genauen Angaben zum Randomisierungsverfahren	
Ertekin (2004): Die Studie beschäftigte sich mit den Auswirkungen von Zink auf das Auftreten von Entzündungen der Mundschleimhaut (Mukositis) bei 30 Patienten mit Kopf-Hals Karzinom während Radiotherapiebehandlung. Zu diesem Zweck wurden alle Patienten zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die eine Hälfte Zink und die andere ein Placebo erhielt. Untersucht wurden in den darauffolgenden 13 Wochen das Einsetzen, die Dauer und die Schwere von Mundschleimhautentzündung. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass diese in der Zink-Gruppe später einsetzte, weniger schwer war, erst bei höherer Strahlungsdosis entstand und weniger lange anhielt, als in der Vergleichsgruppe mit Placebo. Kritisch an der Studie ist jedoch die geringe Anzahl der untersuchten Patienten. Aufgrund der Tatsache, dass außerdem verschiedene Aspekte zum Ablauf und Vorgehen innerhalb der Untersuchung unklar bleiben, sollte man anhand der Studie keine allgemeinen Aussagen zur Wirkung von Zink treffen.									
Gorgu (2013): The effect of	Prospektiv Monozentrisch	Kopf-Hals Karzinom 2.5% weiblich,	**Arm A:** N = 16 RTX + Zink, oral, 4x 25mg	**Primäre Endpunkte** 1. Orale Mukositis	Zu 1. Keine Gruppenunterschiede im Auftreten der	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden **CONTRA:**	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
zinc sulphate in the prevention of radiation induced oral mucositis in patents with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Research*. Ref.ID: 787	offen randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 40, Ausgewertet: N = 40 Türkei, Zeitraum: kA	 Alter: Median: 57; Range: 41-74 RTX und z.T. CTX	Zinco-C täglich, Dauer: kA **Arm B**: N = 24 RTX	erhoben durch RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Kriterien (Baseline vor RTX, 1x wöchentlich während RXT, +1 Tag nach RTX) 2. Ösophagitis (keine Angaben zu Erhebungszeitpunkten und Methode – wahrscheinlich auch RTOG Kriterien) 3. Serumlevel von Zink mit ICP-MA (Baseline vor RTX, +1 Tag nach RTX)	Mukositis (Grad 0, 1, 2, 3 in Arm A: 12, 7, 5, 0, in Arm B: 3, 6, 6, 1, X^2 = 5.174, p = 0.159) Zu 2. Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Zink und Osophagitis (Grad 0, Grad 1, Grad 2, Grad 3 in Arm A: 6, 10, 6, 2 in Arm B: 2, 6, 7, 1; p = 0.159) Zu 3. Zinkspiegel nach der Behandlung in Arm B signifikant geringer, als in Arm A (Mittelwerte: kA, p = 0.05) **Zusammenfassung der Autoren:** "In conclusion, we found that zinc sulphate prophylaxis does not reduce			Fehlende Informationen zu: Statistischen Kennwerten im Ergebnisteil, Informationen zur Erhebungsmethode und Zeitpunkten in der Methodik sowie der Dauer der Intervention Voraussetzungen für berechnete Chi Quadrat Analysen sind nicht gegeben, da die Stichprobe zu klein ist, um in jeder Zelle 5 Fälle aufweisen zu können Fraglichkeit der Randomisierung, da sich Gruppen in ihrer Größe unterscheiden es bestehen Unterschiede in der Anzahl von Patienten, die vor RTX operiert wurden (71% in Arm B	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					incidence of mucositis and esophagitis in head and neck patients who were treated with RT. However, it appears that zinc supplementation maintains the plasma zinc level in these patients."			vs. 44% in Arm A) und parallel CTX erhielten Keine Verblindung Keine Placebogruppe Keine Untersuchung der NW Kleine Stichprobe ohne Durchführung von Poweranalysen Stadium der Krebserkrankung unklar	
Gorgu (2013): Gorgu und Kollegen untersuchten in der vorliegenden Studie die Auswirkungen der Gabe von Zink auf das Auftreten von Mundschleimhautentzündung (Mukositis) und Entzündung der Speiseröhre (Ösophagitis) bei 40 Kopf-Hals-Karzinom Patienten. Zusätzlich zur Radiotherapie erhielten 16 der 40 Patienten Zink. Die Patienten der zweiten Gruppe bekamen nur die Radiotherapie ohne jegliche andere Behandlung und bildeten somit eine Kontrollgruppe ohne Placebo. Am Ende der Untersuchung zeigten sich keine Unterschiede im Auftreten einer Mundschleimhautentzündung. Zink konnte also weder das Auftreten von Mundschleimhautentzündung noch von einer Entzündung der Speiseröhre reduzieren. Der Zinkspiegel war in der Kontrollgruppe jedoch deutlich geringer, als in der Zink-Gruppe, die ihren Zinkspiegel halten konnten. Generell konnten die statistischen Testungen dieser Studie keine Effekte von Zink nachweisen. Allerdings weist die Untersuchung mehrere schwerwiegende methodische Mängel auf, wodurch die Ergebnisse kaum interpretierbar sind. Durch das Fehlen von Angaben zur Dauer der Zinkgabe oder dem Verfahren, nach dem die Patienten in die Gruppen aufgeteilt wurden, kann die Studie nicht nachvollzogen werden. Hinzu kommt, dass die Stichprobe sehr klein und vor allem für die berechneten Analysen nicht ausreichend groß war. Auch der schon von Beginn an bestehende Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen, kann die Ergebnisse beeinflusst haben. Insgesamt muss man diese Studie mit Vorsicht betrachten.										
Halyard (2007): Does	Prospektiv Multizentrisch	Kopf-Hals Karzinom	**Arm A:** N = 76	Wöchentlich während der RTX und +1,	Zu 1. Kein signifikanter Unterschied im	Folgende NW/WW wurde	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
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).	doppelt verblindet randomisiert Phase 3 2 Arme Eingeschlossen: N = 169, Ausgewertet: N = 159 Attrition/Drop-Out (Arm A/B): Abbruch (27/17), NW (6/5), Krankheitsfortschritt (1/2) , andere med. Probleme (3/5), Verstorben (2/2), andere Gründe (8/7) Insgesamt: A: 47; B: 38 Land: kA, 05.2002-10-2005	30% weiblich, Alter: Median: 59; Range: 31-88 RTX und z.T. CTX	RTX + Zink, 3x 45mg Zink Sulfat täglich, innerhalb der ersten 7 Tage der RTX bis 4 Wochen nach Ende der RTX, Dauer: keine genaue Angabe (über die Zeit der RTX bis einen Monat danach) **Arm B**: N = 83 RTX + Placebo mit gleicher Frequenz wie in Arm A verschrieben	+2, +3, +6 Monate nach RTX **Prim. Endpunkt** 1. Beginn der Dysgeusie mit ausgewählten Fragen aus dem Wickham Fragebogen **Sekund. Endpunkte** zu 2 Monaten nach RTX 2. Auftreten von Dysgeusie 3. QoL ohne genaue Angaben zum Fragebogen (linear analog assessment scale)	Zeitintervall (Arm A: Medianintervall = 2.3 Wochen, Arm B: Medianintervall = 1.6 Wochen; p = 0.09), Weitere Analysen: einzig signifikant beeinflussender Faktor des Zeitintervalls war die Menge oraler Schleimhaut im bestrahlten Bereich (Zeitwert: kA, p = 0.004), Zink nahm keinen positiven Einfluss auf die klinischen Parameter, wie Unterbrechungen während der RTX oder das Zeitintervall bis zur Genesung des Geschmacks (Erholung der Symptome bei Arm A: 5%, Arm B: 16%; p = kA)	berichtet: In Arm A kam es häufiger zu moderater und schwerer Dysphagie, als in Arm B (Arm A: 7%, Arm B: 4%, p = 0.02), ansonsten keine signifikanten Unterschiede in Frequenz und Schwere der NW zwischen den Gruppen		Berechnung von Poweranalysen zur Aufdeckung von Veränderungen Gegebene Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn in allgemeinen Charakteristika Große Stichprobe aufbauend auf Poweranalyse Doppelte Verblindung Beachtung der auftretenden NW Nachfrage über Patient Compliance **CONTRA:** Es bleibt unklar, wie viele Patienten zu den einzelnen Zeitpunkten erhoben wurden – scheinbar war ein Follow-Up Wert ausreichend um in die	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
International journal of radiation oncology, biology, physics. Ref.ID: 773				4. Toxizität mit Common Toxicity Criteria, v2 5. Gewicht vom Arzt gemessen	Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Geschmacksveränderungen (Arm A: 73%, Arm B: 84%; p = 0.16) Zu 3. Keine signifikanter Gruppenunterschied Zu 5. Patienten in Arm A konnten ihr Gewicht eher halten, als in Arm B (Arm A: 99%, Arm B: 92%; p = 0.04) **Zusammenfassung der Autoren:** "Zinc sulfate did not significantly increase the interval to taste alterations, nor did it appear to decrease the incidence of taste			Analysen einzufließen (wobei nur 83 von 169 Patienten die ganze Studie durchführten (49%)) - Die Attrition wird ohne entsprechende Zeitpunkte aufgeführt: 32% in Arm A und 20% in Arm B fielen aus, weil sie nicht weiter machen wollten Keine Angaben zum Zinkspiegel der beiden Gruppen Für die genutzten Erhebungsmethoden (z.B. Fragebogen zur QoL) wird nur auf Literatur verwiesen, aus der sie entnommen wurden – aus Studie selbst nicht zu entnehmen Stadium der Krebserkrankung unklar	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					alterations or the interval to taste recovery. It is impossible to know how often zinc is prescribed to cancer patients for this indication, but the negative findings from this study indicate that zinc sulfate, as administered in this trial, should not be prescribed to cancer patients under these circumstances and for this purpose.”			Keine genauen Angaben zum Randomisierungsverfahren	

Halyard (2007): Halyard und Kollegen untersuchten in ihrer Studie an 169 Patienten mit Kopf-Hals Karzinom den Einfluss von Zink auf Veränderungen des Geschmackssinns (Dysgeusie), die Lebensqualität und das Gewicht während der Behandlung durch Radiotherapie. Zusätzlich wurde die Verträglichkeit von Zink betrachtet. Patienten bekamen dafür zufällig entweder Zink oder ein Placebo verabreicht. Es stellte sich heraus, dass durch Zink weder das Zeitintervall bis zum Auftreten von Geschmacksveränderungen, noch die generelle Häufigkeit oder die Zeitspanne bis zu einer Erholung der Symptome verbessert wurden, ebenso wenig wie die Lebensqualität. Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen vergleichbar oft und schwer auf, mit Ausnahme von Schluckstörungen, die in der Zink-Gruppe deutlich öfter beschrieben wurden. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Zink keinen positiven Einfluss auf Geschmacksveränderungen während einer Radiotherapie nehmen kann. Die Autoren der Studie beschäftigten sich ausführlich mit der notwendigen Stichprobengröße für ihre Analysen und untersuchten eine große Anzahl an Patienten. Die Gruppen wurden zu Beginn auf ihre Vergleichbarkeit getestet, was eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlicher werden lässt. Hauptkritikpunkt an dieser Studie ist der Ausfall der Patienten über die Zeit. Unklar bleibt dabei, wann und aus welchen Gründen die untersuchten Personen die Studie verließen, zudem sind die Rahmenbedingungen der Studie unzureichend beschrieben.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Iovino (2018): High-dose zinc oral supplementation after stem cell transplantation causes an increase of TRECs and CD4+ naïve lymphocytes and prevents TTV reactivation. *Leukemia Research*	Prospektiv Monozentrisch verblindet hinsichtlich Datenauswertung randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 18, Ausgewertet: N = 18 Italien, 02.2015-05.2016	Multiples Myelom 33.3% weiblich, Altersrange: 47-72 Post-transplant	**Arm A:** N = 9 Zinksulfat, 600mg täglich, Tag +5 bis +100 Dauer: 95 Tage **Arm B**: N = 9	**Endpunkt** 1. Toxizität von Zink mit CTCAE v3.0, kA zum Erhebungszeitpunkt	Anmerkung: Höherer Zinkspiegel in Arm A, aber kein signifikanter Unterschied zu Arm B (Arm A 107µg/dL, Arm B: 142 µg/dL, p = 0.08) **Zusammenfassung der Autoren:** “Finally, we did not observe any severe AEs, in spite of a high dose of zinc. The increase in zinc serum levels among the treated patients at day +100, although not significant, suggests a good compliance to treatment and a doseresponse effect on thymic output.”	In 55.5% der Fälle traten NW auf (4x Übelkeit, 1x Durchfall jeweils in beiden Gruppen), die sich jedoch nicht signifikant zwischen den Armen unterschieden (p = 1), ein Patient pro Arm litt unter Fieber >100.4 °F	Laut Angabe keine CoI Finanzielle Unterstützung von *School of Medicine of the University of Pisa and AIL Pisa*	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Untersuchung der NW Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn der Untersuchung in ihren allgemeinen Charakteristika und Zinkspiegel Test auf Normalverteilung der Daten **CONTRA:** Kleine Stichprobe, (Pilot-Studie) Keine einfache Verblindung, da nur Auswertung verblindet war Für Patienten nicht verblindet und keine Placebogruppe	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
. Ref.ID: 774								Stadium der Krebserkrankung unklar Keine genauen Angaben zum Randomisierungsverfahren	
Iovino (2018): Die Studie von Iovino und Kollegen beschäftigte sich in ihrem Schwerpunkt mit der Untersuchung verschiedener präklinischer Daten, die im Zusammenhang mit Parametern des Immunsystems nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation standen. Von 18 Patienten gaben sie 9 Personen nach der Transplantation Zinksulfat und untersuchten nachfolgend das Blut der Patienten. Zusätzlich dazu erhoben sie Nebenwirkungen, die aufgrund der Zinkgabe von den Patienten beschrieben wurden. Es zeigten sich Fälle von Übelkeit und Durchfall, sowie auftretendes Fieber, wobei dies in der Zink-Gruppe nicht häufiger beobachtet wurde, als in der Placebo-Gruppe. Somit lässt sich schlussfolgern, dass Zink keine negativen Auswirkungen hat, obwohl es in höherer Dosis verabreicht wurde. Insgesamt kann man die Ergebnisse jedoch nur mit Vorsicht interpretieren, da es sich bei 18 Personen um eine sehr kleine Stichprobe handelt und Verallgemeinerungen dadurch nur sehr beschränkt möglich sind.									
Lin (2006): Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet (Block-) randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 100, Ausgewertet: N = 97	Kopf-Hals Karzinom, I-IV 14.4% weiblich, Alter: MW: 50.5; SD: 11 RTX und z.T. CTX	**Arm A:** N = 49 RTX + Zink, oral, 3x 25mg Pro-Z täglich, von Tag 0 bis zum letzten Tag der RTX **Arm B**: N = 48 RTX + Placebo, in gleicher Intensität und	Während der Behandlung + Follow-Ups: +3 Monate, +12 Monate **Endpunkte** 1. Grad 2 und 3 Mukositis 2. Grad 2 und 3 Dermatitis,	Zu 1. Grad 2 und 3 Mukositis tauchte in Arm B signifikant früher auf (p = 0.017, 0.0003), die Mukositis war in Arm A weniger schwer, als in Arm B (p = 0.003), 2 Wochen nach RTX zeigten beide Arme ähnliche Verbesserung	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angaben zu den CoI Gesponsort von der *Chi-Mei Foundation Medical Center*	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Berechnung von Poweranalysen Testung auf gegebene Vergleichbarkeit der Gruppen auch in Bezug auf den Zinkspiegel Große Stichrobe Doppelt Verblindet	1b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* Ref.ID: 776	Attrition nach 3 Wochen: freiwilliger Ausstieg 1x A und 2x B Taiwan, 01.2003-08.2004		Frequenz wie in Arm A Dauer in beiden Armen: 2 Monate	beides aufgenommen durch RTOG Kriterien für akute Morbidität 3. Toxizität vom leitenden Forscher eingeschätzt und Scoring nach RTOG	Zu 2. Grad 2 und 3 Dermatitis tauchte in Arm B signifikant früher auf (p = 0.014, 0.0092), die Dermatitis war in Arm A weniger schwer, als in Arm B (p = 0.003), 2 Wochen ach RTX zeigten beide Arme ähnliche Verbesserung Anmerkung 1: Der Zinkspiegel war in Arm A signifikant höher als in Arm B (Arm A: Mittelwertsdifferenz [SD] = 20.5 [39.9], Arm B = -1.5 [39.1]; p = 0.02) Anmerkung 2: Keine Auswirkungen von Zink auf die Länge der CTX, Tendenz zu reibungsloserem			**CONTRA:** Die Untersuchungszeitpunkte der Patienten bzgl. Mukositis und Dermatitis bleiben unklar – erst nach Auftreten wird wöchentlich untersucht Keine Angaben zu Gründen für Attrition (3%)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Verlauf mit weniger Unterbrechungen in Arm A, aber nicht signifikant, Gewichtsverlust in beiden Armen gleich **Zusammenfassung der Autoren:** "Zinc supplementation, formulated as a drug containing Pro-Z, was found to be effective in improving mucositis and dermatitis during radiotherapy. The drug was easy and safe to administer. The benefits were not found to extend to weight gain. This drug enabled the smooth administration of radiotherapy."				

Lin (2006): Die Studie beschäftigte sich mit der Untersuchung von 100 Kopf-Hals-Karzinom Patienten, die mit Radiotherapie behandelt wurden. 50% der Patienten wurden zufällig in eine Gruppe eingeteilt, die täglich Zink erhielt, die andere Hälfte bekam ein Placebo aus Sojaöl. Im weiteren Verlauf wurden das Zeitintervall bis zum Auftreten, die Schwere und

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
die Dauer von Mundschleimhautentzündung (Mukositis) und Ekzemen (Dermatitis) beobachtet. Sowohl ein Entzündung der Mundschleimhaut als auch Ekzeme traten in der Zink-Gruppe später auf und waren von geringerer Schwere. Zwei Wochen nach Beenden der Radiotherapie zeigten sich jedoch ähnliche Verbesserungen in beiden Gruppen. Als zusätzliche Ergebnisse berichten die Autoren, dass Zink keine Auswirkungen auf die Länge einer zusätzlich stattfindenden Chemotherapie hatte, die Tendenz aber auf einen reibungsloseren Verlauf hindeutete. Zink verursachte keine zusätzlichen Nebenwirkungen, sondern wurde gut vertragen. Anhand dieser Studie kann man insgesamt auf eine positive Wirkung von Zink während Radiotherapie schließen.									
Lin (2008): Effects of zinc supplementation on clinical outcomes in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers: a double-blinded randomized study.	Follow-Up Studie zu Lin (2006) Siehe oben (Lin, 2006)	Siehe oben (Lin, 2006)	Siehe oben (Lin, 2006)	Bestimmung des Tumorstadiums 1x während der Studie, dann Follow-Ups aller 3 Monate durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, Radiographie der Brust, Sonogramme der Leber, Knochenscan, Tumorstadien wurden mithilfe des	Dauer der Follow-Ups: Median = 22.3 Monate, Schätzung nach 30 Monaten: Zu 1. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm A und Arm B (Hazard ratio [95% KI] = kA, p = 0.19) Zu 2. Tendenz zu kürzerem LFS in Arm B (Hazard ratio [95% KI] = 1.64 [0.92,2.93]; p = 0.092), kein signifikanter Zusammenhang für LFS je nach Zinkspiegel vor oder nach RTX	Keine Angaben zu NW/WW	Folgende CoI: Studie wurde von *Chi-Mei Foundation Medical Center, Tainan, Taiwan* genehmigt und gesponsert – Dr. Lin ist diesem Institut akademisch und professionell angegliedert	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Gegebene Vergleichbarkeit der beiden Gruppen in allen wichtigen Charakteristika und Zinkspiegel Große Stichprobe Doppelte Verblindung **CONTRA:** Keine Angaben zu Gründen für Attrition (3%) Selektiv berichtet: Für die Ergebnisse wird auf die Tabellen verwiesen, der Schwerpunkt im Ergebnisteil liegt nur auf Endpunkt 2.,	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
International journal of radiation oncology, biology, physics. Ref.ID: 775				American Joint Committee on Cancer Manual bestimmt **Prim. Endpunkt** Jeweils gemessen ab ersten Tag der Behandlung: 1. OS (bis zum Tod) **Sekund. Endpunkte** 2. LFS (local-free survival: bis zum Tag des lokalen Fortschreitens des Tumors) 3. MFS (metastases-free survival: bis zum	(Hazard ratio [95% KI] = 2.79 [2.62,17.86], Subgruppenanalysen: bei gleichzeitiger CTX und Krebsstadium III-IV wurde in Arm B signifikant schlechteres LFS festgestellt (Hazard Ratio [95% KI] = 3.01 [1.1,8.23]; p = 0.032), Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm A und Arm B (p = 0.35) Zu 4. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm A und Arm B (p = 0.54) Anmerkung:			fehlende Angaben zu statistischen Parametern (Fokussierung auf signifikante Ergebnisse) Multiples Testen in immer wieder anderen Gruppenvergleichen, wobei nicht deutlich wird, wie viele Patienten die einzelnen Gruppen jeweils umfassen Ergebnisse von signifikanten Subgruppenanalysen werden erst und zum ersten Mal im Diskussionsteil erwähnt Keine Nennung von Ausschlussgründen von Patienten	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Auftreten entfernter Metastasen) 4. DFS (bis zum Tag des lokalen Wiederauftretens oder entfernter Metastasierung)	Signifikante Unterschiede im Zinkspiegel zwischen Arm A und Arm B (Arm A: MW-differenz T2-T1 [SD] = 20.5 [39.9], Arm B: -1.5 [39.1]; p = 0.02) **Zusammenfassung der Autoren:** "[…] a zinc supplement formulated as the drug Pro-Z was effective in improving LFS during radiotherapy, especially for patients with Stages III–IV disease."				

Lin (2008): Lin und Kollegen untersuchten in dieser Studie die Wirkung von Zink während der Radiotherapie-Behandlung auf die allgemeine Überlebenszeit, die Zeitintervalle bis zu einem lokalen Wiederauftreten des Tumors, einem lokalen Wiederauftreten von Metastasen und dem Auftreten entfernter Metastasen bei Kopf-Hals- Karzinom Patienten. Eine Hälfte der Patienten bekam dafür Zink, die andere ein, aus Sojabohnenöl bestehendes, Placebo verabreicht. Es stellte sich heraus, dass die Gabe von Zink keine Auswirkungen auf die allgemeine Lebenszeit oder die Dauer bis zum Auftreten lokaler oder entfernter Metastasen hatte und es zwischen der Zink- und Placebo-Gruppe zu keinen bedeutsamen Unterschieden kam. Allein das Krebswachstum konnte durch Zink tendenziell hinausgezögert werden, wobei dies v.a. für Patienten mit einem Krebsstadium von III-IV und gleichzeitig zur Radiotherapie stattfindender Chemotherapie galt. Dementsprechend lassen sich die Ergebnisse der Studie nur sehr beschränkt verallgemeinern, da viele Analysen für nur ganz bestimmte Teilgruppen berechnet wurden (wie Krebspatienten im Stadium III-IV und gleichzeitig erhaltener Chemotherapie). Inwiefern die verschiedenen Teilgruppen vergleichbar sind und welche Größe sie jeweils umfassten bleibt dabei unklar. Des Weiteren konzentrieren sich die beschriebenen Ergebnisse stark aus solche, die einen Unterschied

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
durch die Gabe von Zink erbrachten. Die drei weiteren untersuchten Faktoren bleiben in der Auswertung relativ unbeachtet, deuten in ihren Ergebnissen aber darauf hin, dass Zink keinen positiven Einfluss bei Kopf-Hals-Karzinom Patienten auf die Lebensspanne oder das Wachstum entfernter Metastasen hat.									
Lin (2009): Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: follow-up of a	Follow-Up Studie mit Subgruppenanalyse zu Lin (2006, 2008) Siehe oben (Lin, 2006) Eingeschlossen: N = 34, Ausgewertet: N = 34 Taiwan, Zeitraum: seit 01.2003, Follow-Up Periode von 5 Jahren	Nasopharynxkarzinom, III, IV 20.6% weiblich, Alter: MW: 50.2; SD: 11.9 CTX und RTX	**Arm A:** N = 17 RTX + CTX + Zink, siehe oben (Lin, 2006) **Arm B**: N = 17 RTX + CTX + Placebo, siehe oben (Lin, 2006)	Follow-Ups: siehe oben Lin (2008) **Prim. Endpunkt** 1. OS (Periode zwischen Behandlung und Zeitpunkt des Todes) **Sekund. Endpunkte** Jeweils gemessen ab erster Behandlung: 2. DFS (bis zum lokalen Wiederauftreten oder entfernter Metastasierung)	Median Follow-Up: 32 Monate, Schätzung der Ergebnisse nach 68 Monaten: Zu 1. Signifikant besseres OS in Arm A (Verstorben Arm A: N = 5 [29%], Arm B: N = 11 [65%]; p = 0.044) Zu 2. Signifikant besseres DFS in Arm A (Wiederkehr: Arm A: N = 7 [41%], Arm B. N = 13 [76%]; p = 0.033) Zu 3. Signifikant besseres LFS in Arm A (Wiederkehr: Arm A: N = 3 [18%], Arm B: N = 10 [59%]; p = 0.007)	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Doppelte Verblindung Gegebene Vergleichbarkeit der Gruppen (auch den Zinkspiegel betreffend) **CONTRA:** Unklarheit über den Zeitpunkt der Randomisierung (schon in der Studie von 2006 oder nach 5 Jahren noch einmal?) Kleine Stichprobe (keine Testung der Normalverteilung) Ergebnisse nur in einem kurzen Satz unter Angabe der p-Werte berichtet, MFS wird nur im Diskussionsteil noch	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
double-blind randomized study with subgroup analysis. *The Laryngoscope*. Ref.ID:1777				3. LFS (bis zum lokalen Fortschreitens des Tumors) 4. MFS (bis zum Auftreten entfernter Metastasen)	Zu 4. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm A und Arm B (Auftreten Arm A: N = 6 [35%], Arm B: N = 9 [53%]; p = kA) Anmerkung: Anstieg des Zinkspiegels in Arm A (p = 0.023), kein Gruppenvergleich **Zusammenfassung der Autoren:** "The present findings indicate that zinc supplementation, formulated as a drug containing Pro-Z prescribed in conjunction with CCRT, has effects on attenuating local tumor recurrence and improving the overall survival of patients with			einmal aufgegriffen – stellt aber den Endpunkt dar, der als einziger nicht signifikant geworden ist (Fokussierung auf signifikante Ergebnisse) Bericht über NW ist nicht nachvollziehbar („none of the commonly reported side effects accompanied by orally administered Zinc was observed among patients in the control group")	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					advanced nasopharyngeal carcinoma."				
Lin (2009): Diese Studie widmete sich der Untersuchung von 34 Patienten mit Nasopharynxkarzinom, die aus einer größeren Stichprobe einer Untersuchung aus dem Jahr 2006 herausgenommen wurden, um den Effekt von Zink auf die allgemeine Überlebensdauer und die Zeitintervalle bis zu einem lokalen Wiederauftreten des Tumors oder einem Auftreten entfernter Metastasen nach 5 Jahren zu untersuchen. Die Ergebnisse legen nahe, dass Zink die allgemeine Überlebensdauer, das Zeitintervall bis zu einem Wiederauftreten eines Tumors oder Metastasen und die Zeitspanne bis zum Fortschreiten des lokalen Tumors positiv beeinflusste. Methodisch muss man diese Studie jedoch kritisch betrachten, da sie eine nur sehr kleine Stichprobe einschließt und sich vor den Analysen nicht vergewissert, ob die Voraussetzungen für die jeweiligen Berechnungen gelten. Hinzu kommt, dass Lin und Kollegen in ihrer Studie aus dem Vorjahr gemessen an der Gesamtstichprobe von 97 Patienten bezüglich der gleichen Untersuchungspunkte genau gegensätzliche Ergebnisse fanden, nämlich dass Zink keine Auswirkungen auf die allgemeine Überlebensdauer oder die Zeitspanne bis zum Auftreten lokaler oder entfernter Metastasen hatte. Aus diesem Grund bleibt unklar, inwiefern man die Befunde der hier analysierten Teilstichprobe übertragen und auch auf andere Krebsarten beziehen kann.									
Lin (2010): Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis	Retrospektive Subgruppenanalyse zu Lin (2006) Siehe oben (Lin, 2006) Ausgewertete Subgruppe: N = 83 (40 NPK und 43 OK)	Nasopharynxkarzinom (NPK), Oralkarzinom (OK), I-IV 14.5% weiblich, Alter: MW: 51.2; SD: 11.3 Siehe oben (Lin, 2006)	**Arm A:** N = 44 (21 NPK, 23 OK), siehe oben (Lin, 2006) **Arm B**: N = 39 (19 NPK, 20 OK), siehe oben (Lin, 2006)	**Endpunkt** 1. Grad 2 und 3 Mukositis berichtet mithilfe der RTOG Kriterien für akute Morbidität („genaue Beobachtungen", und nach Auftreten wöchentlich)	Zu 1. Früheres Auftreten von Mukositis 2. und 3. Grades in Arm B (Grad 2: p = 0.009, Grad 3: p = 0.001), durchschnittliche Dauer der Mukositis in Arm A kürzer, als in Arm B (Arm A: 3.55 Wochen, Arm B: 4.46 Wochen; p = 0.033) Subgruppenanalysen: Bei OK trat Mukositis 2. und 3.	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Gegebene Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn in den einzelnen Subgruppen – auch in Bezug auf den Zinkspiegel (zwischen den beiden Gruppen z.T. Unterschiede - nicht relevant) Doppelt verblindet Ergebnisse auch überprüft hinsichtlich	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutrition and cancer.* Ref.ID: 778					Grades in Arm B signifikant früher auf als in Arm A ($p < 0.001$), die durchschnittliche Dauer der Mukositis war signifikant kürzer (Arm A: 3.12 Wochen, Arm B: 5.14 Wochen; $p = 0.001$), Bei NPK gab es keine signifikanten Unterschiede im Zeitpunkt des und keine Unterschiede in der Dauer der (Arm A: 3.68 Wochen, Arm B: 4.10 Wochen, $p = 0.462$) Anmerkung: Anstieg des Zinkspiegels in Arm A signifikant stärker, als in Arm B **Zusammenfassung der Autoren:**			Unterschiede bei der RTX Dosis **CONTRA:** Subgruppen eher klein Keine Testung auf Normalverteilung Sehr selektiv berichtet: mal wird zwischen Zink- und Placebo-Arm verglichen, mal zwischen den beiden Subgruppen der Patienten mit NPK vs. OK, es bleibt unklar, wie Mukositis zur Baseline definiert wird, zu den wöchentlichen Daten gibt es keine Angaben von dazugehörigen Patientenzahlen Anmerkung: Ungleiche Gruppengrößen, da in großer Stichprobe mit N = 100 (Lin, 2006) randomisiert wurde	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					"These findings indicate that zinc supplementation, formulated as a drug containing Pro-Z, is effective in improving mucositis in patients with OC under either definite or adjuvant radiotherapy. Zinc supplementation was found to facilitate the smooth administration of radiotherapy. However, the benefits were not found to extend to patients with NPC."			und somit 4 Jahre später kein Einfluss auf die Verteilung der Subgruppen genommen werden konnte	

Lin (2010): Die in dieser Veröffentlichung durchgeführten Analysen umfassten 83 Patienten mit Nasopharynxkarzinom (NPK) oder oralen Karzinom (OK), die aus einer Stichprobe von Lin aus dem Jahr 2006 mit ursprünglich 100 Patienten herausgenommen wurden. Untersucht wurde das Auftreten von Mundschleimhautentzündung (Mukositis) während Radiotherapie, wofür 44 Patienten ein Zinkpräparat (davon hatten 21 Patienten ein NPK und 23 ein OK) und die übrigen 39 Patienten ein identisch aussehendes Placebo aus Sojaöl (19 NKP, 20 OK) bekamen. In der Teilgruppe der Patienten mit Oralkarzinom zeigte sich ein späteres Einsetzen von Mundschleimhautentzündung 2. und 3. Grades in Folge der Zinkeinnahme. Verglichen mit der Placebo-Gruppe war auch die Dauer der schweren Entzündung der Mundschleimhaut bei den Patienten, die Zink eingenommen hatten kürzer. In der Subgruppe der Patienten mit Nasopharynxkarzinom ließen sich hingegen keine Unterschiede feststellen – weder im Auftreten der Mundschleimhautentzündung 2. oder 3. Grade, noch in ihrer Dauer. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass laut dieser Untersuchung Zink nur auf Patienten mit Oralkarzinom eine positive Wirkung hat und dies unabhängig davon, welche Radiotherapie sie bekamen. Bei Krebspatienten mit Nasopharynxkarzinom scheinen sich hingegen keine Vorteile einer Zinkeinnahme zu ergeben.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kritisch an dieser Studie ist jedoch, dass verschiedene Informationen zu den Analysen nicht berichtet werden und es sich um relativ geringe Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen handelt, sodass die Genauigkeit der Ergebnisse nur als eingeschränkt bewertet werden kann.									
Lyckholm (2012): A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. Ref.ID: 779	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 58, Ausgewertet: N = 41 Attrition 15: 4x Verstorben, 4x Krebsbehandlung abgebrochen, 2x andere Symptome, 5x andere Gründe Land: kA, 2002-2005	Verschiedene Krebsarten, am häufigsten: Mammakarzinom, Lungenkarzinom weiblich Alter: MW: 53 CTX 26 Probanden nahmen zusätzlich Vitamine	**Arm A:** N = 20 CTX + Zink, oral, 2x 220mg täglich **Arm B**: N = 21 CTX + Placebo, in gleicher Frequenz und Intensität verabreicht, wie in Arm A Dauer in beiden Armen: 3 Monate	**Prim. Endpunkt** 1. Veränderungen in Geschmacks- und Geruchssinn anhand einer Skala von 0 bis 100 von („kein Verlust“ bis „schlimmste Veränderung oder Verlust“) und Fragebogen von Wickham (vor Intervention und 1,2,3 Monate danach)	Zu 1. Kein signifikanter Unterschied in Geruchs- oder Geschmackveränderungen bzw. im Verlust von Geruchs- oder Geschmackssinn in Arm A und B (p = kA), Tendenz in allen Gruppen zur Verbesserung, nur in Arm A zeigte sich eine nicht-signifikante Verschlechterung im Geruchsverlust über die Zeit Anmerkung: Hohe Korrelation von Geruchs- und Geschmacksveränderungen (p < 0.001)	Folgende NW/WW wurden berichtet (die einer der Gründe für 2x Attrition gewesen sein sollen): Durchfall, Bauchschmerzen, Krämpfe, Schwitzen	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Untersuchung der Compliance der Patienten Poweranalysen, um Unterschiede erkennen zu können Doppelte Verblindung **CONTRA:** Skala zur Erfassung der Geschmacksveränderung scheinbar nur ein Item von 0 bis 100 beruhend auf Selbstbericht der Patienten Sehr kurzer Bericht der Ergebnisse, ohne Angaben statistischer Parameter – diese können nur aus einer	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: "Based on this study, however, zinc would not be a treatment of choice."			Grafik geschätzt werden Zinkspiegel der Probanden unklar 25.9% Attrition Keine Angabe zur Gruppenzugehörigkeit der Drop-Outs Keine genauen Angaben zur Randomisierungsmethode	
Lyckholm (2012): Die durchgeführte Studie beschäftigte sich mit dem Zusammenhang von Zink und Veränderungen im Geschmacks- bzw. Geruchssinn bei Krebspatienten während der Chemotherapie. In zwei zufällig aufgeteilten Gruppen bekamen über einen Zeitraum von drei Monaten hinweg 20 Patienten Zink und 21 ein Placebo. Im Verlauf der Studie zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung des Geruchs- und Geschmackssinns, wobei es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. den Verlust dieser Sinnesreize betreffend gab. Als Fazit der Untersuchung raten die Autoren deshalb von einer Behandlung mit Zink ab. Da die Studie jedoch mehrere methodische Mängel aufweist, wie die rein subjektive Messung der Geschmacks- und Geruchsveränderung, der hohe Ausfall von teilnehmenden Patienten im Verlauf der Untersuchung und der völlige Verzicht auf die Berichterstattung wichtiger statistischer Parameter, können die Ergebnisse nur sehr kritisch betrachtet werden und gelten als wenig vertrauenswürdig.										
Moslemi (2014): Oral zinc sulphate and preventi	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert	Kopf-Hals Karzinom 37.2% weiblich,	**Arm A:** N = 20 RTX + Zink, oral, 3x 30mg Zinksulfat täglich, in 8h Intervall, -10	**Endpunkte:** 1. Mukositis mit OMAS (während und bis +2 Wochen nach	Zu 1. Arm B zeigte höchste Schwere der Mukositis (kA; p < 0.0001), signifikante Unterschiede im	Laut Angabe keine NW/WW	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Untersuchung der NW Begründung der Attrition und Angabe	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
on of radiation-induced oropharyngealmucositis in patients with head and neck cancer: A double blind, randomized controlled clinical trial. *International Journal of Radiation Research*	Phase 3 2 Arme Eingeschlossen: N = 40, Ausgewertet: N = 37 Attrition A 1x und B 2x (schwere Mukositis) Iran, 02.2009-05.2011	Alter: MW: 51.0; SD: 15.9; Range: 18-78 RTX und z.T. CTX	Tage vor RTX bis +8 Wochen nach RTX **Arm B**: N = 17 RTX + Placebo, -10 Tage vor RTX bis letzter Tag der RTX	RTX wöchentlich)	OMAS-Wert 2 Wochen nach RTX zwischen Arm A und Arm B (kA; $p < 0.05$), signifikante Unterschiede im Auftreten der Mukositis in Woche 1 (Prävalenz Arm A: 40%, Arm B: 70.5%; $p < 0.0001$), in Woche 2-7 und 8 war die Schwere der Mukositis in Arm A geringer (kA; $p < 0.003$) **Zusammenfassung der Autoren:** “The present study showed that zinc sulphate can reduce the severity of radiation-induced oropharyngeal mucositis. It delays initiation of mucositis and could be administered in low dose with the			der genauen Zeitpunkte Untersuchung des Einflusses von Drittvariablen auf den Outcome Doppelte Verblindung **CONTRA:** Der Zinkspiegel zu Beginn bleibt unbeachtet Kleine Stichprobe Es fehlen statistische Parameter der Analysen – nur die p-Werte werden berichtet, zusammen mit oberflächlicher Berichterstattung können die Ergebnisse nicht in ganzem Maße nachvollzogen werden Unklarer Einsatz der vorher beschriebenen Tests	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
. Ref.ID: 770					same benefit and lower side effects."			Unklarer Randomisierungsprozess („Patients were divided […]")	

Moslemi (2014): Moslemi und Kollegen untersuchten in der vorliegenden Studie die Auswirkungen von Zink auf Mundschleimhautentzündungen (Mukositis). 40 Patienten mit Kopf-Hals Karzinom wurden zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei eine Zink erhielt und die andere ein Placebo. In der Zink-Gruppe zeigte sich dass die Patienten weniger früh von Entzündungen der Mundschleimhaut betroffen waren und dass sie, wenn sie auftrat, in ihrer Intensität geringer war, als in der Placebo-Gruppe. Die Studie ist methodisch zwar insgesamt als gut zu bewerten, da sie geschaut hat, welche Faktoren zusätzlich zu Zink evtl. Einfluss auf die Mundschleimhautentzündung genommen haben könnten und den Ablauf und Ausfälle von Patienten gut begründet. Eine große Schwachstelle ist jedoch, dass sie die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen hinsichtlich der Zinkspiegel nicht überprüfen. Zudem ist die statistische Auswertung aufgrund fehlender Werte, unklarer Vorgehensweise und oberflächlicher Ergebnisberichtung nicht in Gänze nachvollziehbar.

Najafizade (2013): Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 35, Ausgewertet: N = 35 Iran, 2009-2010	Kopf-Hals Karzinom, III-IV 40% weiblich, Alter: MW: 59.2; SD: 16.5 RTX mit z.T. CTX	**Arm A:** N = 20 RTX + Zink, 3x 50mg Zinksulfat nach den Mahlzeiten, Tag 0 RTX bis +1 Monat nach RTX **Arm B**: N = 15 RTX + Placebo, in gleicher Frequenz und Intensität	T0: Baseline, T1: am Ende der RTX T2: ein Monat später **Prim. Endpunkt** 1. Geschmackswahrnehmung und -wiedererkennung für bitter, salzig, süß und sauer mit der	Zu 1. T1: Signifikante Verschlechterung in der Geschmackwahrnehmung in Arm B in allen vier Geschmacksrichtungen (p's ≤ 0.03), in Arm A nur Veränderung für sauer (p = 0.038), T2: Arm B in allen vier Richtungen verschlechtert (p = 0.001), in Arm A kam es nur bei salzig zu einem	Laut Angabe keine NW/WW	Laut Angabe keine CoI „This study was supported by a grant from *Isfahan University of Medical Sciences*"	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Gegebene Vergleichbarkeit zur Baseline in allgemeinen Charakteristika und Outcome Parametern Testung des Geschmacks über süße, salzige, saure und bittere Lösungen Untersuchung der NW (wöchentliche Nachfrage)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
cancers: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. Ref.ID: 783			verabreicht, wie in Arm A	Henkin Methode	höheren Schwellenwert für die Wahrnehmung (p = 0.046), es wurden keine Gruppenvergleiche durchgeführt **Zusammenfassung der Autoren:** "The present study results showed that a short course of supplementation with zinc in head and neck cancer patients under radiotherapy can prevent radiation-induced taste alterations. […] Because long-term and excessive consumption of zinc may have a negative impact on the immune system in cancer patients, zinc supplementation should be used			Untersuchung des Einflusses von Drittvariablen auf den Outcome Doppelte Verblindung Überprüfung der Patient Compliance (wöchentliche Nachfrage) und Einnahme anderer Mundspülungen etc. **CONTRA:** Kleine Stichprobe Keine Untersuchung des Zinkspiegels – weder zu Beginn, noch am Ende der Studie Gruppenvergleich wird nicht berichtet, sondern nur Veränderungen innerhalb der beiden Arme, deshalb sind Ergebnisse nicht aussagekräftig (obwohl	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					cautiously by cancer patients […]"			vorher statistischer Test für Gruppenvergleich angekündigt wird – selektives Berichten?) Keine Angaben zum Zinkspiegel der beiden Gruppen	
Najafizade (2013): Die hier beschriebene Untersuchung beobachtete an 35 Patienten mit Kopf-Hals Karzinom die Wirkung von Zink, bezogen auf Geschmacksveränderungen während der Radiotherapie-Behandlung. In der Gruppe, die statt Zink ein Placebo erhielt, zeigte sich eine Verschlechterung in allen vier Geschmacksrichtungen süß, salzig, sauer und bitter, d.h. der Schwellenwert, der zur Erkennung dieser Geschmäcker nötig war stieg an. In der Zink-Gruppe hatte sich hingegen nur der Sinn für sauer verringert. Auch einen Monat nach der Therapie war der Schwellenwert zur Erkennung der vier Geschmäcker in der Placebo-Gruppe deutlich angestiegen, wohingegen sich die Zink-Gruppe nur in der Geschmackswahrnehmung salzig verschlechtert hatte. Aufgrund der fehlenden Durchführung eines Gruppenvergleichs und damit keinem nachgewiesenen Unterschied in den Geschmacksveränderungen zwischen den Gruppen sind die Ergebnisse allerdings nicht aussagekräftig, sondern geben höchstens einen Hinweis auf die positive Wirkung von Zink.									
Ribeiro (2017): Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorect	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 48, Ausgewertet: N = 24	kolorektales Adenokarzinom, II-IV 62.5% weiblich, Alter : MW: 63.3; SD:15.1 Postop, CTX	**Arm A:** N = 10 CTX + Zink, oral, 2x 35mg täglich nach dem Frühstück und Abendessen, nach OP bis 4. Zyklus der CTX **Arm B**: N = 14	T0: Baseline, T1: 1. CTX Zyklus T4: 4. CTX Zyklus Vor jedem der 4 CTX Zyklen (T1-T4) mit der portugiesischen Version des FACIT-F **Primäre**	Zu 1. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über die 4 Zyklen Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über die 4 Zyklen	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine CoI „Supported in part by *Italian Research Council administration. Grant No. ACRO 96.00692.PF39* and *Italian Association for Cancer Research Grant No. AIRC 198512*."	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn der Untersuchung Doppelte Verblindung Einbezug von Alter, Geschlecht und BMI in Analyse **CONTRA:**	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
al cancer. *Einstein (Sao Paulo, Brazil).* Ref.ID: 785	Attrition (A/B): 19 (Text) bzw. 20 (Flussdiagramm)x CTX nicht indiziert (11/9), 4 (Flussdiagramm) bzw. 5 (Text)x CTX verweigert (3/1) Brasilien, 05.2011-12.2012		CTX + Placebo, in gleicher Frequenz und Intensität verabreicht, wie in Arm A Dauer in beiden Armen: ca. 16 Wochen	**Endpunkte** 1. Fatigue 2. QoL Zusätzlich untersucht: 3. BMI durch Größe und Gewicht	Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede (T0: Arm A: Mittelwert [SD] = 24.8 [5.9], Arm B: 24.9 [5.1], T4: Arm A: 23.9 [5.1], Arm B: 24.2 [6.5]; p = n.s.) Anmerkung: Zinkkonzentration stieg in Arm A signifikant an und unterschied sich vor 4. CTX Zyklus signifikant von Arm B (p = kA) **Zusammenfassung der Autoren:** "Zinc supplementation prevents worsening of fatigue and of quality of life in patients undergoing chemotherapy, after surgery for colorectal cancer."			Kleine Stichprobe Hohe Attritionsraten (50%) nach der Randomisierung + Beschreibung der Attritionverteilung von Text zu Flussdiagramm stimmt nicht überein Keine Untersuchung der NW Im Text nur eindeutige Angabe der Vergleichbarkeit der demographischen Variablen nicht aber der klinischen Variablen (4x in Zinkgruppe vs. 10x in Placebogruppe Krebsstadium III und 4 vs. 1 IV?, Zinkspiegel 8.7 vs. 9.4mg) Unklarer Randomisierungsprozess	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ribeiro (2017): Die beschriebene Studie befasste sich mit der Gabe von Zink bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und dessen Auswirkung auf Müdigkeit/ Erschöpfung und Lebenszufriedenheit der untersuchten Patienten. Die zufällig aufgeteilte Stichprobe bekam entweder Zink oder ein Placebo. Man fand heraus, dass sich die Gruppen im Verlauf der parallel stattfindenden Chemotherapie nicht unterschieden. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppe zeigte sich, dass sich die Zink-Gruppe nicht in ihrem Fatigue-Wert und auch nicht in ihrer Lebenszufriedenheit veränderte. In der Placebo-Gruppe zeigten sich hingegen eine Zunahme der Fatigue und eine Verschlechterung der Lebenszufriedenheit vom ersten bis vierten Zyklus der Therapie. Die Ergebnisse legen nahe, dass Zink davor schützen kann, dass sich Lebenszufriedenheit und Fatigue bei Patienten mit kolorektalem Karzinom verschlechtert, allerdings kann aufgrund des statistisch nicht bedeutsamen Unterschieds zwischen den Gruppen keine eindeutige Aussage gemacht werden. Zudem ist kritisch zu betrachten, dass eine sehr kleine Stichprobe untersucht wurde und nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, dass neben Zink nicht auch andere Faktoren das Ergebnis beeinflusst haben.									
Ripamonti (1998): A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations	Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 18, Ausgewertet: N (während RTX) = 18, N (nach RTX) = 17 Attrition 1x orale Toxizität Italien, 03.1995-12.1996	Kopf-Hals Karzinom 22.2% weiblich, Alter: MW: 57.9; SD: 12.8 RTX	**Arm A:** N = 9 RTX + Zink 3x 45mg täglich nach den Mahlzeiten, vom Beginn wahrgenommener Geschmacksveränderungen bis +1 Monat nach RTX **Arm B**: N = 9 RTX + Placebo, in gleicher Frequenz und Intensität	**Primäre Endpunkte** 1. Geschmacksgenauigkeit: Wahrnehmung und Erkennung mit Drei-Tropfen Technik von Mossman und Henkin (vor RTX, wöchentlich, +1 Monat nach RTX) 2. Toxizität mit Likert Skala und Selbstbericht	Zu 1. Während der RTX war die Verschlechterung der Geschmacksgenauigkeit in Arm B größer als in Arm A, 1 Monat nach der RTX zeigten Patienten aus Arm A eine schnellerer Regeneration ihrer Geschmacksgenauigkeit als Patienten in Arm B, signifikante Unterschiede in der Wahrnehmung des Geschmacks bitter ($p = 0.015$) und in der Erkennung von	Laut Angabe keine NW/WW	Keine Angaben zu den CoI, zum Teil von Italian Research Council und Italian Association for Cancer Research unterstützt	**PRO:** Untersuchung von NW Doppelte Verblindung Begründung und Zeitangabe von Attrition Überprüfung der Einnahme anderer Mundspülungen etc. Einbezug der Baselinewerte in Analyse und adäquate Analyse für kleine Stichproben **CONTRA:**	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
caused by head and neck irradiation. *Cancer.* Ref.ID: 786			verabreicht, wie in Arm A Dauer in beiden Armen: ca. 3 Monate		salzig (p = 0.001) zugunsten von Arm A während der RTX, nach RTX signifikante Unterschiede in der Erkennung des Geschmacks salzig (p = 0.0241), süß (p = 0.019) und sauer (p = 0.028) zugunsten von Arm A Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede im Gewichtsverlust, kein Bericht von NW aufgrund des Zinksulfats oder Placebos **Zusammenfassung der Autoren:** "As we found that zinc sulfate administration slowed down the worsening and accelerated the			Stadium der Krebserkrankung unklar Ergebnisse beinah ausschließlich in Graphiken dargestellt, aus der die genauen Werte nicht eindeutig abzulesen sind, innerhalb des Textes keine nachvollziehbare statistische Beschreibung der Ergebnisse Es sollen noch weitere Symptome erhoben worden sein, wobei diese im Ergebnisteil nicht berichtet werden Vergleichbarkeit der Gruppen fragwürdig: 1. Randomisierungsverfahren bleibt unklar – wahrscheinlich nur Quasi-Randomisiert („Patients were assigned to zinc	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					improvement of taste acuity in a clinically and statistically relevant way for some of the taste qualities, it is our opinion that zinc sulfate is a useful treatment; in addition, patients tolerate this treatment well.”			treatment or placebo alternatively after the random selection to give to the first patient“) 2. Sehr kleine Stichprobe 3. Die Einnahme der Kapseln konnte individuell bestimmt werden – in den Ergebnissen wird berichtet, dass Arm B früher mit der Einnahme begann als Arm A (in Woche 1: 55% in Arm B vs. 11% in Arm A, in Woche 2: 77% in Arm B vs. 66% in Arm A, in Woche 4: 100% in beiden Armen), was darauf schließen lässt, dass sie früher Symptome bemerkten und sich somit schon zu Beginn von Arm A unterschieden Für viele Probanden kein echter	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Baselinewert (vor Verschlechterung) vorhanden, wodurch Innergruppenvergleiche fragwürdig sind Keine Angabe der Gruppenzugehörigkeit der Attrition Keine Angabe zum Ethikvotum	
Ripamonti (1998): In dieser Studie untersuchten die Autoren die Auswirkungen von Zink auf Veränderungen der Wahrnehmung (d.h. Erkennung eines geschmacklichen Unterschieds im Vergleich zu Wasser) und der spezifischen Erkennung der Geschmacksrichtungen sauer, salzig, süß und bitter. Neun von 18 Patienten mit Kopf-Hals Karzinom erhielten hierfür ein Zinkpräparat und die anderen neun ein Placebo. Es wurde dann untersucht, inwiefern sich die Gruppen in ihrer Geschmackswahrnehmung während der Radiotherapie und einen Monat nach deren Beenden unterschieden. Alle Patienten zeigten während der Therapie ein Auftreten von Geschmacksveränderungen. Während der Radiotherapie verschlechterte sich die Placebo-Gruppe jedoch stärker, als die Zink-Gruppe und die Zink-Gruppe erholte sich innerhalb eines Monats nach der Behandlung schneller von den Veränderungen als die Gruppe mit Placebo. In Hinblick auf die Geschmacksrichtungen konnte man in der Zink-Gruppe bzgl. einzelner bedeutsame Unterschiede in der Wahrnehmung und Erkennung feststellen, weswegen man anhand dieser Studie zur Einnahme von Zink raten könnte. Die Studie führt eine aufwendige und für die Größe der Stichprobe angepasste statistische Analyse durch in diese sogar Ausgangswerte eingeschlossen werden, allerdings lässt sowohl der Vorgang der Gruppenzuordnung als auch der Studienaufbau, im Sinne der Sicherstellung der Vergleichbarkeit der Gruppen und verwertbaren Ausgangsdaten zu Beginn der Studie zu wünschen übrig.									
Sangthawan (2013): A randomized double-	Monozentrisch doppelt verblindet (Block-) randomisiert	Kopf-Hals-Karzinom, I-IV 13.2% weiblich,	**Arm A:** N = 72 RTX + Zink, oral, 3x 50mg Zinksulfat zu den Mahlzeiten,	Vor RTX, wöchentlich während RTX, +1 Monat nach RTX	Zu 1. Keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von oraler Mukositis oder Pharyngitis in keiner der	Folgende NW/WW wurden berichtet: Übelkeit und Erbrechen (meistens	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Testung der Compliance der Patienten	1b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *Journal of the Medical Association of Thailand* =	2 Arme Eingeschlossen: N = 144, Ausgewertet: N = 144 (N = 5 Attrition, Intention-To-Treat Analysen [Arm B: 1x Verstorben, 1x Verweigerung der RTX, 1x persönliche Gründe; Arm A: 2x Verstorben]) Thailand, 09.2006-10.2007	Alter: MW: 61; SD: 12.5 RTX, z.T. Post-OP KPS ≥ 70	von Tag 0 der RTX bis zum Ende der RTX **Arm B**: N = 72 RTX + Placebo, in gleicher Frequenz und Intensität verabreicht, wie in Arm A Dauer in beiden Armen: bis zu 2 Monate	**Prim. Endpunkt** 1. Auftreten von oraler Mukositis und Pharyngitis ≥ 2. Grades mit NCI-CTC v.2 **Sekund. Endpunkte** 2. Schmerz im Mund und der Kehle mit VAS 3. Toxizität 4. Gewicht	untersuchten Wochen (p = kA), keine signifikanten Unterschiede in Mukositis 3. Grades (p = 0.54) und nicht in Pharyngitis (p = 0.84), keine Unterschiede in der Bestrahlungsdosis bis zum Auftreten der NW (Mukositis: p = 0.96, Pharyngitis: p = 0.59) Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede der Schmerzen im Mundbereich zwischen den Armen (p = 0.77), Arm A zeigte zu Beginn stärkere Schmerzen der Kehle (p < 0.05), Unterschiede zwischen den Armen im Verlauf waren aber nicht	mild, 1 Proband aus Arm A moderate Ausprägung)		Intention-To-Treat Analysen, genaue Angaben zu Attritionsgründen Große Stichprobe Doppelte Verblindung Gegebene Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn (Ausnahme: Schmerzen der Kehle in Arm A zu Beginn höher) **CONTRA:** Schmerz nur über ein Item erfasst (VAS) Kein Test auf Normalverteilung vor Anwendung der T-Tests Keine Angabe der genauen Zahlen von aufgetreten Fällen von Übelkeit und Erbrechen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Chotmaihet thangphaet. Ref.ID: 793					signifikant (p = 0.47), keine Unterschiede in der Einnahme von Schmerzmitteln (p = 0.71) Zu 4. Gewichtsverlust in beiden Armen nicht signifikant verschieden (p = kA) **Zusammenfassung der Autoren:** "Zinc sulfate administered during head and neck radiation produced no significant benefit in relieving radiation-induced oral mucositis and pharyngitis. However, it has an acceptable side effect."				

Sangthawan (2013): Die Studie von Sangthawan und Kollegen von 2013 untersuchte 144 Patienten mit Kopf-Hals Karzinom. Durch eine zufällige Aufteilung bekamen 50% der Patienten Zink und die andere Hälfte ein Placebo, was sie neben der Radiotherapie zu sich nehmen sollten. Hauptaugenmerk lag in den folgenden Wochen der Behandlung auf

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
dem Auftreten von Mundschleimhautentzündung (orale Mukositis) und Rachenentzündung (Pharyngitis) mit Ausprägungen größer oder gleich 2. Grades. Außerdem wurden Schmerzen im Mund und Hals sowie Nebenwirkungen und mögliche weitere Begleiterscheinungen der Zink-Intervention erhoben. Im Ergebnis sah man, dass sowohl die Entzündung der Mundschleimhaut als auch des Rachens über die Zeit der Radiotherapie Behandlung zunahm, sich aber keine Unterschiede im Auftreten, in der Schwere oder in der aufgrund von Nebenwirkungen veränderten Strahlendosis zwischen den Gruppen zeigten. Auch die Schmerzen oder andere Begleiterscheinungen der Therapie, wie Gewichtsverlust unterschieden sich nicht. Dies deutet darauf hin, dass Zink das Auftreten, die Schwere oder die Dauer von Mukositis und Pharyngitis während einer Radiotherapie nicht verringert und keinen Einfluss auf die empfundenen Schmerzen oder das Gewicht hat. Diese Studie überzeugt mit statistischer Sorgfalt und einer großen Stichprobe.									
Sangthawan (2015): Effects of zinc sulfate supplementation on cell-mediated immune response in head and neck cancer patients treated with radiation	Monozentrisch doppelt verblindet (Block-) randomisiert Phase Arme Eingeschlossen: N = 72, Ausgewertet: N = 72 (N = 2 Drop-Out, Intention-to-Treat Analysen [Arm B: 1x persönliche Gründe, A: 1x RTX verweigert]) Thailand, 09.2006-10.2007	Kopf-Hals Karzinom, I-IV 11.1% weiblich, Alter: 61; Range: 29-78 RTX, z.T. Post-OP KPS ≥ 70	**Arm A:** N = 35 RTX + Zink, oral, 3x 50mg täglich zu den Mahlzeiten, von Tag 0 der RTX bis zum Ende der RTX **Arm B**: N = 35 RTX + Placebo, in gleicher Frequenz und Intensität verabreicht, wie in Arm A Dauer in beiden Armen: Über die Länge der RTX	T1: Baseline vor RTX, T2: 5. Woche der RTX, T3: +1 Monat nach RTX, Follow-Ups: 2 Jahre lang alle 3 Monate, 5 Jahre alle 6 Monate, danach jährlich **Prim. Endpunkt** Nicht patientenrelevant **Sekund. Endpunkte** 1. OS	Zu 1. Unterschiede für 1, 3 und 5 Jahres OS zwischen Arm A und Arm B nicht signifikant (p = 0.55) Zu 2. Keine signifikanten Unterschiede im 1, 3 und 5 Jahres PFS (p = 0.39) Anmerkung: Zinkspiegel stieg in Arm A signifikant während der RTX an (Median Arm A: 1.07, Arm B: 0.65; p = 0.00) **Zusammenfassung der Autoren:** "The present study did	Folgende NW/WW wurden berichtet: Erbrechen (mild/moderate: Arm A 4/6x vs. Arm B: 3/5x) – jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede (p = 0.67)	Keine Angaben zu den CoI unterstützt durch einen Zuschuss der *medizinischen Fakultät der Prince of Songkla Universität, Thailand*	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Gegebene Vergleichbarkeit der Gruppen Testung der Compliance der Patienten Untersuchung der NW Intention-to-Treat Analysen Doppelte Verblindung	1b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
therapy. *Nutrition and cancer.* Ref.ID: 788				2. PFS 3. Toxizität	not provide any positive clinical effects of zinc sulfate supplementation during radiation therapy (…) in survival; however, it did not result in any severe adverse events."				
Sangthawan (2015): Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, inwiefern eine Nahrungsergänzung durch Zink Einfluss auf das Überleben und die von Patienten mit Kopf-Hals Karzinomen auswirkt. Man untersuchte 70 Patienten, die sich zur gleichen Zeit einer Radiotherapie unterziehen mussten und teilte diese zufällig in zwei Gruppen auf, von der die eine Zink und die andere ein Placebo erhielt. Es fanden jährliche Messungen bzgl. des allgemeinen Überlebens und krankheitsfreien Intervalls statt. Außerdem wurde die Verträglichkeit von Zink untersucht. Es wurde festgestellt, dass Zink keine Auswirkungen auf das allgemeine Überleben und das Zeitintervall bis zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung hatte. Gleichzeitig wurden aber auch keine Nebenwirkungen durch die Gabe von Zink festgestellt.									
Watanabe (2010): Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemother	Monozentrisch offen randomisiert 2 Arme Eingeschlossen: N = 31, Ausgewertet: N = 31	Kopf-Hals Karzinom, II-IV 22.6% weiblich, Alter: MW: 65.1; Range: 35-86 RTX und z.T. CTX	**Arm A:** N = 16 RTX + Zink, 4x 3min orale Spülung täglich, Tag 0 RTX bis Ende der RTX, **Arm B**: N = 15 RTX + Azulen, in gleicher	wöchentlich **Prim. Endpunkt** 1. Orale Mukositis **Sekund. Endpunkte** 2. Schmerz 3. Xerostomie	Zu 1. Signifikante Unterschiede zwischen den Armen im Auftreten oraler Mukositis ≥2. Grades (Arm A: 40%, Arm B: 86.7%; p = 0.009) Zu 2. Signifikante Unterschiede des	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Gegebene Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn (Ausnahme: Kreatinin Level in Arm A höher) Adäquater Einsatz von statistischen Tests mit hoher Transparenz	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
apy in patients with head and neck cancer. *International journal of cancer.* Ref.ID: 791	Japan, 01.2009-10.2009		Intensität und Frequenz angewendet, wie in Arm A Dauer in beiden Armen: 10 Monate	4. Geschmacksveränderungen 5. Schmerzmittelgebrauch 6. Nahrungsaufnahme durch den Mund 7. Anzahl täglicher Mahlzeiten Endpunkte 1.-4. Erhoben durch CTCAE v3.0, Endpunkte 5.-7. durch elektronische Gesundheitsakte oder Aufzeichnungssystem der	Schmerzes ≥2. Grades zwischen den Armen (Arm A: 33.3%, Arm B: 86.7%; p = 0.003) Zu 3. Signifikante Unterschiede im Auftreten von Xerostomie ≥ 2. Grades (Arm A: 13.3%, Arm B: 73.3%; p = 0.001) Zu 4. Signifikante Unterschiede bei Geschmacksveränderungen zwischen den Armen (Arm A: 19%, Arm B: 87%; p = 0.0002) Zu 5. Verringerter Schmerzmittelgebrauch in Arm A (50%) im Vergleich zu Arm B (100%) (p = 0.0025)			**CONTRA:** Kleine Stichprobe Unklarer Randomisierungsprozess Keine Angaben zum Zinkspiegel der beiden Gruppen Offenes Design	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Krankenpflege	Zu 6. Keine signifikanten Unterschiede (Arm A: 40%, Arm B: 12.5%; p = 0.113) **Zu 7.** Anzahl an Mahlzeiten in Arm A signifikant größer als in Arm B (Arm A: 78.8 (±31.2%), Arm B: 30.7 (±37.9%); p = 0.002) Anmerkung: Keine signifikanten Unterschiede in der Antwort des Tumors auf die RTX (Arm A: 88%, Arm B: 92%; p = 1.000) **Zusammenfassung der Autoren:** "PZ was found to be highly effective in reducing the incidence of oral mucositis, pain,				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung/ Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					xerostomia and taste disturbance without reducing the tumor response to radiochemotherapy. In addition, PZ prevented the disturbance of oral intake and reduction in the amount of food, indicating an improvement of quality of life. PZ is a lowcost medicine with no serious side effect. Therefore, it is highly assumable that the compound is potentially useful for supportive care in patients with head and neck cancer who receive radiotherapy with or without chemotherapy."				

Watanabe (2010): In der durchgeführten Studie wurden 31 Patienten mit Kopf-Hals Karzinom untersucht. Die Hälfte der Probanden spülte zusätzlich zur Radiotherapie ihren Mundraum mit einer Zink- und die andere mit einer Azulenlösung. Es wurden das Auftreten Entzündungen der Mundschleimhaut (oraler Mukositis), Schmerz und Mundtrockenheit

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

(Xerostomie) untersucht sowie die Verhinderung von Geschmacksveränderungen, von zunehmendem Schmerzmittelgebrauch und Schwierigkeiten mit oraler Nahrungsaufnahme. Außerdem wurde die Anzahl an täglichen Mahlzeiten erfasst. In allen Punkten zeigten sich bedeutsame Unterschiede zugunsten der Zink-Gruppe. Die einzige Ausnahme bestand in Problemen der mündlichen Nahrungsaufnahme, worin sich die Gruppen nicht unterschieden. Mundschleimhautentzündung, Schmerz und Mundtrockenheit traten in der Zink-Gruppe seltener auf. Des Weiteren reduzierten Patienten in der Zink-Gruppe ihren Schmerzmittelgebrauch und konnten mehr Mahlzeiten zu sich nehmen, als Patienten in der Azulen-Gruppe. Das Fazit der Autoren bezüglich der Einnahme von Zink fällt sehr positiv aus, da es eine positive Wirkung auf Nebenwirkungen der Radiotherapie hat und eine gute Verträglichkeit gezeigt werden konnte. Allerdings war kein Einfluss auf die Entwicklung des Tumors zu finden. Methodisch bleibt in dieser Untersuchung einiges offen, was das genaue Studienvorgehen im Verlauf angeht und die Größe der analysierten Stichprobe war sehr klein. Aus diesen Gründen sollte man den Ergebnissen nur bedingt vertrauen.

Abkürzungsverzeichnis: Biologische Therapien I

BCM: Body cell mass, BCR: Biochemical Reccurence, BFI: Brief Fatigue Inventory, BIA: bioelectrical impedance analysis, BMI: Body Mass index, BNSRRP bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy, BPI: Brief Pain Inventory, BT: Brachytherapie, BUN: Blood Urea Nitrogen; CACS: cancer-related anorexia/cachexia syndrome/ oxidative stress, CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CG: Bacillus-Calmette-Guerin-Präparaten, CHO: Kohlenhydrate; CIPN Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events, DFE: dietary folate equivalent (natürliche Folsäure + 1.7x die Menge zugesetzter Folsäure), DMC: ECOG Data Monitoring Committee, EBRT: external beam radiation therapy (perkutane Strahlentherapie), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EF: Ejektionsfraktion, ELISA Protokoll: enzyme-linked immunsorbent assay; EORTC LQ-OES18: Zusatzmodul des Lebensqualitätsfragebogen zu Ösophaguskarzinom der European Organisation for Research on Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire, EPA: Eicosapentaensäure, FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACIT-FI: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue, FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia, FACT-TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy –Trial Outcome Index, FFQ: Food Frequency Questionnaire, GPS: Glasgow Prognostic Score, GVHD: Graft-Versus-Host-Reaktion (immunologische Reaktion), HR: Hazard Ratio, ICI: Intracavernous injection test, ICP-MA: inductively coupled plasma mass spectrometry, IR: Interquartil range, IT: Immuntherapie, KPS: Karnofsky Performance Status, LASA: Linear Analog Scale Assessments, LBM: Lean body mass, LCT: long chain triglycerides, übersetzt langkettige Fettsäuren; LC13: Lung Cancer; MA: Maximale Akkumulation, MCT: Medium-Chain Triglycerides, übersetzt: mittelkettige Fettsäuren; MFSI-SF: Multidimensional Fatigue Symptom Inventory–Short, NCICTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCV: Nervus Stralis, NMIBC: nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, NOS: Not otherwise specified, NTX: neurotoxicity, OD: einmal täglich, OMAS: Oral Mucositis Assessment Scale; OR: Odds Ratio, PFI: Progression Free Interval, PPS: Per Protocol Set, PRCTs: Pseudorandomisiert-kontrolliert, PSS: Performance Status scale, PVT: Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen); QoL: Quality of Life, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, REE: resting energy expenditure, REE plus the energy spent in physical activity (active energy expenditure [AEE]), RP: radical prostatectomy (radikale Prostatektomie), RR: Relative Risk, RTOG: Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, SAG: Epothilone Sagopilone, SE: Standard Error, SMD: Standartisierte Mittelwertsdifferenzen, Study Short Form-12 Health Survey (SF-12); TDS: 3x täglich, TEE: Total energy expenditure (the sum of, TUR: transurethrale Resektion, VAS: Visual Analog Scale, Vgl: Vergleich

2.5. Biologische Therapien II

2.5.1. Enzyme

Randomisiert-Kontrollierte Studien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Dale (2001): Co-medication with hydrolytic enzymesin radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects.	RCT Monozentrisch Randomisiert Offen Phase III Zwei Arme, eingeschlossen N=120 ausgewertet: N=120 Attrition: Zwei Patienten in Arm A (1x	Zervixkarzinom der FIGO Stadien IIa, IIb, oder IIIb, Karnofsky Index≥70% RTx 100% weiblich Alter: (Mittelwert ± Standardabweichung in Jahren) Arm A: 49.9±10.5, Arm B: 49.3±13.9	**Arm A:** N=60 RTx + 4x3 Tabletten WOBE-MUGOS E (10mg Papain, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin) täglich, Beginn 8±1 Tage vor der ersten Bestrahlung über einen Zeitraum von 69±15 Tagen **Arm B**: N=60 RTx	Alle Parameter wurden anhand des RTOG/EORTC Schemas ausgewertet Erhebung einmal wöchentlich, Beginn eine Woche nach erster Bestrahlung **Prim. Endpunkte** 1. Maximale Ausprägung	1. Arm A:0.93±0.52 gegenüber Arm B:1.38±0.56, statistisch signifikant (p<0.001) 2. Arm A:1.12±0.64 gegenüber Arm B:1.30±0.81, statistisch nicht signifikant (p=0.12) 3. Arm A:0.55±0.62 gegenüber Arm B:0.85±0.82, statistisch nicht signifikant (p=0.10)	Autoren berichten, dass gastrointestinale Beschwerden mögliche Nebenwirkungen sein können. In Arm A wurden diesbezüglich aber tendenziell weniger Beschwerden erfasst. (Arm A: 11.7% vs.	Keine Angaben zu den CoI „The authors thank Dr. W. Schiess (Mucos Pharma, Geretsried) for his support in manuscript preparation.	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Bonferroni Holm Korrektur angewendet Attrition angegeben Überprüfung der Patient Compliance (Tabletten zählen) **CONTRA:** Keine Verblindung bzw. keine Placebogruppe, obwohl gut umsetzbar gewesen wäre	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cancer chemotherapy and pharmacology. Ref.ID: 854	Hepatitis, 1x Hirnmetastasen) Indien, 10/1996 - 09/1997	Range Insgesamt: 24-85 Jahre	Dauer: 5 Wochen RTx; Follow-up nach 6 Wochen und 3 Monaten	der urogenitalen Nebenwirkungen 2. Maximale Ausprägung der gastrointestinalen Nebenwirkungen 3. Maximale Ausprägung der Nebenwirkungen an der Vaginalschleimhaut 4. Maximale Ausprägung der Nebenwirkungen an der Haut Des Weiteren wurden nicht	4. Arm A:0.97±0.82 gegenüber Arm B:1.68±0.87, statistisch signifikant (p<0.001) **Zusammenfassung der Autoren:** „Diese offene Studie zeigt, dass Enzyme effektiv Nebenwirkungen reduzieren können, gerade in Bezug auf den Harn- und Geschlechtsapparat.“	B: 31.6%; p=0.12)		Nur eine Einzelperson hat alle Auswertungen vorgenommen Anzahl der Bonferroni-Holm Korrektur nicht nachvollziehbar (Vergleiche der hämatologischen Parameter nicht mit eingerechnet?) Unklar wann Attrition stattfand, da laut Tabellen alle in Analyse einbezogen wurden Unverhältnismäßig positive Darstellung, auch nicht signifikanter Ergebnisse	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				patientenrelevante Laborparameter ausgewertet.					
Dale (2001): In dieser Studie wurden 120 Frauen mit Gebärmutterhalskrebs eingeschlossen. Dabei erhielten alle Patientinnen die gleiche Strahlentherapie. Eine Gruppe von 60 Personen erhielt dabei zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform (10mg Papain, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin), die während der Bestrahlung eingenommen wurde. Eine weitere Gruppe von 60 Personen erhielt hingegen, außer der vorgesehenen Strahlentherapie, keine weitere Therapie oder Medikamente. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob durch die zusätzliche Enzymeinnahme die Nebenwirkung der Strahlentherapie an Harn und Geschlechtsorganen, am Verdauungstrakt, an der Haut und der Vaginalschleimhaut gemildert werden können. Dazu wird in dieser Studie ein Bewertungsbogen verwendet, in dem typische Merkmale und Ausprägungen erhoben werden, die auf Veränderungen in den zuvor genannten Bereichen schließen lassen. Dies kann z.B. vermehrtes Wasserlassen oder Durchfall sein. Das Ergebnis der Studie zeigt Vorteile, bzw. weniger starke Beschwerden, bei den Harn- und Geschlechtsorganen und der Haut in der Enzymgruppe. Im Bereich des Verdauungstrakts und an der Vaginalschleimhaut zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren berichten aufgrund dieser Ergebnisse von eindeutigen Vorteilen durch die Enzymeinnahme. Diese Studie zieht einen Vergleich mit Patientinnen, die gar keine zusätzliche Behandlung erhalten, sodass hier möglicherweise auch der Placeboeffekt eine Rolle spielen kann. Ebenfalls werden von den Autoren Veränderungen, die statistisch nicht als relevant eingestuft werden, als Vorteil in der Enzymgruppe gewertet. Nicht statistisch relevant bedeutet hingegen, dass ein Nutzen eigentlich nicht nachgewiesen werden kann. Weiterhin hat nur eine einzelne Person die Ergebnisse der Studie erhoben, was auch durchaus als kritisch bewertet werden kann. Unverständlich sind die Erhebung und statistische Auswertung der Blutwerte in dieser Studie, da auf die Ergebnisse nicht eingegangen wird.									
Dörr (2007): Efficacy of Wobe-Mugos E for Reduction of Oral Mucositis after Radiothe	RCT Multizentrisch Randomisiert Dreifach verblindet Phase III Zwei Arme,	Patienten mit Tumor im Bereich des Oropharynx/der Mundhöhle, Karnofsky Index≥50% RTX, Post-OP	**Arm A:** N=36 RTX+3x4 Tabletten WOBE-MUGOS E (Zusammenset zung s.o.) täglich, Beginn 3 Tage vor der ersten Bestrahlung	Auswertung erfolgte nach den RTOG/EORTC Kriterien aufsteigend von 1 bis 3 (für manche Parameter bis 4)	Ergebnisse der FAS Analyse: 1. Zwischen Arm A und Arm B keine signifikanten Unterschiede (p=0.317) 2.	Keine Wechselwirkungs- oder Nebenwirkungsunterschiede zwischen den Gruppen: Hauterythem (p=0.15); Trockenheit	Keine Angaben zu den CoI „This investigation was supported by Mucos Pharma GmbH&Co., Geretsried."	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Dreifach verblindet Attrition detailliert angegeben Zwei Investigatoren haben die Patientenscores einmal	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
rapy. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft.* Ref.ID: 855	eingeschlossen N=69 ausgewertet: N=69 (FAS) Attrition: 8 Schluckstörunge1x Arm A, Dysphagie (hier gesondert neben „unability to swallow geführt): 1x Arm B, Wechsel in die palliative Behandlung: 1x Arm B, Follow-up<2 Wochen aufgrund von Zwischenfällen: 2x Arm A, 1xArm B, Follow-up<2 Wochen, keine Compliance:1x Arm A, 1x Arm B Deutschland, 06/1996 – 05/2000	Geschlecht: Arm A:8.3% weiblich Arm B:36.4% weiblich Alter (Mittelwert ± Standardabweichung) Arm A: 57.6 ± 7.8 Jahre Arm B: 58.8 ± 9.0 Jahre	bis 5 Tage nach der letzten Dosis der Radiotherapie **Arm B**: N=33 RTX + Placebo Dauer: mindestens 6 Wochen	**Prim. Endpunkt:** 1. Maximale Ausprägung der Mukositis (gemessen 2x pro Woche) **Sekund. Endpunkte** 2. Durchschnittliche Ausprägung der Mukositis 3. weitere Nebenwirkungen (gemessen 1x pro Woche)	Die durchschnittliche Ausprägung war in Arm B geringer, da in Arm A die Symptome eher aufgetreten sind (p=0.041) **Zusammenfassung der Autoren:** „Im primären Endpunkt sind keine Unterschiede aufgetreten. Jedoch trat durch die Enzymbehandlung die Mukositis eher auf, sodass im Durchschnitt höhere Werte über den Erhebungszeitraum gemessen wurden.“	(p=0.33); Feuchte Hautablösung (p=0.57); Schmerzen beim Schlucken (p=0.96), Grad der Schluckbeschwerden (p=0.53), Benötige Analgetika (p=0.28)		pro Woche erfasst und ein weiteres Mal pro Woche durch einen Investigator Intention-to-treat Analyse Poweranalyse **CONTRA:** Relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern und verhältnismäßig hohe Attrition Keine Beschreibung der Durchführung der Verblindung Keine statistischen Werte für Endpunkte angegeben (MW, SD etc.; nur grafische Darstellung mit p-Werten)=sehr einfache Darstellung der Ergebnisse und wenig nachvollziehbar dargestellte Analysen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Dörr (2007): In dieser Studie wurden 69 Patienten mit Krebs im Mund und Rachenbereich aufgenommen, die eine Strahentherapie erhielten. Eine Gruppe von 36 Personen erhielt dabei zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform (10mg Papain, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin), die während der Bestrahlung eingenommen wurde. Eine weitere Gruppe von 33 Personen erhielt hingegen ein Placebo. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob durch die Enzymeinnahme Schleimhautentzündungen, eine bekannte Nebenwirkung der Strahlentherapie, in Schwere und Dauer reduziert werden können. Die Auswertung ergab keine Vorteile in der Enzymgruppe. In der Schwere bzw. stärksten Ausprägung der Entzündung gab es keine relevanten Unterschiede und in der durchschnittlichen Ausprägung hat sogar die Placebogruppe einen Vorteil gehabt. Somit sprechen die Autoren von keinen relevanten Vorteilen der Enzymtherapie bei der Behandlung der Schleimhautentzündung. Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird von den Autoren zwar als ausgeglichen angegeben, jedoch sind in der Studie wenige Informationen verfügbar. Die Durchführung ist hingegen durch die Verblindung der Teilnehmer und auch der Ärzte, niemand weiß also ob er Enzyme oder ein Placebo bekommt, gut gelungen. Als Manko ist zu erwähnen, dass die Verblindung und die durchgeführten Analysen ungenau beschrieben und die Ergebnisberichtung oberflächlich ist. Nichtsdestotrotz können die beiden Gruppen bzgl. ihrer Behandlung somit sehr gut verglichen werden. Anzumerken ist allerdings, dass die Anzahl der Teilnehmer dieser Studie sehr gering ist, sodass es schwerer fällt Schlüsse auf die Allgemeinheit zu ziehen.									
Gujral (2001): Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck	RCT Multizentrisch Randomisiert Offen Zwei Arme, eingeschlossen N=100 ausgewertet: N=93-100 Attrition: 1x Arm A und 1x Arm B aus persönlichen Gründen; 2x Arm	Plattenepithelkarzinom an Kopf, Hals, Mundhöhle und Rachen im Stadium T1 -bis T3, Karnofsky Index≥70% RTx Geschlecht weiblich: Arm A:36% Arm B:26% Alter (Mittelwert ± Standardabweic	**Arm A:** N=53 RTx + 3x3 Tabletten WOBE-MUGOS E (Zusammensetzung s.o.) täglich, Beginn 4±2 Tage vor der ersten Bestrahlung über einen Zeitraum von 54±9 Tagen **Arm B**: N=47 RTX	Auswertung erfolgte nach den RTOG/EORTC Kriterien aufsteigend von 1 bis 3 (für manche Parameter bis 4) mit wöchentlicher Erhebung **Prim. Endpunkte** 1. Maximale Ausprägung der Mukositis	Mittelwerte ± Standardabweichung 1. Arm A:1.32±0.64 gegenüber Arm B:2.24±0.60, statistisch signifikant (p<0.0001) 2. Arm A:1.23±0.75 gegenüber Arm B:2.39±1.10, statistisch signifikant (p<0.0001) 3.	Schmerzen, Fieber, Schwäche, Erbrechen, Juckreiz, Schwellungen, Hämoptyse; kein Unterschied zwischen den Armen (p=kA)	Keine Angaben zu den CoI „The authors thank Dr. W. Schiess (Mucos Pharma Geretsried, Germany) for his contributions during study conduct and manuscript preparation.”	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Bonferroni Holm Korrektur für multiples Testen angewendet Ausführliche Angabe der Baseline Kriterien Überprüfung der Patienten Compliance (Tabletten zählen) Follow-up durchgeführt (auch wenn hohe Attrition) **CONTRA:**	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
cancers. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* Ref.ID: 856	A: verstorben nach Beendigung der RTx Indien, 08/1996 - 04/1997	hung in Jahren) Arm A:50.3±9.4 Arm B:51.2±11.2; Range Insgesamt 18-65 Jahre	Erhebungsdauer: 6-8 Wochen (RTx) + weitere 5-6 Monate nach Beendigung der RTx	2. Maximale Ausprägung der Hautreaktionen 3. Maximale Ausprägung der Schluckstörungen **Sekund. Endpunkte** 4. „Area under the curve“ (gibt den durchschnittlichen Score an) für Muskositis; nur Patienten mit komplettem Datensatz; Arm A: N=50, B: N=43)	Arm A:1.33±0.63 gegenüber Arm B:2.24±0.60, statistisch signifikant (p<0.0001) 4. Arm A:5.4±3.6 gegenüber Arm B: 10.2±3.6, statistisch signifikant (p=0.0001) 5. Arm A: 3.9±2.9 gegenüber Arm B:9.5±3.9, statistisch signifikant (p=0.0001) 6. Arm A:5.2±3.4 gegenüber Arm B:10.1±3.6, statistisch signifikant (p=0.0001) 7. Arm A:6.9±0.8 Wochen gegenüber			Keine Verblindung Keine Placebogruppe, obwohl es gut umsetzbar gewesen wäre In den Auswertungen unterscheiden sich die Anzahl der Patienten, manchmal mit zugehöriger Erklärung und manchmal ohne Nur eine Einzelperson hat alle Auswertungen vorgenommen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				5. „Area under the curve“für Hautraktionen 6. „Area under the curve“für Schluckstörungen 7. Zeit bis zum Auftreten von Mukositis Grad II bei betroffenen Patienten 8. Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen Grad II bei betroffenen Patienten 9. Zeit bis zum	Arm B:5.7±1.2, statistisch signifikant (p=0.0014) 8. Arm A:6.6±1.6 Wochen gegenüber Arm B:5.7±1.4, statistisch signifikant (p=0.0048) 9. Arm A:5.2/7.3±1.5/0.8 Wochen gegenüber Arm B:3.6/6.1±0.5/1.3, statistisch signifikant (p=0.0092/0.0064) 10. Arm A: keine Auswertung N=3, vollständiges/gutes Ansprechen in N=32/16, moderates Ansprechen N=1, schlechtes/gar kein Ansprechen/Progress N=1 vs. Arm B:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Auftreten von Schluckstörungen Grad I/II bei betroffenen Patienten 10. Therapieverlauf nach 8 Wochen Radiotherapie 11. Therapieergebnis 5-6 Monate nach Beendigung der Radiotherapie	keine Auswertung=4, vollständiges/gutes Ansprechen N=23/15, moderates Ansprechen N=5, schlechtes/gar kein Ansprechen/Progress N=0, Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant (p=0.23) 11. Arm A: keine Auswertung N=15, vollständiges/gutes Ansprechen N=25/7, moderates Ansprechen N=1, schlechtes/gar kein Ansprechen/Progress N=5 vs. Arm B: keine Auswertung N=18, vollständiges/gutes Ansprechen N=17/9, moderates Ansprechen N=1, schlechtes/gar kein Ansprechen/Progres				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					s N=2, Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant (p=0.76) **Zusammenfassung der Autoren:** „Die vorliegende Studie gibt Hinweise darauf, dass Enzyme akute Nebenwirkungen von Radiotherapien bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- Hals Bereich reduzieren können.“				

Gujral (2001): In dieser Studie wurden 100 Patienten mit Krebs im Kopf-Hals Bereich eingeschlossen, welche eine Strahlentherapie erhielten. Eine Gruppe von 53 Personen erhielt dabei zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform (10mg Papain, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin), die während der Bestrahlung eingenommen wurde. Eine weitere Gruppe von 47 Personen erhielt hingegen, außer der vorgesehenen Strahlentherapie, keine weitere Therapie oder Medikamente. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob durch die zusätzliche Enzymeinnahme die Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf Hals Bereich gemindert werden können. Typische Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Schleimhautentzündungen, Hautreaktionen und Schluckstörungen. Zum einen wird ausgewertet welche maximale Stärke die Nebenwirkungen erreicht haben und wie hoch sie über den Studienzeitraum waren. Grafisch wird in der Studie beschrieben, dass die Nebenwirkungen bei den Patienten mit zusätzlicher Enzymeinnahme langsamer und später ansteigen, weniger hoch ausfallen und auch deutlich früher abklingen. Die Autoren sprechen aufgrund ihrer Ergebnisse davon, dass die Enzyme eine Rolle zur Reduzierung von Nebenwirkungen bei Krebs im Kopf- und Halsbereich spielen. Diese Studie zieht einen Vergleich mit Patienten, die gar keine zusätzliche Behandlung erhalten, sodass möglicherweise auch der Placeboeffekt einen Einfluss haben kann. Zudem fällt auf, dass in den verschiedenen Auswertungen die Anzahl der Patienten variiert. In manchen Fällen wird dies erklärt, zum Teil gibt es jedoch keine Begründungen.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kasseroller (2003): Efficacy and tolerability of proteolytic enzymes as an anti-inflammatory agent in lymphoedema after axillary dissection due to mammary cancer. *The European Journal of Lymphology and related problem.*	RCT Monozentrisch Randomisiert Doppelt verblindet Zwei Arme, eingeschlossen N=88 ausgewertet N=88 Es gab eine Intention-to-treat, Per-protocol I und eine Per-protocol II Auswertung In der Intention-to-treat Auswertung wurden alle Patienten ausgewertet, in der Per-protocol I Auswertung 71 Patienten und in der Per-protocol II	Patienten mit Brustkrebs und operativ entfernten axillären Lymphknoten (Level I und II St. Gallen Konsensus), sowie einseitig sekundär entstandenem Lymphödem Alter: ≥30 und ≤80 Jahre 100% weiblich Alter (Mittelwert in Jahren) Arm A:60.9, Arm B:58.0 Gewicht in kg Arm A:78.31, Arm B:76.77	**Arm A:** N=44 2xtgl. CDT (combined decongestive therapy) für die ersten 20 Tage, bestehend aus manueller Lymphdrainage (Nacken, Arm, Thorax), Bandagieren des Arms, speziell zugeschnittene Übungen und Hautpflege + 3x5 Tabletten Wobenzym (Zusammensetzung s.o.) täglich über 6.5 Wochen **Arm B**: N=44	**Prim. Endpunkt:** 1. Volumen des betroffenen Arms im Vergleich zur Baseline erhoben mittels Volumeter (Tag 45) **Sekund. Endpunkte:** 2. Hautfaltendicke im Vergleich zur Baseline als Parameter der Fibrose 3. Spannung der Haut im Vergleich zur Baseline Zusätzlich wurde ein	(Mann-Whitney-Statistik für Volumenreduktion) Neben der Baseline gab es drei Erhebungszeitpunkte: Tag 9 (Visit2), 19 (Visit3) und 45 (Visit4) ab Beginn der CDT Zu 1. Arm A: Baseline Volumeter 2483.0 und Visit 4 2275.1 gegenüber Arm B: Baseline Volumeter 2420.1 und Visit 4 2225.7, kein signifikanter Unterschied (p=kA) Zu 2. Arm A: Baseline: “upper ill arm” 7.4mm und Visit 4: 4mm gegenüber	Folgende NW/WW wurden berichtet: Es kam insgesamt zu keinen schweren Nebenwirkungen Arm A: 6x gastrointestinale Beschwerden mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation, 1x gastrointestinale Beschwerden mit definitivem Zusammenhang mit der Studienmedik	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ausführliche Angaben der Baseline Kriterien Intention-to-Treat Analyse Doppelt verblindet Pillenzählen als Kontrolle (Compliance) **CONTRA:** Keine Angabe zum Ethikvotum Keine weiteren Angaben zu Drop-out/Attrition Statistische Methoden schwer nachvollziehbar dargestellt Keine statistisch nachvollziehbare Untermauerung der Ergebnisse bzw. Gruppenvergleiche	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 1518	Auswertung 83 Patienten Per-protocol I: Patienten, die vor Visit4 abgebrochen haben, wurden ausgeschlossen, wenn der Abbruch nicht wirksamkeitsbezogen war Per-protocol II: Patienten, die vor Visit3 abgebrochen haben, wurden ausgeschlossen Österreich, 06/1999 – 08/2000		2xtgl CDT für die ersten 20 Tage + Placebo	nicht relevanter Laborparameter erhoben (CRP)	Arm B: Baseline: “upper ill arm” 6.7mm und Visit 4: 3.4mm, ähnliche Entwicklung im unteren Arm, Hand und dem dritten Finger (beim ersteren und zweiten leichter Vorteil in Arm A; p=kA) Zu 3. Arm A: Baseline: 2.0 und Visit 4: 0.4 gegenüber Arm B: Baseline: 1.8 und Visit4: 0.5, Überlegenheit von Wobenzym (p=kA) **Zusammenfassung der Autoren:** „Zusammenfassend hat die Studie keinen Vorteil bezogen auf die betrachteten Endpunkte zugunsten der Enzymtherapie	ation; 5 Teilnehmer haben die Studie daraufhin abgebrochen Arm B: 2x gastrointestinale Nebenwirkungen, 3x leichte bzw. moderate Übelkeit, 1x Nykturie, 1x trockene Haut, 1x Infektion des Harntrakts; 1x sind die gastrontestinalen Beschwerden sicher und 1x fraglich auf die Studienmedikation zurückzuführ		Ausschluss von Probanden mit bekannter Unverträglichkeit: Validität der Nebenwirkungen daher eingeschränkt Augenscheinliche Unterschiede zwischen Gruppen zur Baseline bezüglich vorangegangener Krebstherapie und Hautfaltendicke Ergebnis zur Bewertung des Erfolgs durch Arzt und Patient nicht in Studie aufgeführt Spärliche Beschreibung der Randomisierung, es könnte eine Quasi-Randomisierung vorliegen „The patient number was allocated to the patient in uprising arithmetical order and the patient	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					erbracht, jedoch zeigt sich eine Wirksamkeit in Bezug auf die Inflammationskriterien.“	en, Nykturie und die trockene Haut in fraglichem Zusammenhang zur Studienmedikation, die Infektion des Harntrakts steht in keinem Zusammenhang zur Medikation; 2 Teilnehmer haben die Studie daraufhin abgebrochen		received the first box of matching medication”	

Kasseroller (2003): In dieser Studie sind 88 Patientinnen mit Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen sind zu Beginn der Studie bereits operiert und ihnen wurden die Lymphknoten im Brust-Achsel Bereich entfernt. Im speziellen leiden diese Patientinnen alle an einem einseitigen Lymphödem, welches nach der Operation entstanden ist. Die Patientinnen erhalten in dieser Studie alle eine „CDT Therapie“, bestehend aus manueller Lymphdrainage, Bandagieren des Arms, spezieller Hautpflege und Übungen. Eine Gruppe von 44 Patientinnen erhält jedoch zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob durch die zusätzliche Einnahme das Volumen des Arms stärker abnimmt, die Hautfaltendicke geringer ist und ob die Spannung der Haut mehr abnimmt. Die Beurteilung der Hautfaltendicke dient dabei als Parameter der Bindegewebsvermehrung. In Bezug auf das Volumen des Arms ergeben sich keine großen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, sodass hier kein Vorteil besteht. In Bezug auf die Hautfaltendicke, welche an verschiedenen Stellen des Arms gemessen wird, ergibt sich ein leichter Vorteil in der Enzymgruppe. Die Autoren geben dazu jedoch keine statistische Auswertung mit an. Zuletzt wird noch die Spannung der Haut gemessen, welche in der Enzymgruppe leicht geringer ist als in der Vergleichsgruppe. Hier geben die

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Autoren jedoch ebenfalls keine statistische Auswertung mit an. Zuletzt erwähnen die Autoren noch, dass es durch die Enzymtherapie zu keinen schweren Nebenwirkungen kommt, es treten lediglich Bauchschmerzen und leichte Verdauungsstörungen auf. Die Autoren sprechen sich aufgrund der Ergebnisse für keinen Vorteil der Enzymtherapie aus. Es wurden zusätzlich noch Blutwerte miteinander verglichen, welche laut der Studie in der Enzymgruppe besser ausfallen. Diese spielen jedoch keine Rolle in unserer Betrachtung.									
Martin (2002): Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial. *Radiotherapy and*	RCT Monozentrisch Randomisiert Doppelt verblindet Zwei Arme, eingeschlossen N=56 ausgewertet: N=56 Attrition: Jeweils 3 Patienten in Arm A und Arm B, im Zeitraum t_{1-3} und je einen Patienten aus beiden Armen im Zeitraum t_{4-6} auf eigenem Wunsch, keine Gründe angegeben	Makroskopisch resezierter Tumor im Beckenbereich+ RTx (5 Wochen) Krebslokalität: Rektosigmoid, Endometrium, Cervix, Vulva, Prostata Karnofsky Index≥90% Geschlecht Arm A:82% weiblich Arm B:71% weiblich Alter (Mittelwert in Jahren) Arm A:53.8, Arm B:57.3	**Arm A:** N=28 RTX + 3x4 Tabletten WOBE-MUGOS (Zusammensetzung s.o.) täglich, Beginn 3 Tage vor der ersten Bestrahlung bis zum Ende der Therapie **Arm B:** N=28 RTX + Placebo	Baseline: 3 Tage vor der ersten RTx ($=t_0$) Reevaluationen: Tag 3 ($=t_1$), Tag 8 ($=t_2$), Tag 15 ($=t_3$), Tag 21 ($=t_4$), Tag 28 ($=t_5$), Tag 35 ($=t_6$) der RTx **Prim. Endpunkt:** 1. Frequenz und Höhe der 5 Toxizitätsparameter (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Epitheliolyse)	1. Durchfall Arm A gegenüber Arm B:43% vs. 64% keinen oder leichten Durchfall und 57% vs. 36% moderaten oder stärkeren Durchfall, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p=0.11) Keine Gruppenunterschiede bei den Durchschnittswerten (p=kA) Übelkeit Arm A gegenüber Arm B:93% vs. 93% keine oder leichte Übelkeit und 7% vs. 7% moderate oder stärkere Übelkeit,	Keine Angaben zu NW/WW, es wird lediglich von einem Trend zu weniger zusätzlichen Medikamentenbedarf in der Placebogruppe gesprochen	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Intention-to-treat Analyse Doppelt verblindet **CONTRA:** keine ausreichenden Informationen zur Gruppenvergleichbarkeit Keine Angabe zum Ethikvotum Relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern und hohe Attrition Zwar Zeitraum, jedoch keine Gründe für Attrition genannt Datenerhebung durch Gespräch,	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Ref.ID: 857	Deutschland, 03/1994 – 06/1997			basierend auf dem CTC/RTOG Erhebungsbogen **Sekund. Endpunkte:** 2. zusätzlich benötigte Medikamente 3. Unterbrechung/Abbruch der RTx	keine signifikanten Gruppenunterschiede (p=kA) Erbrechen Arm A gegenüber Arm B:96% vs. 100% kein oder leichtes Erbrechen, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p=kA) Fatigue Arm A gegenüber Arm B:82% vs. 93% keine oder leichte Fatigue und 18% vs. 7% moderate oder stärkere Fatigue, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p=0.23) Keine Gruppenunterschiede bei den Durchschnittswerten (p=kA)			möglicherweise keine objektive Erhebung Unklarer Randomisierungsprozess Teilweise fehlende Gruppenvergleiche	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Epitheliolyse Arm A gegenüber Arm B:75% vs. 89% keine oder leichte Epitheliolyse und 25% vs. 11% moderate oder stärkere Epitheliolyse, keine signifikanten Gruppenunterschiede (p=0.16) Keine Gruppenunterschiede bei den Durchschnittswerten (p=kA) 2. Zusätzlicher Arzneimittelbedarf Arm A gegenüber Arm B: 29 vs. 19, Keine Gruppenunterschiede erhoben (Arm A: 22x Antidiarrhoika, 2x Antibiotika, 1x Analgetika, 3x				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Behandlung der Epitheliolyse 1x Antidepressiva; Arm B:11x Antidiarhhoika, 1x Antibiotika, 3x Analgetika, 2 x Antiemetika, 2x Behandlung der Epitheliolyse) 3. Unterbrechung der RTx Arm A gegenüber Arm B:2.44 Tage vs. 1.46 Tage, kein Gruppenvergleich durchgeführt **Zusammenfassung der Autoren:** „Das Ergebnis unserer Studie zeigt keine signifikanten Verbesserungen der Toleranz von Radiotherapien bei Patienten, die				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					zusätzlich 3x4 WOBE-MUGOS Enzymkapseln einnehmen.“				

Martin (2002): In dieser Studie wurden 56 Patienten mit Krebsleiden in der Beckenregion eingeschlossen. Es handelte sich hier um verschiedene Arten von Krebs, jedoch wurde bei allen Patienten der Tumor vollständig entfernt und eine Strahlentherapie angeschlossen. Ein Teil der Patienten (28 Personen) erhielt dabei zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform (10mg Papain, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin) und ein weiterer Teil (28 Patienten) lediglich ein Placebo. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob durch die zusätzliche Enzymeinnahme die Nebenwirkungen der Strahlentherapie, wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, körperliche Schwäche und Hautablösungen gemindert werden können. Zusätzlich wird geschaut ob, bei den Patienten weitere Medikamente zur Behandlung der Nebenwirkungen eingespart werden können und ob es zu weniger Unterbrechungen während der Strahlentherapie kommt. Das Ergebnis der Studie zeigt keine relevanten Vorteile der Enzymtherapie gegenüber der Einnahme eines Placebos. Die Autoren sprechen daher keine Empfehlung für eine Enzymtherapie aus. Diese Studie zieht einen direkten Vergleich über die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Patienten, die nur eine Scheintherapie erhalten, was eine gute Vergleichbarkeit ermöglicht. Die Teilnehmer beider Gruppen waren auch nicht darüber informiert, ob sie nun Enzyme oder ein Placebo erhielten und wurden zuvor per Zufall in eine der beiden Gruppen eingeteilt. Die Patienten hatten zwar alle Tumore in der Beckenregion, jedoch gab es kaum Informationen wie weit fortgeschritten der Krebs bei den einzelnen Patienten war und somit konnte dies in den Gruppen sehr unterschiedlich sein. Mit 28 Teilnehmern je Gruppe sind diese recht klein, sodass es schwer ist, hier eine allgemein gültige Aussage treffen zu können. Die Stärke der Nebenwirkungen wurde bei den Patienten durch einen Arzt erfragt und nicht durch den Patienten in einen Erhebungsbogen eingetragen, sodass hier das Ergebnis möglicherweise verfälscht sein könnte.

Stauder (1991): Strahlentherapeutische Nebenwirkungen bei Abdominalkrebspatienten und	RCT Randomisiert Offen Pilotstudie Zwei Arme, eingeschlossen N=68 ausgewertet:	Abdominalkrebspatienten mit verschiedenen Entitäten Karnofsky Index>50% Alter:(Mittelwert ±Standardabweichung) Arm A: 62.0±11.3 Jahre	**Arm A:** N=36 RTX + 5-15 (10.6±4.0) Tabletten WOBE-MUGOS täglich in den ersten zwei Wochen, 10.3±4.0 ab 14. bis zum 35. Tag	**Prim. Endpunkte** 1. Einflüsse auf Intensität der Strahlenbehandlung 2. Einflüsse auf den Allgemeinstatus	1. Einzeldosen (Gy) zu Beginn, nach 2 Wochen, nach 5 Wochen: Arm A: 1.95±0.11; 1.95±0.11; 1.95±0.11 gegenüber Arm B: 1.81±0.45;1.88±0.25±1.88±0.26 (p-Wert k.A.)	„Infolge der zumeist gut oder sehr gut vertragenen ezymatischen Begleitbehandlung konnte die Anzahl nebenwirkungsbedingt notwendiger Medikamente	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Randomisiert **CONTRA:** Keine Angaben zum Geschlecht der Patienten Laut Autoren wurde die Vergleichbarkeit der Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test, zur	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
deren Reduktion durch hydrolytische Enzyme. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* . Ref.ID: 1515	N=68 Österreich, Zeitraum kA	Arm B:64.5±9.3 Jahre	**Arm B**: N=32 RTX	(Kennwerte: Müdigkeit, Appetit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, behandlungsbedingte Hautsymptome; 11 Werte je 0 bis 3 Punkte) 3. Einflüsse auf die Radiationsnebenwirkungen 4.Einflüsse auf die Begleitmedikation 5. Globalbewertung der Verträglichkeit und des	Gesamtdosis (Gy) nach 2 Wochen, nach 5 Wochen: Arm A: 19.70±3.88; 54.20±13.60 gegenüber Arm B: 19.80±3.50;46.70±7.68 (p-Wert k.A.) 2. Summenscores der Kenngrößen nach 0, 2 und 5 Wochen. Arm A: 0.04;1.36;1.42 gegenüber Arm B: 0.41;2.25;2.32 (p-Wert k.A.) Umrechnung in Prozentualwerte bezogen auf den Maximalwert 100% nach 0, 2 und 5 Wochen. Arm A: 0.12;4.12;4.30 gegenüber Arm B: 1.24;6.82;7.03 (p-Wert k.A.);	reduziert werden.“		Testung signifikanter Unterschiede zwischen den Symptomausprägungen der Wilcoxon-Test, zur Testung signifikanter Unterschiede zwischen den Therapieergebnissen der Mann-Whitney-U-Test und zur deskriptiven Darstellung der Symptomverläufe die ANOVA und der LSD-Test. Leider werden diese Ergebnisse und zugehörige p-Werte in der Studie nicht dargestellt. Keine Verblindung Keine Angaben zu Drop-out/Attrition Erhebung der Nebenwirkungen getrübt, da Patienten mit bekannter	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Behandlungsergebnisses begleitender enzymtherapeutischer Maßnahmen durch Arzt und Patient (1: sehr gut bis 5: schlecht) Des Weiteren wurden Laborparameter ausgewertet.	Verschlechterung in Arm A bei 5.5% und in Arm B bei 11.4 %, keine Veränderung in Arm A bei 94.5% und Arm B bei 88.6% 3. Mittlerer Beginn in Tagen der Radiationsnebenwirkungen Arm A: 17.3±12.3 gegenüber Arm B: 15.6±7.7 (p-Wert k.A.) Mittlere Dauer in Tagen der Radiationsnebenwirkungen Arm A: 12.8±9.7 gegenüber Arm B: 24.6±14.2 p-Wert k.A.) Schwere der Nebenwirkungen (Score von 1 bis 3) Arm A: 1.77±0.77 gegenüber Arm B:			Unverträglichkeit vorher ausgeschlossen wurden	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					1.88±0.62 (p-Wert k.A.) 4. Arm A: Patienten erhielten 102 Zusatzmedikationen gegenüber Arm B: 125 Zusatzmedikationen (p-Wert k.A.) 5. durchsch. Verträglichkeit durch Arzt Arm A: 1.57±0.88 gegenüber Arm B: 1.38±0.86; durch Patient Arm A: 1.75±1.13 gegenüber Arm B: 1.41±0.86; durchsch. Therapieergebnis durch Arzt Arm A: 1.94±0.79 gegenüber Arm B: 1.22±0.54; durch Patient Arm A:				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					1.89±0.85 gegenüber Arm B: 1.22±0.54 **Zusammenfassung der Autoren:** „Dass bei Abdominalkrebspatienten durch die Einnahme von WOBE MUGOS Tabletten -die Verträglichkeit der Radiationstherapie und damit die Lebensqualität verbessert werden, -die strahlenbedingten Nebenwirkungen, deren Dauer sowie Schwere verzögert bzw. reduziert werden, durchschnittlich höhere Radiationseinzelmengen sowie Radiationsgesamtme				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					ngen eingesetzt werden können und -gleichzeitig weniger Begleittherapeutika wegen radiationsbedingter Übelkeits- oder Erbrechenssymptome sowie Magen-Darm oder Stimmungsstörungen benötigt werden, hängt mit den pharmakologischen Besonderheiten des Kombinationsmedikaments aus hydrolytischen Enzymen sowie Thymusfaktoren zusammen.“				

Stauder (1991): In dieser Studie sind 68 Patienten mit Krebs im Abdominalbereich eingeschlossen, welche eine Strahlentherapie erhalten. Eine Gruppe von 36 Personen erhält dabei zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform, die während der Bestrahlung eingenommen wird. Eine weitere Gruppe von 32 Personen erhält hingegen, außer der vorgesehenen Strahlentherapie, keine weitere Therapie oder Medikamente. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob durch die zusätzliche Enzymeinnahme die Bestrahlungsintensität erhöht werden kann, sich das Allgemeinbefinden bessert, Strahlennebenwirkungen gelindert werden können und Begleitmedikation eigespart werden kann. Ebenfalls wird die Therapie durch Ärzte und Patienten bewertet. Typische Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Hautreaktionen, Übelkeit, Erbrechen, Kraftlosigkeit, etc. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass in allen Punkten die Gruppe an Personen mit der Enzymeinnahme Vorteile zeigt. So schließen diese die Therapie besser, nebenwirkungsärmer und unter weniger Medikamenteneinnahme ab. Als großer Vorteil ist zu sehen, dass höhere Strahlendosen appliziert werden können und es zu weniger Unterbrechungen kommt, sodass letztlich eine intensivere Therapie durchgeführt wird. Auch der zusätzliche Medikamentenbedarf ist in der Enzymgruppe geringer. Lediglich die

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Bewertung der Therapie durch den Arzt und den Patienten fällt in der Enzymgruppe in beiden Fällen schlechter aus. Die Autoren sprechen sich letztlich für einen Nutzen dieser begleitenden Therapie aus. Diese Studie zieht einen Vergleich mit Patienten, die gar keine zusätzliche Behandlung erhalten, sodass möglicherweise auch der Placeboeffekt einen Einfluss haben kann. Ebenfalls sprechen die Autoren von einer statistischen Auswertung, machen diese aber dem Leser der Studie nicht zugänglich.									
Tan (2018): Bromelain has significant clinical benefits after extraction of the third molar during chemotherapy in patients with hematologic tumor. *Oncology letters*. Ref.ID: 860	RCT Monozentrisch Randomisiert Offen Zwei Arme, eingeschlossen N=72 ausgewertet: N=72 China, 01/2015 – 12/2015	Maligne hämatologische Erkrankung (Leukämien, Lymphome, Myelome), sowie erschwerte Bedingungen bei der Weisheitszahnentfernung Geschlecht: Arm A:39% weiblich Arm B:44% weiblich Alter:(Mittelwert ± Standardabweichung) Arm A: 24.35±5.57 Jahre	**Arm A:** N = 36 orale Einnahme von 3 x 30.000 Einheiten magensaftresistenter Kapseln Bromelain täglich, Beginn einen Tag vor der Operation bis einschließlich drei Tage nach der Operation **Arm B:** N=36 Kalte und warme Kompressen für zwei Tage	Alle Ergebnisse an den postoperativen Tagen 1, 3 und 7 erhoben. **Prim. Endpunkte:** 1. Schmerzgrad anhand der VAS von 0 bis 10 2. Grad der Schwellung- CT oder MRT ausgewertet (im Vergleich zu prä-OP Bildern)	Mittelwert ± Standardabweichung 1. Tag 1 Arm A:5.35±1.14 gegenüber Arm B: 6.06 ± 1.23, statistisch signifikant (p=0.013) Tag 3 Arm A:4.06±1.13 gegenüber Arm B:4.73±1.25, statistisch signifikant (p=0.019) Tag 7 Arm A:2.23±1.02 gegenüber Arm B:2.76±1.17, statistisch signifikant (p=0.044) 2.	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden. Ausführliche Angabe statistischer Parameter **CONTRA:** Relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern Keine Angaben zu Drop-Out oder Attrition: “Wenn die Teilnehmer unter Nebenwirkungen litten, haben sie die Behandlung beendet und die Teilnahme an der Studie abgebrochen.“ Die Autoren geben an, dass die Studie doppelt verblindet durchgeführt wurde, was aber aufgrund der unterschiedlichen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		Arm B:23.76±5.48 Jahre		3. Einschränkung der Mundöffnung (im Vergleich zum prä-OP Zustand) 4. Lebensqualität eine Woche nach dem Eingriff, erhoben mit dem PoSSe Bogen in den Bereichen Essen, Sprache, Stimmung, Schwellungen, Schmerzen, Übelkeit, Alltag Es wurden zusätzlich nicht patientenrelevante	Tag 1 Arm A:2.23±0.34 gegenüber Arm B:2.85±0.43, statistisch signifikant (p<0.0001) Tag 3 Arm A:1.23±0.13 gegenüber Arm B:1.98±0.27, statistisch signifikant (p<0.0001) Tag 7 Arm A:0.23±0.11 gegenüber Arm B:1.01±0.37, statistisch signifikant (p<0.0001) 3. Tag 1 Arm A:2.15±0.34 gegenüber Arm B:2.76±0.53, statistisch signifikant (p<0.0001) Tag 3			Behandlungsweise der beiden Arme nicht möglich ist Endpunkt 4 nicht unabhängig von Endpunkten 1, 2 und 3 Keine Korrektur für multiples Testen (kumulierter α-Fehler möglich) Unklarer Randomisierungsprozess („we randomly divided“)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Laborparameter erhoben.	Arm A:1.16±0.33 gegenüber Arm B:1.83±0.45, statistisch signifikant (p<0.0001) Tag 7 Arm A:0.43±0.12 gegenüber Arm B:1.16±0.27, statistisch signifikant (p<0.0001) 4. Essen Arm A:5.76±2.78 gegenüber Arm B:7.96±2.18, statistisch signifikant (p=0.0004) Sprache Arm A:1.17±0.63 gegenüber Arm B:2.57±0.93, statistisch signifikant (p<0.0001) Stimmung				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm A:0.83±0.36 gegenüber Arm B:1.44±0.76, statistisch signifikant (p<0.0001) Schwellungen Arm A:3.28±1.57 gegenüber Arm B:4.76±2.06, statistisch signifikant (p<0.0001) Schmerzen Arm A:4.16±2.01 gegenüber Arm B:6.23±1.01, statistisch signifikant (p<0.0001) Übelkeit Arm A:0.21±0.12 gegenüber Arm B:0.91±0.21, statistisch signifikant (p<0.0001) Alltag Arm A:1.38±0.34 gegenüber Arm				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					B:3.38±0.54, statistisch signifikant (p<0.0001) **Zusammenfassung der Autoren:** „Zusammenfassend kann Bromelain Nebenwirkungen der operativen Weisheitszahnentfernung, wie Schmerzen, Schwellungen und eingeschränktes öffnen des Mundes, reduzieren“				

Tan (2018): In dieser Studie wurden 72 Patienten mit Blutkrebs eingeschlossen. Als gemeinsames Merkmal hatten alle Patienten eine operative Entfernung der Weisheitszähne, welche zur Vermeidung von Infektionen während bzw. vor der Chemotherapie durchgeführt wurde. Bei den eingeschlossenen Patienten war der Zugang zu den Weisheitszähnen erschwert, da sie sich noch zum Teil im Knöchernen befunden haben. Eine Gruppe von 36 Personen erhielt dabei zusätzlich eine Enzymtherapie (Bromelain) in Tablettenform, die einen Tag vor dem geplanten Eingriff begonnen wurde und sich bis einschließlich drei Tage nach dem Eingriff fortsetzte. Die andere Gruppe erhielt hingegen kalte und warme Kompressen anstelle von Tabletten. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob durch die Enzymeinnahme die Nebenwirkungen der Zahnextraktion, wie Schmerzen, Schwellungen und eine eingeschränkte Mundöffnung gemildert werden können. Zusätzlich wurde die Lebensqualität bzw. Zufriedenheit der Patienten erhoben. Die Autoren konnten dabei in allen Bereichen Vorteile, also geringere Beeinträchtigungen der Patienten und eine höhere Zufriedenheit in der Enzymgruppe feststellen. Auch im Bereich Lebensqualität erzielte die Enzymgruppe bessere Werte. Die Autoren sprechen sich daher für eine Enzymtherapie bei Blutkrebspatienten während der Weisheitszahnentfernung aus. Die Studie hat eine sehr geringe Patientenanzahl mit wenigen Informationen über die Erkrankung der Probanden. Es wurde keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt und der Randomisierungsprozess ist unzureichend beschrieben.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Vinzenz (1992): Die Therapie der radiogenen Mukositis mit Enzymen. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* . Ref.ID: 1516	RCT Randomisiert Offen Zwei Arme, eingeschlossen N=39 ausgewertet: N=39	Patienten mit Karzinom im Mundbodenbereich und präoperativer Strahlentherapie Geschlecht: Arm A:15.8% weiblich Arm B:25% weiblich Alter:(Mittelwert ± Standardabweichung) Arm A: 51.5±8.7 Jahre Arm B:56.4±6.7 Jahre	**Arm A:** N=19 RTX + 3x5 Tabletten WOBE-MUGOS (100mg Papainasen, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin, 40mg Hydrolysat aus Kalbsthymus) täglich 30 Minuten vor einer Mahlzeit **Arm B**: N=20 RTX	Verlaufskontrollen vor Beginn der Strahlentherapie, in der ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Woche (=Beendigung der Strahlentherapie) **Prim. Endpunkte:** 1. (Maximale) Ausprägungder Mukositis 2. Erstes Auftreten der Mukositis Des Weiteren wurden nicht patientenrelevante	Mukositisausprägung: Stadium I=Erythem, II=Mucosaödem, III=Schleimhautnekrose/Ulzeration Auftreten in den Tagen 1 bis 21 1. Stadium I Arm A 21.4% gegenüber Arm B 0%; Stadium II Arm A 68.4% gegenüber Arm B 55%; Stadium III Arm A 10.5% gegenüber Arm B 45%, Mittelwert Arm A 1.9 (Standardabweichung: 0.56) gegenüber Arm B 2.5 (0.59), statistisch signifikant (p=0.014, Chi-Quadrat-Test), in der Kontrollgruppe waren signifikant mehr Patienten in	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** Angaben zu den angewendeten Tests **CONTRA:** Keine Angabe zum Ethikvotum Kaum demographische Angaben und unklarer Randomisierungsprozess; eine Vergleichbarkeit der Gruppen kann nicht nachvollziehbar dargestellt werden Relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern Keine Verblindung Keine Angaben zu Drop-Out oder Attrition Keine Baseline p-Werte gegeben Keine Angaben ob mono oder multizentrisch	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				Laborparameter ausgewertet.	Stadium III (p=0.019, Exakter-Fisher-Test) 2. Mittelwert Arm A 9.1 (±4.9) Tage gegenüber Arm B 13 (±4.1) Tage; Median Arm A 9.0 gegenüber Arm B 12.5 **Zusammenfassung der Autoren:** Diese Studie hat gezeigt, dass in beiden Gruppen als Folge der Therapie eine Mukositis auftrat. Diese trat bei den Patienten in der Enzymbehandelten Gruppe zwar etwas früher auf als bei den Patienten der Kontrollgruppe, war aber deutlich weniger schwer ausgeprägt.			Keine Angabe zum Land und Zeitraum der Studie	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Vinzenz (1992): In dieser Studie sind 39 Personen mit Krebs im Mundbodenbereich eingeschlossen. Alle Patienten erhalten hier eine Strahlentherapie. Eine Gruppe von 19 Patienten erhält jedoch zusätzlich eine Therapie mit Enzymen, die parallel in Tablettenform verabreicht wird. Die Fragestellung ist nun, ob durch die zusätzlichen Therapienebenwirkungen, wie Schleimhautentzündungen in der Schwere und im Zeitraum des ersten Auftretens positiv beeinflusst werden können. Die Ausprägung der Entzündung wird zur Vergleichbarkeit in die Stadien I bis III unterteilt. Es ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Enzymgruppe. Im Gegensatz dazu ist es in der Enzymgruppe jedoch zu einem früheren Auftreten gekommen, auch wenn hier statistisch kein Nachweis erbracht wird. Die Autoren sprechen sich aufgrund der Ergebnisse jedoch für eine Enzymtherapie aus. Diese Studie ist zwar statistisch ausgewertet, jedoch fehlen viele Angaben zu den Grunddaten der Patienten, dem Zeitraum, dem Ausscheiden von Teilnehmern, etc. Aufgrund der sehr oberflächlichen Beschreibung des Ablaufs und der Darstellung der Methodik ist die Studie nicht in jedem Detail nachvollziehbar und mögliche Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden.									
Wrbka (1978): Unterstützung der Chemotherapie inoperabler Karzinome durch proteolytische Fermente. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* Ref.ID: 1517	RCT Randomisiert Offen Zwei Arme, eingeschlossen N=51 ausgewertet: N=51 Österreich, ab 1975	Patienten mit nicht vorbehandeltem inoperablen bronchopulmonalen Karzinomen verschiedener Entitäten Geschlecht: Arm A: 15.4% weiblich Arm B: 8% weiblich	**Arm A:** N=25 Poly-CTX (5-Fluoro-Uracil, Vinblastin, Metothrexat, Cyclophosphamid) + 2xtgl. WOBE MUGOS Mikroklysmen je 5g, für 1 bis 4 Wochen (durchschnittlich 2 Wochen) + ambulante Weiterbehandlung mit Dragées **Arm B**: N=26 Poly-CTX	**Prim. Endpunkte:** 1. Verträglichkeit der zytostatischen Therapie/ Überlebenszeit (Stichtag 30. September 1977) 2. Lebensqualität 3. Therapieerfolg anhand des Röntgenbefun	1. Arm A: 2 Therapieabbrüche gegenüber Arm B: 9 Therapieabbrüche wegen stärkerer Nebenwirkungen wie Leukozyten-sturz, Apthen der Mundschleimhaut oder Anstieg des BUN-Wertes Es werden hier die Patienten mit einer Überlebenszeit von über 6 Monaten betrachtet (16 Probanden): Arm A: 8 Patienten mit durchschnittlich 11	Verträglichkeit der Mikro-Klysmen (hier 67 Patienten in der Auswertung): 87.3% der Patienten mit guter Verträglichkeit, 4 Patienten mit Sphinktersch wäche und eingeschränkter Applikationsfähigkeit, 12.7% der Patienten mit Abbruch	Keine Angaben zu den CoI	**PRO:** - **CONTRA:** Ergebnisse nahezu nicht verwertbar, keine Baseline Werte, Grafiken kaum lesbar, viele verschiedene Krebsentitäten trotz kleiner Stichprobe, Monozentrisch?, etc. Nur noch 16 Patienten bei der Auswertung des Therapieerfolgs (auch wenn dies aufgrund von Todesfällen unvermeidbar war)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				ds und der Lebensqualität (gebessert wenn AZ gestiegen und Röntgen idem oder ebenfalls gebessert)	Infusionen und mittlerer Überlebenszeit von 20 Monaten gegenüber Arm B: 8 Patienten mit durchschnittlich 3.37 Infusionen und einer mittleren Überlebenszeit von 16.3 Monaten; Verteilung über alle Patienten der beiden Arme: Arm A: 6.88 Infusionen gegenüber Arm B: 4.50 Infusionen 2. Bei Patienten mit Überleben > 6 Monate mehr Patienten mit besserer Lebensqualität als in Arm A (N=8) im Vergleich zu B (N=8): Klasse I, II Arm A: 81.9% vs. B: 73.3%), ähnlich bei Patienten	aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen Verträglichkeit Dragées (hier 58 Patienten in der Auswertung): 71.4% der Patienten mit guter Verträglichkeit, 28.6% der Patienten mit Abbruch; bei 27% Patienten konnte Einnahme nicht gewertet werden, aufgrund eigenmächtigem Absetzen oder		Keine statistischen Gruppenvergleiche durchgeführt Keine Angabe zum Ethikvotum	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					mit < 6 Monaten Überlebenszeit 3. Arm A: 68% Besserung gegenüber Arm B: 57.69% Besserung, Karzinomatöse Pleuritis und Sonderfälle mit angeben werden als gesonderte Gruppe betrachtet. Da keine Vergleichsgruppe besteht, werden die Ergebnisse hier nicht berichtet. **Zusammenfassung der Autoren:** „…, können wir feststellen, dass es unter WOBE MUGOS häufiger als bei alleiniger Chemotherapie zu einer Verbesserung des	unrichtiger Angaben Verträglichkeit lokale intrapleurale Applikation (hier 33 Patienten in der Auswertung): 96.9% der Patienten mit guter Verträglichkeit, 3.1% der Patienten mit Abbruch				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Allgemeinzustandes und damit der Lebensqualität der betroffenen Patienten kommt.“				

Wrbka (1978): In dieser Studie werden insgesamt 51 Patienten mit verschiedenen Ausprägungen von Lungenkrebs eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten erhalten dabei die gleiche Strahlentherapie. Eine Gruppe von 25 Patienten erhält jedoch zusätzlich eine Enzymtherapie mittels Klysmen. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob diese Enzymtherapie die Verträglichkeit der Chemotherapie positiv beeinflussen kann und sogar den Erfolg der Therapie verbessert. Damit ist gemeint, dass entweder sich die Lebensqualität bei gleichbleibendem Röntgenbefund verbessert oder sich Lebensqualität und Röntgenbefund gleichermaßen verbessern. Die Ergebnisse der Studie sind, dass es zu weniger Therapieabbrüchen in der Enzymgruppe kommt und die Überlebenszeiten und die Lebensqualität in dieser Gruppe höher sind. Leider sind diese Ergebnisse nicht weiter statistisch ausgewertet, sondern es sind nur quantitative Vergleiche gezogen worden. Die Autoren sprechen sich jedoch für eine Enzymtherapie aus.

Kohortenstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Beuth (2001): Impact of complementary oral enzyme application the	Retrospektiv Kohortenstudie Multizentrisch Offen Zwei Arme,	Patienten mit nichtmetastasiertem Brustkrebs Post-OP, RTx, CTx, HTx 100% weiblich	**Arm A:** N=239 Antineoplastische Therapie + 3x2 Tabletten WOBE-MUGOS E (Zusammensetzung s.o.) täglich – dies	**Prim. Endpunkte:** 1. Mittelwertsdifferenz der Symptome während der Therapie	Um die Darstellung zu vereinfachen, sind die ersten beiden Endpunkte unter den erhobenen Symptomen aufgelistet	In der ursprünglichen Kohorte von 2339 Patienten (1283 davon haben Enzyme eingenomme	Laut Angabe keine CoI „This study was supported by MUCOS Pharma, Geretsried, Germany. “	**PRO:** Adäquate Anwendung statischer Verfahren Sensitivitätsanalyse mit Propensity Score und damit Kontrolle für fehlende Randomisierung und	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
postoperative treatment results of breast cancer patients – result of an epidemiological multicentre retrolective cohort study. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. Ref.ID: 853	eingeschlossen N=649 ausgewertet: N=649 Anzahl der Patienten unterscheidet sich in den einzelnen Auswertungen aufgrund der Methodik Deutschland, 1991-1997	Alter (Mittelwert) Arm A:59 Jahre Arm B:60 Jahre	ist die empfohlene und am häufigsten eingenommene Dosierung, sie konnte aber abweichen, sodass manche Patienten bis zu 40 Tabletten am Tag eingenommen haben **Arm B**: N=410 Antineoplastische Therapie Median Follow-Up/ Dauer der postoperativen Behandlung in Tagen (Range) Arm A:485 (28-1882), Arm B:213 (28-1948)	2. Erfolg der Therapie (erfolgreich, wenn ein Symptom zu Beginn der postoperativen Behandlung bestand, jedoch nicht mehr zum Ende) **Sekund. Endpunkte:** 3. Mittlere Überlebenszeit 4. Erneutes Wiederauftreten des Krebses 5. Gemittelter Zeitraum bis zum Wiederauftreten des Krebses –	Primäre Endpunkte 1 & 2: Gastrointestinal: Arm A:N=140, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.27 vs. Arm B:n =203; MD=0.11, signifikant (p=0.005) Behandlungserfolg Arm A:N=59/140 (42%) vs. Arm B:N=74/203 (36%), signifikant (p=0.042) Mental: Arm A:N=201, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.26 vs. Arm B: N=322; MD=0.12, signifikant (p=0.005) Behandlungserfolg Arm A: N = 49/201 (24%) vs. Arm B:N=79/322 (24%), nicht signifikant (p=0.707)	n) lag die Rate an Nebenwirkungen der Enzymtherapie bei 3.2%, es handelte sich dabei um leichte bis moderate Magen-Darm Beschwerden. Bei dem Ergebnis Hautreaktionen signifikant besserer Behandlungserfolg in Kontrollgruppe, auch wenn dieses Ergebnis von Autoren in der Interpretation nicht anerkannt wird		andere Ungleichheiten zur Baseline (Kovariaten: Alter, Tumorstadium, primäre Therapieantwort, Dauer der postoperativen Behandlung, Art der Therapie; Alter, Spezialisierung und Arbeitsort des Arztes) **CONTRA:** Keine weiteren Angaben zu Drop-out/Attrition Zwischen dem Median Follow-up in Arm A und B liegt ein großer zeitlicher Abstand Keine Streuungsmaße für das Alter gegeben. Keine Angabe zum Ethikvotum	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				gerechnet von Beginn der postoperativen Behandlung 6. Auftreten von Metastasen 7. Gemittelter Zeitraum bis zum Auftreten von Metastasen – gerechnet von Beginn der postoperativen Behandlung Viele Angaben über Alter und Fachrichtung der Ärzte und deren Neigung zur Verschreibung von Enzymen wurden	Dyspnoe: Arm A:N=52, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.20 vs. Arm B:N =60; MD=-0.22, signifikant (p=0.012) Behandlungserfolg Arm A: N=16/52 (31%) vs. Arm B:N=10/60 (17%), nicht signifikant (p=0.056) Kopfschmerz: Arm A:N=50, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.44 vs. Arm B: N=85; MD=0.08, signifikant (p=0.036) Behandlungserfolg Arm A:N=25/50 (50%) vs. Arm B:N=25/85 (29%), nicht signifikant (p=0.315)				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				ebenfalls statistisch ausgewertet. Ebenfalls wird deskriptiv deren Einschätzung der Therapie angegeben. (in dieser Auswertung nicht weiter beachtet)	Tumorschmerz: Arm A:N=51, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.48 vs. Arm B: N=47; MD=0.68, nicht signifikant (p=0.272) Behandlungserfolg Arm A: N=33/51(65%) vs. Arm B: N=28/47 (60%), nicht signifikant (p=0.483) Kachexie: Arm A:N=23, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.66 vs. Arm B: N=14; MD=-0.50, signifikant (p=0.002) Behandlungserfolg Arm A:N=15/23 (65%) vs. Arm B:N=1/14 (7%), signifikant (p=0.008)				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Hautreaktion: Arm A:N=85, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.65 vs. Arm B: N=227; MD=0.15, signifikant (p=0.006) Behandlungserfolg Arm A:N=32/85 (38%) vs. Arm B:N=137/227 (60%), signifikant (p=0.006) Infektionen: Arm A:N=52, Veränderung der MD zu Beginn der Krebstherapie=0.50 vs. Arm B:N=70; MD=0.24, nicht signifikant (p=0.125) Behandlungserfolg Arm A:N=25/52 (48%) vs. Arm B:N=17/70 (24%), nicht signifikant (p=0.597)				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 3. Verstorben Arm A:1.26% vs. B:2.68% in postoperativer Periode, kein Gruppenvergleich durchgeführt; mittlere Überlebenszeit Arm A:1840 Tage (5.04 Jahre) vs. Arm B:1820 Tage (4.99 Jahre), nicht signifikant ($p_{log\text{-}rank}$=0.0787) Zu 4. Wiederauftreten des Krebses in Arm A:N=6 Patienten (2.50%) vs. Arm B:N=26 Patienten (6.34%), kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 5. Zeitraum bis zum Wiederauftreten in				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm A:1818 Tage (4.98 Jahre) vs. Arm B:1702 Tage (4.66 Jahre), statistisch signifikant (p=0.0055) Zu 6. Auftreten von Metastasen in Arm A:N=12 (5.04%) vs. Arm B:N=31 (7.58%), kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 7. Zeitraum bis zum Auftreten in Arm A:1738 Tage (4.76 Jahre) vs. Arm B:1665 Tage (4.56 Jahre), statistisch signifikant (p=0.0475) **Zusammenfassung der Autoren:** „Die Ergebnisse zeigen, dass die				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Enzymtherapiegruppe in Bezug auf die Reduzierung von gastrointestinalen Symptomen, mentalen Symptomen, Luftnot, Kopfschmerz, Hautreaktionen und Kachexie der Kontrollgruppe in der statistischen Auswertung überlegen war. In den Punkten Infektionen und Tumorschmerz gab es keine Unterschiede, …“				

Beuth (2011): In dieser Studie wurden die Daten von 649 Brustkrebspatientinnen nachträglich analysiert. Die Patientinnen haben entweder eine Bestrahlung, Hormontherapie, Chemotherapie oder Operation erhalten. Eine Gruppe der Patientinnen hat zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform erhalten (10mg Papain, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin), während eine weitere Gruppe keine weitere Therapie erhalten hat. Bis auf die Enzymtherapie wurden keine weiteren Medikamente oder Behandlungen aus der Komplementärmedizin angewendet. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob die zusätzliche Einnahme der Enzyme zu weniger Beschwerden bei der Krebsbehandlung führt, Beschwerden sogar gänzlich abklingen, das Überleben der Patientinnen verbessert, bzw. verlängert wird und ein Einfluss auf erneutes Auftreten des Krebses oder Metastasen besteht. Das Ergebnis dieser Studie zeigt Vorteile in der Enzymgruppe bei Magen-Darm-Beschwerden, seelischen Belastungen, Luftnot, Kopfschmerzen, Hautreaktionen und Kachexie. In Bezug auf Tumorschmerzen und Infektionen gab es keine Gruppenunterschiede. Auch eine Lebenszeitverlängerung konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch trat der Krebs in der Enzymgruppe bei weniger Patientinnen erneut auf und kam auch deutlich später. Gleiche Ergebnisse gab es auch beim Auftreten von Metastasen. Aufgrund dieser Ergebnisse sprechen sich die Autoren für einen Vorteil der Enzymtherapie aus. Kritisch muss hier betrachtet werden, dass die Behandlungszeiträume der Patientinnen sich zum

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Teil sehr unterschieden haben. Ebenfalls kann auch der Placebo Effekt Auswirkungen auf das Ergebnis gehabt haben, da der den jeweiligen Patienten bewusst war, ob sie Enzyme erhielten oder nicht. Der mittlere Beobachtungszeitraum von 10 Monaten macht es schwer Langzeitaussagen über die Ergebnisse zu treffen.									
Popiela (2001): Influence of a complementary treatment with oral enzymes on patients with colorectal cancers – an epidemiological retrolective cohort study. *Cancer Chemotherapy Pharmacology.*	Retrospektiv Kohortenstudie Multizentrisch Offen zwei Arme, eingeschlossen: 1242 ausgewertet Efficacy Analyse: N=1184 Attrition (erfüllten Einschlusskriterien nicht): Arm A und B = je 29 Safety Analyse: N=1242 Monotherapie Untergruppe – Patienten haben	Patienten mit kolorektalem Karzinom jeglicher Stadien Post-OP, CTX, RTX In einigen Fällen nehmen die Patienten weitere komplementär medizinische Behandlungen wahr, jedoch keine Enzymtherapie Geschlecht weiblich: Arm A:47%, Arm B:48.2% Alter (Mittelwert ±	**Arm A:** N=587 Antineoplastische Therapie+ WOBE-MUGOS E (Zusammensetzung s.o.) 3x2 Tabletten/Tag wurden empfohlen, jedoch konnte die tatsächliche Anzahl abweichen (teilweise bis zu 40 Tabletten/Tag) **Arm B:** N=597 Antineoplastische Therapie Median Follow-up in Monaten:	**Prim. Endpunkte:** 1. krankheits- und behandlungsspezifische Symptome während und nach der antineoplastischen Therapie im Vergleich zur Baseline (Übelkeit, Erbrechen, etc.)=Lebensqualität 2. Verträglichkeit/Sicherheit der Krebstherapien Votum: „Verträglichke	(Mann-Whitney-Statistik: 0.36 mittlere Unterlegenheit, 0.44 geringe Unterlegenheit, 0.5 keine Gruppenunterschiede, 0.56 geringe Überlegenheit, 0.64 mittlere Überlegenheit, 0.71 hohe Überlegenheit) 1. Mono U: Mann-Whitney-Statistik (MWS): 0.6077; 95% KI: 0.5535, 0.6619; p<0.0001 =geringe Überlegenheit der Enzymgruppe Kompl U:	Behandlungsassoziiert: 21x (3.4% in Arm A) milde bis moderate Magen-Darm-Beschwerden. Bei zwei Patienten wurde daraufhin die Enzymdosis reduziert und bei einem Patienten mussten die Enzyme vollständig abgesetzt werden.	Keine Angaben zu den CoI „This study was supported by MUCOS Pharma, Geretsried, Germany. “	**PRO:** Große Stichprobe Ausführliche Angabe der Baseline Kriterien Bonferroni-Korrektur wurde angewendet Sensitivitätsanalyse mit Propensity Score (Kovariaten: Enzym Behandlung, Tumorstadium, postoperative Antwort, KI zur Baseline, Interventions-/Beobachtungsdauer, Alter, Geschlecht, Art der antineoplastischen Therapie, Art des Zentrums) und nur mit Kovariaten Zur Auswertung wurde die multivariate Mann	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 858	hier keine weitere komplementäre Behandlung erhalten (Mono U): Arm A: N=182 Arm B N=368 Komplementärmedizin Untergruppe – Patienten beider Arme haben hier zum Teil auch andere komplementärmedizinische Behandlungen wahrgenommen (Kompl U): Arm A: N=405 Arm B: N=229 Deutschland, 1991-1997	Standardabweichung in Jahren): Arm A:64.3±11.7, Arm B: 67.2±11.1	Arm A: 9.2, Arm B: 6.1	it sehr gut“ in % **Sekund. Endpunkte:** 3. Mittelwertsveränderung der Symptome 4. Patienten ohne Beschwerden in % 5. relevante Reduktion von Behandlungsschäden der Chemo- oder Strahlentherapie 6. Performance-index Unterschiede	MWS:0.5224; 95% KI: 0.4756, 0.5692; p=0.3486 keine Gruppenunterschiede 2. Mono U: MWS:0.7471; 95% KI: 0.7054, 0.7889; p<0.0001 hohe Überlegenheit der Enzymgruppe Kompl U: MWS: 0.5865; 95% KI: 0.5455, 0.6275; p<0.0001 geringe Überlegenheit der Enzymgruppe 3. Mono U: MWS: 0.6478; 95% KI: 0.5898, 0.7058; p<0.0001 mittlere Überlegenheit der Enzymgruppe			Whitney U Statistik verwendet Intention-to-treat für Sicherheitsanalyse Sehr detaillierte Auflistung der statistischen Werte für Endpunkte **CONTRA:** In der Mono U Gruppe gab es signifikante Baseline Unterschiede in Bezug auf Tumorart, einigen Symptomen, verbliebener Tumormasse, Studienzentren. Es wird keine statistische Auswertung aufgelistet, lediglich deskriptiv, auch die beiden Sub-Kontrollgruppen unterschieden sich voneinander (letztere Daten werden nicht aufgeführt)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				7. Karnofsky Index Unterschiede 8. Anzahl der Nebenwirkungen 9. Überlebenszeitanalyse	Kompl U: MWS:0.5040; 95% KI: 0.4548, 0.5532; p=0.8727 keine Gruppenunterschiede 4. Mono U: MWS: 0.5440; 95% KI: 0.4950, 0.5929; p=0.0798 keine Gruppenunterschiede Kompl U: MWS: 0.5570; 95% KI: 0.5120, 0.6020; p=0.0138 keine Gruppenunterschiede 5. Mono U: MWS: 0.6721; 95% KI: 0.6080, 0.7363; p<0.0001			Wenig Informationen zu Erhebungsmethoden der Endpunkte, dadurch Ablauf schwer nachvollziehbar (Keine Erläuterungen zum Endpunkt „performance Index“) Die mittlere Zeit bis zum Follow-up lag in Arm A bei 275 Tagen und Arm B bei 184 Tagen Der primäre Endpunkt „disease associated signs and symptoms” besteht aus 17 Unterpunkten, es wird jedoch nur ein zusammenfassendes Ergebnis genannt Ausschlussgründe von Studienteilnehmern nicht näher beschrieben Keine Einzelauflistung der Veränderung der	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					mittlere Überlegenheit der Enzymgruppe Kompl U: MWS: 0.5880; 95% KI: 0.5246; 0.6514; p=0.0062 geringe Überlegenheit der Enzymgruppe 6. Mono U: MWS: 0.5645; 95% KI: 0.5166, 0.6124; p=0.0071 keine Gruppenunterschiede Kompl U: MWS:0.4718; 95% KI: 0.4284, 0.5151; p=0.1930 keine Gruppenunterschiede 7. Mono U:			Symptome zu Endpunkt 1, dadurch Ergebnis nicht vollkommen nachvollziehbar Transformierung von TNM Klassifizierung zu Duke‘s Klassifizierung ohne Begründung Keine Angabe zum Ethikvotum	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					MWS:0.4947; 95% KI: 0.4411, 0.5483; p=0.0846 keine Gruppenunterschiede Kompl U: MWS:0.5202; 95% KI: 0.4725, 0.5679; p=0.4003 keine Gruppenunterschiede 8. Mono U: MWS: 0.6339; 95% KI: 0.6020, 0.6659; p=0.0846 geringe Überlegenheit der Enzymgruppe Kompl U: MWS: 0.5171; 95% KI: 0.4882, 0.5459; p=0.2679 keine Gruppenunterschiede				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Eine Sensitivitätsanalyse mit Propensity Scores ergab keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse, bis auf Endpunkt 4 und 5 der Kompl U Gruppe, der p Wert wurde hier signifikant (4. p=0.002) bzw. nicht signifikant (5. p=0.936) 9. Die mediane Überlebenszeit in Arm A betrug 34.1 Monate und in Arm B 14.5 Monate bei Patienten im Krebsstadium Duke D. ($p_{log\text{-}rank}$=0.0025). Für die Duke B und C Stadien wurden ähnliche „Trends“ festgestellt.				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: „Die komplementäre Behandlung von Darmkrebs mit Enzymen verbessert die Lebensqualität, indem Krankheitssymptome und die Therapienebenwirkungen der Krebstherapie gemildert werden. Diese Kohortenstudie liefert ebenfalls Hinweise, dass Patienten durch die Enzymeinnahme auch ihre Lebenszeit verlängern können.“				

Popiela (2001): In dieser Studie wurden die Daten von 1242 Darmkrebspatienten nachträglich analysiert. Fast alle Patienten erhielten eine Operation und alle Patienten entweder eine Chemo- oder Radiotherapie. Eine Gruppe bekam zusätzlich eine Enzymtherapie in Tablettenform. Diese Unterteilung in zwei Gruppen wurde zur Auswertung zweimal vorgenommen. Einmal in eine Gruppe, in der die Patienten Enzyme und zusätzlich noch weitere ergänzende Mittel aus der Komplementärmedizin, wie z.B. Vitamine etc. eingenommen haben und dann in eine kleinere Gruppe, die ausschließlich Enzyme eingenommen hat. In der Kontrollgruppe gab es ebenfalls eine Unterteilung in eine Gruppe von Patienten, die zusätzliche Therapien, jedoch keine Enzymtherapie, und gar keine zusätzlichen Therapien durchgeführt haben. Gegenübergestellt wurden zum einen die beiden Gruppen in der beide komplementäre Behandlungen angewendet haben, jedoch die eine Gruppe noch zusätzlich die Enzyme eingenommen hat und zum anderen die Gruppe mit Enzymeinnahme und ohne weitere Therapien mit der Gruppe ohne jegliche weitere Einnahme. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob die Patienten durch die zusätzliche

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Enzymeinnahme weniger Beschwerden durch ihre Krebserkrankung, weniger Therapienebenwirkungen bzw. eine bessere Therapieverträglichkeit und sogar eine höhere Lebenserwartung haben. Ebenfalls wurde geschaut ob die Patienten die Enzymtabletten gut vertragen haben. Diese Informationen haben die Autoren den Patientenakten entnehmen können. Das Ergebnis zeigt in einigen Bereichen relevante Vorteile bei der Enzymgruppe. Diese Vorteile fallen in der „nur Enzymgruppe“ gegenüber der Vergleichsgruppe deutlicher aus als in den anderen beiden gegenübergestellten Gruppen. Die Autoren sprechen sich für eine Enzymeinnahme aus, da Krankheitsbeschwerden, Therapienebenwirkungen und Verträglichkeit verbessert werden. Es gibt sogar Anzeichen dafür, dass die Krebspatienten durch die Enzyme ihre Lebenszeit verlängern können. Einschränkungen in der Lebensführung durch die Krebserkrankung und Therapie werden jedoch durch die Enzymeinnahme nicht verbessert. Die weiteren komplementären Therapieansätze, wie z.B. Vitamine etc. scheinen sich auch auf untersuchten Ergebnisse auszuwirken, da hier die Unterschiede zwischen der Enzym- und Vergleichsgruppe viel geringer ausfallen oder es sogar zu gar keinen Unterschieden kommt. Kritisch muss hier betrachtet werden, dass es zwischen den Gruppen größere Unterschiede zwischen den Patientenmerkmalen gibt, also dass diese andere Grundvoraussetzungen zum Studienbeginn haben. Dies hat natürlich großen Einfluss auf die Verträglichkeit von Chemo-, Radiotherapien und auch auf die Heilungschancen. Die Autoren haben sich jedoch bemüht diese Unterschiede rechnerisch anzugleichen. Dabei kam es zu keinen gravierenden Abweichungen der Ergebnisse.									
Sakalová (2001): Retrolective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer chemothe*	Retrospektiv Kohortenstudie Monozentrisch Offen zwei Arme, eingeschlossen: N=265 ausgewertet: N=265 In dieser der Per-Protocol Auswertung wurden 14 Patienten von Arm	Multiples Myelom (MM), Stadium I, II, III, mit den Unterkategorien A und B CTX Geschlecht weiblich: Arm A:52.4% Arm B:49.5% Alter: (Mittelwert ± Standardabweichung in Jahren)	**Arm A:** N=166 kombinierte CTX (VMCP, MOCCA, VAD) + 3x2 Tabletten WOBE-MUGOS E (Zusammensetzung s.o.) täglich, mit Beginn am ersten Tag der CTX, gewöhnlich wurde diese Dosierung nach dem ersten Jahr auf 3x1	**Prim. Endpunkt:** 1. Krankheitsspezifisches Überleben ab Diagnosestellung **Sekund. Endpunkte:** 2. Reaktion auf die CTX, ausgewertet in 4 Kategorien nach den SWOG Kriterien:	Zu 1. Stadium III Patienten Arm B: Median 47 Monate (95% KI: 32, 62 Monate) gegenüber Arm A: Median 83 Monate (95% KI: 50, 117), Unterschied statistisch signifikant (p=0.0014), signifikantes Ergebnis auch bei der Intention-to-treat Analyse (p=0.0342) Aufgrund der geringen Fallzahlen	Insgesamt gab es 34 Therapienebenwirkungen, von denen 6 mit der Enzymtherapie in Verbindung gebracht wurden. Alle 6 Nebenwirkungen bezogen sich auf Magen-Darm Beschwerden.	Laut Angabe keine CoI „This study was supported with an educational grant by MUCOS Pharma, Geretsried, Germany.“	**PRO:** Ausführliche Angaben der Baseline Kriterien Ergebnisse wurden zum Teil nach dem Intention-to-treat Protokoll ausgewertet Sehr detaillierte Ergebnisdarstellung, adäquate statistische Vorgehensweise Prüfung auf konfundierende Variablen **CONTRA:**	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
rapy and pharmaco logy. Ref.ID: 859	A in Arm B getauscht, weil der Zeitraum der Enzymbehandlung unter 6 Monate lag Intention-to-treat Auswertung in manchen Anteilen der Studie Arm A: N=180/181 Arm B: N=84/85 Slowakei, 01/1987-07/1997	Arm A: 62.5±11.3, Arm B: 66.1±10.95	Tablette täglich reduziert **Arm B:** N=99 kombinierte CTX Median Follow-up in Monaten für Stadien I, II, III: Arm A:61, 37 und 46.5; (über alle Stadien: 40.8) Arm B:33, 51.5 und 31.5 (über alle Stadien: 39.5)	komplette Remission, teilweise Remission, stabiler Befund, keine Reaktion 3. Remissionsdauer 4. Nebenwirkungen	in den Stadien I und II kann keine mittlere Überlebenszeit beziffert werden (p Werte sind hier auch nicht signifikant), über alle Stadien hinweg gibt es jedoch ein signifikantes Ergebnis der Lebenszeitverlängerung für Arm A. (adjustiert für Stadium, p=0.0003); Mittleres Überleben bei sofortigem Ansprechen auf CTX 130 vs. 51 Monate bei nicht ansprechen (p=0.0000); Gesamtmortalität Median Überlebenszeitvorteil in Arm A:33 Monate in Stadium III (p=0.0059), auch wenn für Stadium adjustiert wird	Meteorismus: N=2 Durchfall: N=1 Übelkeit: N=1 Andere: N=2		Keine weiteren Angaben zu Drop-out/Attrition Signifikante Baseline Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Alter nach Kontrolle für Krebsstadium (4 Jahre wurden aber nicht als klinisch relevant eingestuft), Laborparameter und Behandlungsregimes in Stufe III (Poly-CTx combinations) Patienten, die das Enzym<6 Monate eingenommen haben werden in die Kontrollgruppe aufgenommen (14) Grundsätzliche Entscheidung ob Enzyme an die Patienten ausgegeben wurde hing von deren aktueller Verfügbarkeit	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(p=0.0039), Multivariate Analyse: Mittlere Reduktion des Sterberisikos um 60% in allen Stadien durch Einsatz von OE (p=0.011) Zu 2. Anteil der Patienten mit kompletter, teilweiser Remission und stabilem Befund in allen Stadien (I,II,III) in Arm A:97.6% vs. Arm B:69.7%, statistisch signifikant (p=0.001); Anteil an Patienten in Stadium III ohne Reaktion auf die CTX Arm A:3.7% vs. Arm B:38.9%, statistisch signifikant (p≤0.001) Zu 3. Dauer der ersten Remission/stabiler Zustand bei			ab, damit kann nicht von einer Randomisierung ausgegangen werden Anzahl der Personen in Intention-to-treat variiert von Tabelle zu Text Keine Angabe zum Ethikvotum	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Patienten in Stadium II und III signifikant länger in Arm A als in Arm B (p=kA); In Stadium III durchschnittlich 37.7 Monate in Arm A vs. 11.6 Monaten in Arm B (p=kA) Zu 4. Siehe NW/WW **Zusammenfassung der Autoren:** „Laut unserer klinischen Erprobung mit der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom und der hier durchgeführten statistischen Analyse verbessert die Gabe von Enzymen den klinischen Befund und das Gesamtüberleben.“				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Sakalová (2001): In dieser Studie wurden die Daten von 265 Patienten mit multiplem Myelom (Blutkrebs) nachträglich analysiert. Die Schwere und auch die Behandlungsmethoden des Krebses waren dabei untereinander unterschiedlich. Alle Patienten hatten gemeinsam, dass sie mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Die Patienten wurden zur Auswertung in zwei Gruppen unterteilt, wovon die eine zusätzlich eine Enzymtherapie (10mg Papain, 40mg Trypsin, 40mg Chymotrypsin) erhalten hat. Die Fragestellung dieser Studie ist nun, ob die Patienten durch die zusätzliche Enzymeinnahme eine längere Lebensdauer, weniger Nebenwirkungen durch die Krankheit / Chemotherapie haben und ob die Chemotherapie bei diesen Patienten eine bessere Wirkung zeigt. Zuletzt wurde noch ausgewertet, ob die Patienten durch die Enzymtherapie Nebenwirkungen haben. Diese Informationen haben die Autoren nachträglich den Patientenakten entnehmen können. Die Autoren sprechen sich für eine Enzymeinnahme aus, da sie Überlebensvorteile, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheit, sehen. Auch in Bezug auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungsverringerung der Chemotherapie profitieren die Patienten mit Enzymeinnahme. Kritisch betrachtet werden muss, das die Grundvoraussetzungen der Patienten von Beginn an der Studie unterschiedlich waren. Patienten wurden je nach Verfügbarkeit der Enzympräparate im Krankenhaus mit diesen versorgt, was eine Einteilung sehr subjektiv gestalten kann. Etwas eigenartig ist auch die Tatsache, dass Patienten die die Enzyme weniger als 6 Monate eingenommen haben in die Kontrollgruppe überführt wurden (sie wurden somit wie Patienten ohne Enzymtherapie gewertet).									

2.5.2. Phytotherapeutika

2.5.2.1. Aloe Vera

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Morbidität: Dermatitis									

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Heggie (2002) A phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue Ref.ID: 1091	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Einschluss-Kriterien: Frauen >18 Jahre; Indikation zur Strahlentherapie bei Mamma-Ca nach Lumpektomie oder Teilmastektomie. Ausschluss-Kriterien: Selbstberichtete Allergie gegen Aloe Vera; Brustinfektion; Indikation für Nodalbestrahlung.	N=225 Alter: 28 – 89 Jahre Geschlecht: 100% Frauen Land: Australien	Intervention: 98% Aloe Vera Gel *Hersteller:* Aloe Vera Industries, Brisbane, Australien Dosierung: dreimal am Tag eincremen. Dauer: vom Beginn der Strahlentherapie bis zwei Wochen danach. Kontrolle: Wässrige Creme Allen Probanden wurden empfohlen, nur milde Babyseife auf die bestrahlte Haut aufzutragen, sowie die Haut zweimal täglich zu belüften und lockere Baumwollkleidung neben der behandelten Haut zu tragen.	**<u>Nebenwirkungen der Strahlentherapie</u>:** ***Fremdrating*** Erythem (Skala 1-3) Hautabschuppung 0-100% (trocken oder feucht) ***Selbstrating*** Juckreiz (Skala 1-3) Schmerzen (Skala 1-3)	***<u>Nebenwirkungen der Strahlentherapie</u>*** *Erythem:* Keine Unterschiede zwischen den Gruppen *Hautabschuppung:* Sign. mehr Patienten mit Hautabschuppung ≥1% in Aloe Vera Gel versus Placebo: 63/107 vs. 36/101, *p <.001* *Juckreiz:* Keine Unterschiede zwischen den Gruppen *Schmerz:* Sign. mehr Patienten mit Schmerzen Stufe 2 in Aloe Vera Gel versus Placebo: 29/104 vs. 16/99, *p <.001*	Nicht berichtet.	Finanzierung: keine COI: Studiencreme wurde von einem kommerziellen Unternehmen gespendet.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear PB: low DB: low AB: low RB: low	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Heggie (2002): Zusammenfassung: Die Strahlentherapie ist eine häufige Krebsbehandlung. Bei vielen Patienten kommt es durch die Strahlentherapie zu Hautreaktionen. In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung eines Aloe Vera Gels auf Hautreaktionen aus der Strahlentherapie zur postoperativen Behandlung von Brustkrebs. Vom Beginn der Strahlentherapie bis zwei Wochen nach Abschluss der Bestrahlung trugen 101 Frauen eine wässrige Creme und 107 Frauen ein Aloe Vera Gel auf den bestrahlten Hautbereich auf. Frauen, die das Aloe Vera Gel auftrugen, waren anfälliger für leite Hautabschuppungen im bestrahlten Hautbereich und mittelstarke Schmerzen, ansonsten waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar.									
Olsen (2001) The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy Ref.ID: 1100	RCT Einschluss-Kriterien: Krebspatient_innen unter Strahlentherapie Ausschluss-Kriterien: Strahlentherapie des Gehirns oder bei gynäkologischen Krebserkrankungen	N=73 Alter: Im Mittel 56 Jahre (Range: 18-84) Geschlecht: 66% Frauen Ethnizität: 74% Kaukasisch; 26% Afroamerikanisch Land: USA	100% Aloe Vera Gel (und Seife) *Hersteller:* Fruit of the Earth, Irving, Texas, USA Dosierung: Nach der Bestrahlung bis zu 6x täglich auf die bestrahlte Haut auftragen. Dauer: vom Beginn bis zur Ende der Strahlentherapie. Kontrolle: Seife ohne Aloe Vera Gel Allen Probanden wurde empfohlen, die bestrahlte Haut sanft mit milder, unparfümierter Seife zu reinigen und mit	**Akute Hautveränderungen**: RTOG ARMSC: Skala: 0-4	***Akute Hautveränderungen:*** *Erythem/Juckreiz/Hautbild/Verfärbung:* Keine Unterschiede zwischen den Gruppen *Zeit bis zu Hautveränderungen durch kumulative Strahlendosis:* ≤2.700cGyÖ: Keine Unterschiede zwischen den Gruppen >2.700cGy: Signifikant längere Zeit in der Aloe Gruppe (Median 5 Wochen) bis zum Auftreten von Hautveränderungen im Vergleich zu	Nicht berichtet, obwohl keine allergischen Hautreaktionen auf Aloe dokumentiert wurden.	Finanzierung: Nicht angegeben COI: keine	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: low kleine Stichprobe	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			einem weichen, sauberen Tuch zu trocknen, die Haut vor Verletzungen zu schützen, eine längere Zeit im Sonnenlicht zu vermeiden und locker sitzende Kleidung zu tragen.		Kontrolle Median 3 Wochen), *p=0,013*				
Olsen (2001): Zusammenfassung: In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung eines Aloe Vera Gels (100%) auf Hautreaktionen bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten sollen. Während der Strahlentherapie erhielten die Patienten eine milde, unparfümierte Seife, mit der sie ihre Haut reinigen konnten. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich das Aloe-Gel, das sie jeden Tag nach der Bestrahlung direkt auf ihre strahlte Haut auftrugen. Die Forscher fanden, dass Patienten, die das Aloe-Gel verwendeten, tendenziell seltener Erytheme hatten, aber nur, wenn die Strahlendosis über 2.700 lag. Bei Patienten, die das Aloe-Gel verwenden, dauerte es auch länger, bis ihre Haut auf die Strahlung reagierte, aber wieder nur, wenn die Strahlendosis über 2.700 lag.									
Williams (1996) Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity	RCT, doppelblind, Stratifikation nach Altersgruppe (<45, 45-60, >60), Brustoperationen, geplanter Strahlendosis, Dosisanteil und Hautfarbe.	**RCT A** N=194 **RCT B** N=108 Alter: <45 Jahre: 21,5% 45-60: 35% >60: 43,5% Geschlecht: 100% Frauen	98% Aloe Vera Gel *Hersteller:* Fruit of the Earth, Irving, Texas, USA Dosierung: Zweimal täglich auf die strahlende Haut aufgetragen. Dauer: Innerhalb der ersten drei Tage nach Beginn der Strahlentherapie bis 10 Wochen	**Maximale strahlungsinduzierte Dermatitis:** *Fremdrating:* (von 0=normal, bis 3=feuchte Schuppung/Ulzeration) *Selbstrating* (von 0=normal, bis 3=feuchte Schuppung/Ulzeration)	***Maximale strahlungsinduzierte Dermatitis:*** **RCT A** *Fremdrating/Selbstrating:* keine Unterschiede zwischen den Gruppen **RCT B** *Fremdrating/Selbstrating:*	Allergische Reaktionen: Aloe-Gel (n=3) Placebo-Gel (n=1)	Finanzierung: Public Health Service Grants COI: Aloe-Gel wurde von einem kommerziellen Unternehmen gespendet.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): **RCT A:** SB: unclear PB: low DB: unclear AB: low RB: low **RCT B:** SB: unclear	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 1107	Einschluss-Kriterien: Frauen mit Mamma CA, die sich einer Strahlentherapie unterziehen. Ausschluss-Kriterien: Hautausschläge, Geschwüre, schlecht verheilte Narben, oder vorherige Bestrahlung in der zu bestrahlenden Region. Allergie gegen Aloe Vera Gel. Geplante gleichzeitige	Land: USA	Kontrolle: RCT A = Placebo Gel RCT B = keine Therapie Allen Patienten wurde empfohlen, die „üblichen“ Vorsichtsmaßnahmen zur Hautpflege zu befolgen, wie z.B. Seife nicht direkt auf die bestrahlte Haut aufzutragen.		keine Unterschiede zwischen den Gruppen			PB: high (‘non-blinded trial’) DB: unclear AB: low RB: low	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Chemotherapie.								
Williams (1996): Zusammenfassung: In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung eines Aloe Vera Gels (98%) auf strahlungsinduzierte Dermatitis. Frauen mit Mamma CA, die eine Strahlentherapie unterziehen sollen, trugen entweder das Aloe-Gel oder ein Placebo-Gel auf die bestrahlte Haut auf. Sowohl die Patientinnen als auch ihr behandelnder/e Arzt/Ärztin oder Study Nurse bewerteten jede Woche die Schwere ihrer Hautreaktionen. Am Ende der Studie gab es weder Unterschiede zwischen der Aloe Vera Gruppe und der Placebo Gruppe, noch zwischen Aloe Vera und keiner Behandlung, . Im Vergleich zu keiner Therapie hat das Aloe-Gel auch keine Wirkung nachweisen können. Die Forscher fanden keinen Beweis dafür, dass die Anwendung eines Aloe-Vera-Gels Dermatitis durch eine Strahlentherapie verhindern könnte.									
Hoopfer (2015) Three-arm randomized phase III trial: Quality aloe and placebo cream versus powder as skin treatment during breast cancer radiation therapy Ref.ID: 1092	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert Einschluss-Kriterien: Alter ≥ 18 Jahren, nichtmetastasierter Brustkrebs, und frühere Mastektomie oder segmentale Resektion. Ausschluss-Kriterien: unkontrollierter Diabetes,	N=237 Alter (Jahren): ≤35 (n=5); 36-59 (n=147); ≥60 (n=85). Geschlecht: nicht angegeben (laut Protokoll 100% Frauen). Land: Kanada	Aloe-Creme: 30mg Aloe-Extrakt (1000-5000 Molekulargewicht) und 100ml Placebo Creme. *Hersteller: nicht angegeben, aber der Aloeextrakt entsprach den Standards des International Aloe Science Council.* Dosierung: Ca. 2,5ml Creme 3x/Tag auf bestrahlte Haut Dauer (alle Studiengruppen): während der Strahlentherapie und einen Monat lang danach.	**1. Akute Hautreaktionen:** (CSSP) **2. Wahrgenommene Symptome** (Trockenheit, Juckreiz, Brennen und Schmerzen), gemessen mit einer 6-Punkte-Likert-Skala (0 keine – 5 unerträglich). **3. Wahrgenommene Veränderungen** (Trockenheit, Juckreiz, Brennen	1 Woche nach der Strahlentherapie ***1. Akute Hautreaktionen (CSSP):*** Signifikant stärkere Hautreaktion in Aloe im Vergleich zum Puder *(p=0,0283)* ***2. Wahrgenommene Symptome*** Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich mittlerer Symptomstärke Signifikant mehr Patienten in der Aloe Gruppe mit starken	Hautausschläge traten in allen 3 Gruppen auf, wobei die größte gemeldete Häufigkeit bei Aloe Creme auftrat (30,9%; Placebo-Creme, 15,6%; Pulver, 5,1%).	Finanzierung: Canadian Breast Cancer Foundation Alberta/Northwest Territories chapter COI: Pangea Phytoceuticals Stellten Aloe-Extrakt und Cremes	Studie registriert. ClinicalTrial.gov NCT00156806. Studienqualität (Risk of Bias): SB: Unclear (Sequenzgenerierung und Einschließung der Patienten wurden nicht angegeben). PB: low risk (doppelblind) DB: low AB: low ITT RB: low NB: Studiencremes	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	unkontrollierte Essstörungen, erworbenes Immunschwächesyndrom, aktiver Lupus oder Sklerodermie, eine bekannte Allergie gegen reine Aloe.		Kontrolle: (A) Placebo-Creme: Patienten trugen ca. 2,5ml Creme 3x/Tag auf ihre bestrahlte Haut auf. (B) Puder: nichtmetallisches Babypuder oder Maisstärke auf die bestrahlte, intakte Haut 2x/Tag während der Strahlentherapie. Es folgte ein Monat lang Glaxal-Basiscreme *(WellSpring Pharmaceutical)*, 2x/Tag.	und Schmerzen): gemessen mit einer 6-Punkte-Likert-Skala.	Schmerzen (3+) als in Puder Gruppe *(p=0,0163)* ***3. Wahrgenommene Veränderungen*** Keine Unterschiede zwischen den Gruppen Die Einhaltung der empfohlenen Hautpflege betrug > 90%.		zur Verfügung	wurden in identischen Behältern abgegeben.	

Hoopfer (2015): Zusammenfassung: In dieser Studie testeten die Forscher die Verwendung einer Hautcreme mit Aloe Vera Extrakt auf den Schweregrad der strahleninduzierten Hautreaktionen. Frauen mit Mamma CA wurden in eine von drei Gruppen randomisiert. Gruppe 1 verwendete während der Strahlentherapie entweder Babypulver oder Maisstärke auf der Haut, gefolgt von einer Glaxal-Basiscreme für einen Monat nach der Therapie. Gruppe 2 verwendete eine Hautcreme, die Aloe Vera Extrakt enthält, auf ihrer Haut während der Strahlentherapie und für einen Monat danach. Gruppe 3 verwendete die gleiche Hautcreme ohne Aloe Vera Extrakt während der Strahlentherapie und einen Monat danach. Nach der Strahlentherapie hatten Patienten, die die Creme entweder mit Aloe Vera Extrakt oder ohne Aloe Vera verwendet hatten, stärkere Hautreaktionen als Patienten, die ein Pulver (Babypuder oder Maisstärke) verwendeten. Eine Creme mit Aloe Vera Extrakt hatte keine Wirkung auf die Schwere der strahleninduzierten Hautreaktionen.

Morbidity: Mucositis, Stomatitis

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Marucci (2017) 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 Ref.ID: 1098	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert Einschluss-Kriterien: Alter > 18 Jahren; Plattenepithelkarzinom von Mund, Rachen oder Kehlkopf; Fähigkeit zur ausreichende oralen Diät Ausschluss-Kriterien: vorherige Strahlentherapie im Kopf- oder Halsbereich; Funktionsstörungen von Knochenmark, Leber oder Nieren;	Patienten, die gleichzeitig Strahlen- und Chemotherapie erhalten. N=107 randomisiert Geschlecht: 13,5% Frauen Alter (Median): Aloe 55 (Range: 30-74). Placebo 59 (Range: 26-76) Land: Italien	Pflanzliche Mundspülung Faringel® (Propolis, Aloe, Ringelblume, Kamille) *Hersteller:* Cadigroup, Italien Dosierung: 7mL Mundspülung 4x/Tag werktags (vor jeder Hauptmahlzeit und vor Bestrahlung), 3x/Tag am Wochenende. Dauer: Beginn der Strahlentherapie bis 6 Wochen. Kontrolle: Placebo-Mundspülung mit gleicher Farbe, gleichem Geschmack und gleicher Dichte in identischen 200mL Flaschen, mit Honig. Alle Patienten erhielten eine Standardbehandlung mit Natron-	**Toxizität (CTCAE v3.0)** Objektive Mukositis Symptomatische Mukositis Dysphagie **Maximaler Schmerz** 6-Punkte Likert Skala	***Toxizität (CTCAE v3.0)*** *Objektive Mukositis* Kein Unterschied zwischen den Gruppen *Symptomatische Mukositis* Kein Unterschied zwischen den Gruppen *Dysphagie* Kein Unterschied zwischen den Gruppen ***Maximaler Schmerz*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen	Nicht berichtet	Finanzierung: Nicht angegeben COI: Nicht angegeben	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): Randomisierungsverfahren wurden nicht berichtet. SB: unclear/low PB: low DB: unclear AB: low RB: low Keine Fallzahlberechnung.	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Allergie gegen Aloe.		Mundspülung, nicht-steroidalen Entzündungshemmenden, Opioiden und i.v. Flüssigkeitszufuhr.						
Marucci (2017): Zusammenfassung: Die meisten Patienten, die eine Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich erhalten, leider im Verlauf der Bestrahlung unter Mundschleimhautentzündungen. In dieser Studie untersuchten die Forscher die Wirkung einer kommerziellen pflanzlichen Mundspülung aus Propolis, Aloe, Kamille und Ringelblume auf die Entwicklung der Mundschleimhautentzündung. Alle Patienten wurden gebeten, ihren Mund viermal täglich an Werktagen und dreimal täglich an Wochenenden zu spülen. Die Hälfte der Patienten benutzte die pflanzliche Mundspülung und die andere Hälfte eine Mundspülung ohne diese pflanzlichen Stoffe, die in Aussehen, Geschmack und Dichte ähnlich war. Es gab keinen Unterschied in der Schwere der Mundschleimhautentzündung zwischen den beiden Gruppen. Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass die pflanzliche Mundspülung aus Propolis, Aloe, Kamille und Ringelblume bei diesen Patienten keinen Effekt auf die Mundschleimhautentzündung hat.									
Mansouri (2016) The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy-Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled	RCT Einschluss-Kriterien: Aller > 18 Jahren; akute myeloische Leukämie (AML) oder akute lymphatische Leukämie (ALL); Chemotherapie;	N=64 (randomisiert) Geschlecht: 41,1% Frauen Alter: Range: 18-88 Jahre Land: Iran	Aloe-Mundspülung *Hersteller:* Barij Essence Co., Kashan, Iran Dosierung: 5mL Mundspülung 3x/Tag. Dauer: 2 Wochen Kontrolle: Standard-Mundspülung (Saline, Cholorhexidine, und Nystatine). Patienten wurden gebeten 30 Minuten nach der Mundspülung	**1. Stomatitis (WHO-SISC)** **2. Schmerzen (VAS)** Selbstberichtet	***1. Stomatitis (WHO-SISC)*** Signifikant geringere Ausprägung der Stomatitis an Tagen 3-14 in der Aloe Gruppe im Vergleich zur Kontrolle **2. Schmerzen (VAS)** Signifikant geringere Ausprägung der Stomatitis an Tagen 3-14 in der Aloe Gruppe im Vergleich zur Kontrolle	Nicht berichtet	Finanzierung: Unterstützung von der Shiraz University of Medical Sciences COI: keine	Registrierung IRCT2014092819318N1. Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: unclear DB: low AB: low RB: low	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Clinical Trial Ref.ID: 1097	Ausschluss-Kriterien: Andere zugrundliegende Krankheiten; Abhängigkeit von Zigarren, Tabak oder Opioiden; Empfindlichkeit gegenüber Aloe oder anderen Substanzen der Studie; Entwicklung eines akuten Zustands während der Studie.		weder zu essen noch zu trinken						

Mansouri (2016): Zusammenfassung: Wie unter Strahlentherapie leiden auch viele Patienten unter Chemotherapie-Behandlung unter einer Mundschleimhautentzündung. In dieser Studie haben Forscher die Wirkung einer Aloe-Mundspülung auf die Schwere einer Mundschleimhautentzündung und damit assoziierte Schmerzen untersucht. Patienten haben ihren Mund dreimal täglich mit entweder eine Aloe-Mundspülung oder eine Standard-Mundspülung gespült. Nach drei Tagen hatten Patienten, die die Aloe-Mundspülung nutzten, eine niedrigere Ausprägung der Stomatitis und weniger Schmerz. Dieser Effekt der Aloe-Mundspülung blieb auch nach 14 Tagen der Anwendung erhalten. Eine Aloe-Mundspülung konnte demnach die Schwere und den Schmerz der Mundschleimhautentzündung bei Patienten unter Chemotherapie reduzieren.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Sahebjamee (2015) Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzydamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial Ref.ID: 1103	RCT, dreifachblind, Placebo-kontrolliert Einschluss-Kriterien: Diagnose Kopf- oder Halskrebs; Alter ≥18 Jahren; Karnofsky Leistung > 70 (d.h. befähigt die normale Tätigkeit und Arbeit auszuüben). Ausschluss-Kriterien: Strahlentherapie im vergangenen Jahr; Nahrungsmittelallergie; Überempfindlichkeit	N=26 Geschlecht: 23,1% Frauen Alter: Mittelwert (SD) 57,4 (16,4), Range: 26 – 80 Jahren Land: Iran	Aloe-Mundspülung (Purer Aloe Vera Gel Sirup, 0,0009% „Brilliant Blue“ Farbstoff und 0,0006% „Tartrazine Yellow“ Farbstoff). *Hersteller:* Barij Essence Co., Kashan, Iran Dosierung: 5mL Mundspülung 3x/Tag. Dauer: vom Beginn bis Ende der Strahlentherapie (sechs Wochen). Kontrolle: Benzydamin-Mundspülung (0,15% Benzydamin). Patienten wurden gebeten 30 Minuten nach der Mundspülung weder zu essen noch zu trinken. Strahlungsdosis Mittelwert (Range)	**1. Stomatitis (WHO-SISC)** **2. Brenngefühl** Selbstberichtet **3. Dysphagia** Selbstberichtet	**1. Stomatitis (WHO-SISC)** Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Dauer bis zur Stomatitis, oder Intensität **2. Brenngefühl** Kein Unterschied zwischen den Gruppen **3. Dysphagia** Kein Unterschied zwischen den Gruppen	Übelkeit bei zwei Patienten in der Aloe-Mundspülung-Gruppe.	Finanzierung: Die Forschung wurde von der Tehran University of Medical Sciences and Health Services unterstützt. COI: nicht angegeben.	Iranian Registry of Clinical Trials (Registration ID: IRCT2012072410377N1). Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: low DB: low AB: low RB: unclear	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	gegen Benzydamin, NSAIDs, oder Aloe; bestehende Läsionen in der Mundhöhle.		Verum: 65,54 (50–70) Gy Kontrolle: 66,15 (54 – 70) Gy						

Sahebjamee (2015): Zusammenfassung: In dieser Studie haben Forscher die Wirksamkeit einer Aloe-Mundspülung zur Vorbeugung bzw. Linderung von einer Mundschleimhautentzündung untersucht. Patienten mit Kopf- oder Halskrebs wurden in zwei Gruppen eingeteilt: eine Aloe-Mundspülung oder eine Benzydamin enthaltende Mundspülung. Die Forscher fanden keine Unterschiede zwischen diesen Gruppen in der Zeit bis zum Auftreten einer Mundschleimhautentzündung sowie des maximalen Mukositisgrades. In dieser kleinen Stichprobe an Patienten war eine Aloe-haltige Mundspülung einer Benzydamin-Mundspülung nicht überlegen.

Puataweepong (2009) The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert Stratifikation nach begleitender Chemotherapie (Ja/Nein). Einschluss-Kriterien: Stadium II-IVM0 Krebs	N=61 Geschlecht: Frauen Aloe: 10% Frauen Placebo: 35% Frauen Alter: Mittelwert (Range): Aloe: 60 Jahre (38-91) Placebo:	Aloe-Saft (80% Aloe-Saft, 0,2% Konservierungsstoffe, 0,001% Zitrone-Limone Geschmack. Mit Sorbitol gesüßt. *Hersteller:* Bereitgestellt von der Fakultät für Pharmazie, Mahidol Universität. Dosierung: 15mL, 3x/Tag. Dauer: vom Beginn bis Ende der drei-bis-vier-	**<u>1. Inzidenz einer schweren Mukositis</u>** (Grad 2, 3 oder 4 Mukositis auf der RTOG ARMSC). **<u>2. Dauer bis zur schweren Mukositis.</u>** **<u>3. Häufigkeit des Abbruches der Strahlentherapie</u>**	**<u>1. Inzidenz einer schweren Mukositis</u>** Signifikant geringere Inzidenz einer schweren Mukositis (Aloe: 16/30, Placebo 27/31), *p=0,004* **<u>2. Dauer bis zur schweren Mukositis.</u>** Kein Unterschied zwischen den Gruppen, *p=0,609*	Keine unerwünschten Ereignisse wurden von den Patienten berichtet.	Finanzierung: unklar. Verum scheint von der Fakultät für Pharmazie gespendet worden zu sein, aufgrund einer Danksagu	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: low DB: low AB: low RB: low Fallzahlberechnung (N=80) nicht erreicht.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
placebo-controlled study Ref.ID: 1101	im Kopf-/ Halsbereich; Strahlentherapie (einschließlich adjuvante); Karnofsky Leistung > 70. Ausschluss-Kriterien: vorherige Strahlentherapie; Allergien gegen Aloe; Diabetes mellitus; HIV.	54 Jahre (31-84) Land: Thailand	wöchigen Strahlentherapie und bis zum acht Wochen nach Ende der Therapie. Kontrolle: Placebo-Saft (gleiche Inhaltsstoffe nur mit Wasser statt Aloe). Alle Patienten erhielten die üblichen Empfehlungen: tägliches Spülen mit Wasser, Kochsalzlösung, bei Bedarf Spülungen mit viskosem Lidocain, oder Einsatz von Analgetika und Antibiotika. Die Strahlungsdosis betrug 50–70 Gy bei 1,8–2 Gy q.d. Die bestrahlte Fläche betrug >50% der Mundhöhle, des Oropharynx oder beides.	**aufgrund der Mukositis**	**3. Häufigkeit des Abbruches der Strahlentherapie aufgrund der Mukositis** Kein Unterschied zwischen den Gruppen (Aloe: n=1, Placebo n=3), *p=0,35*.		ng an die Fakultät. COI: unklar		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Puataweepong (2009): Zusammenfassung: In dieser Studie wurde einen Saft mit 80% Aloe zur Behandlung einer strahlungsinduzierten Mundschleimhautentzündung getestet. Patienten, die sich einer Strahlentherapie zur Behandlung von Kopf- und Halskrebs unterziehen, wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt den Saft mit Aloe, die andere Gruppe erhielt einen vergleichbaren Saft ohne Aloe. Alle Patienten wurden gebeten, 15 ml ihres zugordneten Saftes dreimal täglich vom Beginn der Strahlentherapie bis acht Wochen nach Beendigung der Therapie zu trinken. Weniger Patienten wiesen in dieser Studie eine schwere Mundschleimhautentzündung auf, wenn sie den Aloe-Saft im Vergleich zum Placebo-Saft tranken. Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass der Aloe-Saft als alternative Therapie zur Vorbeugung schwerer Mundschleimhautentzündung bei Patienten in der Strahlentherapie empfohlen werden kann.									
Su (2004) Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms Ref.ID: 1106	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Stratifikation nach primärer Tumorstelle und Chemotherapie-behandlung (Ja/Nein). Einschluss-Kriterien: Stadium II-IVM0 Karzinom im Kopf-/ Halsbereich; Strahlentherapie (mind.	N=58 Geschlecht: Aloe: 17,9% Frauen Placebo: 23,3% Frauen Alter (Jahren): Mittelwert Aloe: 57 Placebo: 55 Land: USA	Aloe-Saft (94,5% Aloe-Saft, 5,0% Birnensaft-Konzentrat, 0,4% Zitrone-Limonen Geschmack und 0.1% Zitronensäure). *Hersteller:* Lily of the Desert, Dosierung: 20ml, 4x/Tag. Dauer: vom Beginn bis Ende der Strahlentherapie. Kontrolle: Placebo-Saft (gleiche Inhaltsstoffe nur mit Wasser statt Aloe). Alle Patienten wurden gebeten,	**1. Inzidenz einer schweren Mukositis** (Grad 2, 3 oder 4 Mukositis auf der RTOG ARMSC). **2. Dauer bis zur schweren Mukositis.** **3. Häufigkeit des Abbruches der Strahlentherapie aufgrund der Mukositis** **4. Lebensqualität** (Allgemeiner Gesundheitszustand,	**1. Inzidenz einer schweren Mukositis** Kein Unterschied zwischen den Gruppen **2. Dauer bis zur schweren Mukositis.** Kein Unterschied zwischen den Gruppen **3. Häufigkeit des Abbruches der Strahlentherapie aufgrund der Mukositis** Kein Unterschied zwischen den Gruppen **4. Lebensqualität**	Keine unerwünschten Ereignisse wurden von den Patienten berichtet.	Finanzierung: Nicht angegeben. COI: Verum wurde von einem kommerziellen Unternehmen gespendet.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear NB - Patienten in der Aloe-Gruppe hatten mehr oropharyngealen Tumoren, während diejenigen in der Placebogruppe mehr Mundhöhle Tumoren hatten. PB: low DB: low AB: low RB: low Fallzahlberechnung (N=114) nicht erreicht, um eine 20% Reduktion	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	50 Gy); Karnofsky Leistung > 60. Ausschluss-Kriterien: Patienten, die nicht in der Lage sind, die Studienfrage bogen auszufüllen.		das Getränk in ihrem Mund herumzuschwenken und dann zu schlucken. Die Strahlungsdosis betrug 50–70 Gy bei 1,8–2 Gy q.d.	Allgemeiner Wundschmerz)	Kein Unterschied zwischen den Gruppen			des Mukositis-Grades von ≥2 nachzuweisen.	

Su (2004): Zusammenfassung: In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung eines Aloe Saftes auf die Mundschleimhautentzündung bei Patienten, die mit Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich behandelt wurden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: den Aloe-Saft oder einen Placebo-Saft, bei dem die Aloe durch Wasser ersetzt wurde (sonst hatten die Säfte die gleichen Inhaltsstoffe). Nach Abschluss der Studie litten die Patienten, die den Aloe-Saft verwendeten, genauso häufig an schweren Mundschleimhautentzündungen wie diejenigen, die den Placebosaft verwendet hatten, auch bezüglich der Lebensqualität gab es keine Unterschiede.

Other

Sahebnasagh (2017) Successful Treatment of Acute Radiation Proctitis	RCT, dreifachblind, Placebo-kontrolliert Einschluss-Kriterien:	N=20 Geschlecht: 35% Frauen	Aloe-Salbe (3% Aloe-Pulver, 2,3% weißes Paraffin, 94,7% Vaseline). *Hersteller:* on den Prüfärzten selbst.	**Symptomscore (ARP)** Einfluss auf die tägliche Aktivität durch Blutungen, Diarrhöe, Stuhldrang,	***Symptomscore (ARP)*** Signifikant weniger Diarrhöe (p=0.008) und Stuhldrang (p=0,027) in Aloe	Keine unerwünschten Ereignisse wurden von den Patienten berichtet.	Finanzierung: Mazandaran University of Medical Sciences.	Iranian Registry of Clinical Trials (Registration ID: RCT20160604202 7N6).	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
with Aloe Vera: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Trial Ref.ID: 1104	Alter ≥18 Jahren; Krebs im Beckenbereich, Bestrahlung und akute Proktitis (ARP) Ausschluss-Kriterien: Aktive Infektion; andere Ursachen für Hämatochezie einschließlich Darmkrebs; CED; Hämorrhoiden; Analinkontinenz; anorektale Fistel; anorektale Stenose; vorherige	Alter: Median (Range): 57,6 Jahre (24-84) Land: Iran	Dosierung: 1g rektal, 2x/Tag. Dauer: 4 Wochen. Kontrolle: Placebo-Salbe (nicht beschrieben) Alle Patienten erhielten 500mg Sulfasalazine q.i.d. Die Strahlungsdosis betrug 50–70 Gy bei 1,8–2 Gy 5x/Tag.	Abdominale bzw. rektale Schmerzen **Lebensqualität** Instrument unklar **Ängstlichkeit Depressivität (HADS)** **Strahleninduzierte Toxizität** (RTOG Diarrhöe, Proktitis, Zystitis). Auswertung mittels ANOVA mit Messwiederholung	verglichen mit Placebo ***Lebensqualität*** Signifikant bessere Lebensqualität unter Aloe als unter Placebo ***Ängstlichkeit (HADS)*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen ***Depressivität (HADS)*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen **Strahleninduzierte Toxizität** Signifikant geringerer Toxizitätsscore (p=0.0016) in Aloe verglichen mit Placebo		COI: keine	Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: low DB: low AB: low RB: low	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Rektumoperationen; schwangere oder stillende Frauen; Frauen im gebärfähigen Alter ohne geeignete Verhütung; Allergie gegen Bestandteile der getesteten Salben; Verwendung von Antibiotika oder Steroiden.								

Sahebnasagh (2017): Zusammenfassung: Eine häufige Nebenwirkung der Bestrahlung im Beckenbereich ist die Entzündung des Enddarms (Proktitis). In dieser Studie testeten die Forscher die Verwendung einer Rektalsalbe mit 3% Aloe zur Verminderung der rektalen Entzündung bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie wegen Krebs im Beckenbereich unterziehen. Alle Patienten, die während ihrer Strahlentherapie Anzeichen einer rektalen Entzündung entwickelten, wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Aloe-Salbe oder eine Placebo-Salbe (ohne Aloe). Diese Patienten wurden gebeten, ihre zugeordnete Salbe vier Wochen lang zweimal täglich rektal anzuwenden. Patienten, die die Aloe-Salbe verwendeten, hatten weniger Durchfall, Stuhldrang und Gesamtsymptome einer rektalen Entzündung als diejenigen, die die Placebo-Salbe verwendeten. Die Aloe-Salbe erwies sich als wirksamer zur Verringerung der Symptome der Patienten und hatte keine Nebenwirkungen aufgewiesen.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Lissoni (2009) A randomized study of chemotherapy versus biochemistry with chemotherapy plus aloe arborescens in patients with metastatic cancer Ref.ID: 1096	RCT (Methoden zur Randomisierung nicht berichtet). Einschluss-Kriterien: Histologisch nachgewiesener metastasierender Krebs; histologische Diagnose von Lungenkrebs oder Magen-Darm-Tumor; messbare Läsionen Ausschluss-Kriterien: vorherige Chemotherapie; Hirnmetastasierung;	N=240 Geschlecht: Aloe+CT: 45% Frauen CT: 45% Frauen Alter (Jahren): Mittelwert Aloe+CT: 65 CT: 64 Land: Italien	Aloe-Mixtur (300g frische Aloe-Blätter – *Aloe aborescens* in 500g Honig und 40ml 40%-iger Alkohol). *Hersteller:* Deca, Isernia, Italien + Chemotherapie (CT) Dosierung: 10ml, 3x/Tag Dauer: sechs Tage vor der Chemotherapie bis Krankheitsfortschritt (unklares Behandlungsende). Kontrolle: Chemotherapie (CT) ohne Aloe-Mixtur.	**Primär**: **Klinische Response (WHO-Kriterien, CT, NMR, PET).** Abstufungen: Vollständige Response, teilweise Response, stabile Erkrankung, Krankheits-kontrolle, progressive Erkrankung **Überlebensrate nach 36 Monaten** **Sekundär**: **Fatigue** „individual report“ **Obstipation** (Vinorelbine induziert) **Neurotoxizität**	***Klinische Response (WHO-Kriterien, CT, NMR, PET)*** Signifikant mehr Patienten mit vollständiger oder teilweiser klinischer Response in Aloe+CT Gruppe (40/119) verglichen mit CT (23/121), p<0,01. ***Überlebensrate nach 36 Monaten*** Signifikant höhere Überlebensrate bis zu 36 Monate in der Aloe+CT Gruppe verglichen mit der CT Gruppe, *p<0,01* ***Fatigue*** Signifikant weniger Patienten mit Fatigue in der Aloe+CT Gruppe (31/119) verglichen mit der CT Gruppe (56/121), *p<0,01* ***Obstipation*** Signifikant weniger Patienten mit	Aloe gut verträglich; Keine metabolischen Nebenwirkungen oder aloebezogene Toxizitäten (z.B. Übelkeit oder Erbrechen)	Finanzierung: Nicht angegeben COI: Nicht angegeben	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear PB: high DB: unclear AB: low RB: low	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Doppeltumor; Mangelnde Toleranz der Polychemotherapien aufgrund Leistungsstatus, Alter oder Komorbiditäten			(Oxaliplatin induziert)	Obstipation in der Aloe+CT Gruppe (3/17) verglichen mit der CT Gruppe (12/17), *p<0,01* ***Neurotoxizität*** Keine Unterschiede zwischen den Gruppen.				

Lissoni (2009): Zusammenfassung: Aloe hat nachweislich eine krebshemmende Wirkung. Forscher testeten eine Mixtur aus Aloe mit Honig und Alkohol auf die Wirksamkeit der Chemotherapie. Patienten mit metastasierenden Krebserkrankungen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Alle Patienten unterzogen sich einer Chemotherapie, und eine Gruppe nahm dreimal täglich 10ml der Aloe Mixtur ein. Im Vergleich zu Patienten ohne Aloe hatten diejenigen mit Aloe eine größere Wahrscheinlichkeit, auf die Tumorbehandlung anzusprechen, und hatte auch nach drei Jahren noch eine größere Überlebensrate.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Lissoni (1998) Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus Aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms Ref.ID: 1095	CT (nicht randomisiert) Stratifikation nach histologischem Typen des Tumors. Einschluss-Kriterien: Patient_innen mit fortgeschrittenem Gehirn-, Darm- oder Brustkrebs, oder Gehirnglioblastom; messbare neoplastische Läsionen; Verlauf der klassischen Chemotherapie, Strahlentherapie oder endokrinen	N=50 Geschlecht: Aloe+MLT: 37,5% Frauen MLT: 38,5% Frauen Alter (Jahren): Mittelwert (Range) Aloe+MLT: 63 (48-80) MLT: 61 (46-79) Land: Italien	Aloe Tinktur (Aloe-Blätter 10%; 40%-iger Alkohol 90%). *Hersteller: nicht berichtet* + Melatonin (MLT) Dosierung: Aloe: 1ml, 2x/Tag, MLT: 20mg/Tag Dauer: bis zur Progression Kontrolle: Melatonin (MLT):: 20mg/Tag	**Primär**: **Klinische Response (WHO-Kriterien, CT, NMR, PET).** Abstufungen: Vollständige Response, teilweise Response, stabile Erkrankung, Krankheits-kontrolle, progressive Erkrankung **Karnofsky Leistungsindex**	***Klinische Response (WHO-Kriterien, CT, NMR, PET)*** Signifikant weniger Patienten mit nicht progressiver Erkrankung in Aloe+MLT Gruppe (14/24) verglichen mit MLT (7/26), p<0,05. ***Überlebensrate nach 12 Monaten*** Signifikant höhere Überlebensrate in der Aloe+MLT Gruppe (9/24) verglichen mit der MLT (4/26) Gruppe, *p<0,05* ***Karnofsky Leistungsindex*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen	Aloe-Tinktur und MLT gut verträglich. Keine MLT bedingte Toxizitäten.	Finanzierung: Nicht angegeben COI: Nicht angegeben	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: high PB: high DB: unclear AB: low RB: low	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Therapie oder schlechte klinische Bedingungen, die eine Chemotherapie ausschließen Auschluss-Kriterien: Doppeltumor; andere begleitende immunmodulierende Therapie; Lebenserwartung <6 Monate.								

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Lissoni (1998): Zusammenfassung: Melatonin ist ein Hirnhormon, welches das Abwehrsystem gegen Krebszellen anregt. Auch die krebshemmenden Eigenschaften der Aloe wurden nachgewiesen. In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung von Melatonin oder Melatonin + Aloe auf das Fortschreiten von Krebs und die Überlebensrate bei Krebspatienten mit einer Lebenserwartung von <6 Monaten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Melatonin 20mg pro Tag oder Melatonin (gleiche Dosis) plus 1ml zweimal täglich einer Aloe-Tinktur (Aloe + Alkohol). Patienten, die die Aloe-Tinktur einnahmen, hatten tendenziell einen positiveren Krankheitsverlauf und eine bessere 1-Jahres-Überlebensrate als diejenigen, die nur Melatonin einnahmen. Einige Patienten hatten Durchfall, als sie mit der Einnahme der Aloe-Tinktur begannen, dieser lies jedoch nach den ersten Tagen nach.									

2.5.2.2. Baldrian

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Morbidität									
Barton (2011): The Use of Valeriana Officinalis (Valerian) in Improving Sleep in Patients Who Are Undergoing Treatment	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert Einschluss-Kriterien: Patient_innen mit Krebs die eine Therapie (z.B. Chemo-, Strahlen-,	N=227 Alter: Mittelwert (SD) Baldrian: 59,5 (11,95) Placebo: 58,3 (12,71) Geschlecht: 80% Frauen (Baldrian),	Baldrian *Hersteller:* Hi-Health, Scottsdale, Arizona Dosierung: 450mg/Tag eine Stunde vor dem Schlafen Dauer: 8 Wochen Kontrolle: Placebo (Gelatine)	**Primär** 1. Schlafqualität (PSQI) nach 4 und 8 Wochen **Sekundär** 2. Lebensqualität (FOSQ); 3. Fatigue (BFI) 4. Stimmung (POMS): **Toxizität**:	**Primär** ***1. Schlafqualität*** Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Schlafqualität, *p=0.695* Tendenziell verbesserte Einschlafdauer nach 4 und 8 Wochen **Sekundär**	Keine Unterscheide zwischen den Gruppen hinsichtlich Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Probleme beim Laufen. Signifikant weniger Benommenheit in der Baldriangruppe	Finanzierung: Public Health Service Grants COI: Verum wurde für die RCT gespendet.	ClinicalTrials.gov NCT00075842 Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear – Randomisierungs-verfahren wurden nicht beschrieben. PB: low DB: low	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
for Cancer: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study: NCCTG Trial, N01C5 Ref.ID: 1236	Hormon-) erhalten; Selbst-berichtete Schlafprobleme Lebenserwartung ≥ 6 Monate; ECOG Performance Score 0-1. Ausschluss-Kriterien: Frühere Baldrian-Verwendung zum Schlafen; Verwendung verschreibungspflichtiger Schlafmittel in den letzten 30 Tagen; Bekannte Schlafstörungen, obstruktive Schlafapnoe, oder primäre Schlaflosigkeit; Abnormal	85% Frauen (Placebo) Land: USA		Selbst-berichtete Symptome; CTCAE	***2. Lebensqualität*** Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Lebensqualität, p nicht berichtet ***3. Fatigue*** Signifikant stärkere Reduktion der durchschnittlichen Fatigue in Baldrian Gruppe verglichen mit Placebo nach 4 (Baldrian=-12,8; Placebo=-4,2) und 8 Wochen, (Baldrian=-19,4; Placebo=--10,0), *p<0,05* ***4. Stimmung*** Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Stimmung, mit Ausnahme der Skala Fatigue-Trägheit mit signifikant stärkeren Verbesserungen in Baldrian Gruppe verglichen mit Placebo nach 4 (Baldrian=-13,9; Placebo=-2,8) und 8 Wochen (Baldrian=-17,5; Placebo=-9,2), p<0.02	verglichen mit Placebo nach 4 (Baldrian=-21; Placebo=-9,7, *p=0,04*) und 8 Wochen (Baldrian=-24; Placebo=-14, *p=0,03*) Signifikant weniger Schlafprobleme in der Baldriangruppe verglichen mit Placebo nach 4 (Baldrian=-18.7; Placebo=-4,3, *p<0,01*) und 8 Wochen (Baldrian=-24; Placebo=-13, *p=0,03*) Signifikanteer häufiger leicht erhöhte Werte Alkalischer Phosphatase, p=0,049		AB: high RB: low	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	erhöhte SGOT bzw. alkalische Phosphatase; Schwangere und stillende Frauen.				CTCAE: n.s. Grad 1 Toxizität (alkalische Phosphatase) höher in Placebogruppe, p=0,049.				

Barton (2011): Zusammenfassung: Baldrian wird im europäischen Raum zur Behandlung von Schlafstörungen oder bei leichter nervösen Anspannung eingesetzt. In dieser Studie testeten Forscher die Wirkung von Baldrian auf den Schlaf bei Patienten, die sich einer Krebsbehandlung unterzogen haben. Über 8 Wochen nahmen etwa 200 Patienten eine 450 mg Kapsel eine Stunde vor dem Schlafengehen ein, die entweder Baldrian oder Gelatine (Placebo) enthielt. Weder bei Schlafqualität, noch bei Lebensqualität fanden sich Effekte von Baldrian, lediglich hinsichtlich Fatigue konnten Verbesserungen gezeigt werden.

2.5.2.3. Boswellia

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patien ten-merk male	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzier ung	Methodisc he Bemerkun gen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mortalität									
Kirste (2011) Boswellia serrata Acts on	RCT, doppelblind Placebo-kontrolliert.	N=44 Alter: Mittelwert (Range)	**H15 (*Boswellia serrata* als Trockenextrakt):** *Hersteller*: Hecht Pharma, Deutschland	**Primär:** 1. Volumen des cerebralen Ödems (MRT) 2. Tumorvolumen 3. Tumorresponse	***1. Volumen des zerebralen Ödems*** Signifikant stärkere Reduktion des Ödems in der Boswellia Gruppe (Reduktion um 75%:	12/22 Patienten hatten Schwierigkeiten die großen Kapseln zu schlucken.	keine Angaben zur Finanzierung oder	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias):	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cerebral Edema in Patients Irradiated for Brain Tumors - A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Trial Ref.ID: 1110	Einschlusskriterien: Krebspatient_innen im Alter >18 Jahre; primärer Hirntumor oder Metastase im Gehirn; Bestrahlung des gesamten Gehirns oder min. 60 % mit einer Dosis von 30-60 Gy fraktioniert über 5 x 1.8-3.0 Gy/ Woche;. Ausschlusskriterien: Karnofsky Index < 50; Schwangerschaft; Dexamethasone > 24 mg/Tag vor der Bestrahlung; frühere Bestrahlungen des Gehirns.	IG: 60 (32-74), KG: 58 (39-83) Geschlecht: 45% Frauen Land: Deutschland	*Dosierung*: 4200 mg/Tag (3 x 4 Kapseln/Tag) *Dauer*: vom Beginn der ersten Bestrahlung bis zum Ende der Strahlentherapie. Kontrollgruppe (KG): Placebo (Lactose)	**Sekundär:** 1. Progressionsfreie Überlebensrate; 2. Lebensqualität (EORTC-QLQ 30, Karnofsky Index); 3. kognitive Funktion (MMSE); 4. Dexamethasone Verbrauch (mg/ Woche) **Toxizität:** RTOG/EORTC-CTC Wert	60% der Patienten) verglichen mit der Placebogruppe (Reduktion um 75%: 26% der Patienten), *p=0.023* *2.**Tumorvolumen*** Signifikant geringeres Tumorvolumen in der Boswellia Gruppe (2.9cm³) verglichen mit der Placebogruppe (16.1cm³), *p=0.008* ***3. Tumorresponse (RECIST):*** Tendenziell weniger Patienten mit progressiver Erkrankung in Boswellia (0%) verglichen mit Placebo (18%) **Sekundäre Endpunkte** ***1. Progressionsfreie Überlebensrate*** keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Median: 250 Tage), *p=0,68*. ***2. Lebensqualität:*** EORTC-QLQ 30: Keine Unterschiede zwischen den Gruppen nach Bestrahlung (Boswellia: 55,8; Placebo: 56,2) oder im Follow-Up	**Toxizität:** In beiden Gruppen: Dermatitis, Alopezie, Symptome ansteigenden Hirndrucks (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Epileptischer Anfall, Kopfschmerzen) Boswellia: 6 Patienten mit Diarrhöe (Grad 1-2). Placebo: 1 Patient mit Übelkeit (Grad 3), 1 Patient mit epileptischem Anfall (Grad 4)	Interessens konflikten.	SB: low PB: low DB: low AB: low RB: low	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(Boswellia 61,3; Placebo 53,8) Karnofsky -Index: Keine Unterschiede zwischen den Gruppen nach Bestrahlung (Boswellia: 80; Placebo: 70) oder im Follow-Up (Boswellia 80; Placebo 80) ***3. Kognitive Funktion:*** Keine Unterschiede zwischen den Gruppen nach Bestrahlung (Boswellia: 27; Placebo: 28) oder im Follow-Up (Boswellia 29; Placebo 26) ***4. Dexamethasone:*** Keine Unterschiede zwischen den Gruppen während Bestrahlung (Boswellia: 0-84mg/Woche; Placebo: 0-112mg/Woche)				

Kirste (2011): Zusammenfassung: Ein zerebrales Ödem ist eine häufige Nebenwirkung bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie wegen Hirntumoren unterziehen. In dieser Studie untersuchten die Forscher die Wirkung von *Boswellia serrata* H15 (BS-H15) auf das zerebrale Ödem bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie für Hirntumore unterziehen. Zu Beginn ihrer Strahlentherapie nahm die Hälfte der Patienten 4200mg/Tag Boswellia Serrata H15 und die andere Hälfte ein Placebo (bestehend aus der Milchzuckerlaktose) ein, dass sie während der gesamten Dauer ihrer Strahlentherapie fortsetzten. Am Ende der Behandlung hatten Patienten, die das BS-H15 einnahmen, weniger zerebrale Ödeme als Patienten, die das Zucker-Placebo einnahmen. Dieser positive Effekt des BS-H15 ließ jedoch vier Wochen später nach. Etwa ein Viertel der Patienten, die BS-H15 (6/22) einnehmen, haben während der Therapie Durchfall.

Togni (2015) Clinical	RCT, doppelblind	N= 114 Alter:	*Interventionsgruppe:*	**1. Intensität des Erythems**	***1. Intensität des Erythem:***	Unerwünschte Ereignisse (Juckreiz, Brennen	Zwei Autoren sind	Nicht registriert.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
evaluation of safety and efficacy of Boswellia-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial Ref.ID: 1113	Placebo-kontrolliert. Einschlusskriterien: Brustkrebspatientinnen in adjuvanter Strahlentherapie nach Operation Ausschlusskriterien: Radikale Mastektomie	Mittelwert (SD) 58.2 (11.1); Range 32 – 78 Geschlecht: 100% Frauen Land: Italien	Boswellia Creme 2% in Phytosome® (Bosexil®) *Kontrollgruppe:* Placebo, Basiscreme *Dosis (beide):* direkt nach der Strahlentherapie und am Abend bzw. an therapiefreien Tagen morgens und abends auftragen *Dauer (beide):* 5 Wochen **Strahlentherapie:** *Dosis:* 50 Gy *Dauer:* 5 Bestrahlungen pro Woche über 5 Wochen	(bei 50 Gy Strahlungsdosis) *a) Subjektive Beurteilung* visuelle Beurteilungsskala (leicht, moderat, oder intensiv). *b) Objektive Beurteilung* computergestützte Fotoanalyse der Magenta-Farbanteile. **2. Nutzung von Hydrokortison** **Toxizität:** RTOG/EORTC (0 keine Reaktion; 1 follikuläres, schwaches oder helles Erythem, Epilation, trockene Schuppung, vermindertes Schwitzen; 2 zartes oder helles Erythem, fleckige, feuchte Schuppung, moderates Ödem; 3 konfluente, feuchte Desquamation außer Hautfalten, eindrückbares Ödem;	*a) Subjektive Beurteilung* Signifikante Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen, Boswellia Gruppe häufiger mit leichten oder moderaten Erythemen (78% verglichen mit 51% in Basiscreme Gruppe) , Placebogruppe hingegen häufiger mit intensiven Erytheme (49%, verglichen mit 22% in der Boswellia Gruppe), *p=0.009* *b) Objektive Beurteilung* Computergestützte Fotoanalyse: Signifikant geringere Magenta Farbanteile in der Boswellia Gruppe (10.1%) verglichen mit der Placebogruppe (13.3 %); *p=0.009* ***2. Nutzung eines Hydrokortisons:*** Signifikant geringere Nutzung von Hydrokortison in der Boswellia Gruppe (25%)	und epidermale Veränderungen) Boswellia: 38,2%; Placebo: 49,2% , n.s. Jucken oder Brennen: Boswellia: 10.0 %, Placebo: 22.5 %, n.s. Boswellia: Patienten berichten nicht einziehende Rückstände; typischer und charakteristischer Geruch der Creme wurde als angenehm oder zu intensiv berichtet.	Mitarbeiter bei Indena SpA (Hersteller von Arzneimitteln, Naturkost und Körperpflege).	Studienqualität (Risk of Bias): SB: unklar PB: unklar DB: unklar AB: low RB: high	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				4 Ulzeration, Hämorrhagie und Nekrose).	verglichen mit der Placebogruppe (63 %); *p<0.001* ***Toxizität*** **(** RTOG/EORTC) Tendenziell geringere Inzidenz/Ausprägung oberflächlicher Hautsymptome in der Boswellia Gruppe verglichen mit der Placebogruppe, *p=0.066*				

Togni (2015): Zusammenfassung: Die Strahlentherapie ist eine häufige Krebsbehandlung. Bei vielen Patienten kommt es durch die Strahlentherapie zu Hautreaktionen. In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirksamkeit einer Creme, die Boswellia serrata enthält. Frauen, die eine Strahlentherapie zur postoperativen Behandlung von Brustkrebs erhalten sollten, wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt eine Basiscreme (Inhaltsstoffe nicht definiert) und die andere eine Hautcreme mit Boswellia serrata. Frauen, die die Boswellia-Creme auf ihre Haut auftrugen, bewerteten ihre Hautreaktionen weniger häufig als intensiv, als Frauen, die die Basiscreme auftrugen. Außerdem war es weniger nötig, dass sie während der Strahlentherapie eine Hydrokortisoncreme zur Behandlung ihrer Haut auftragen mussten.

2.5.2.4. Cimicifuga

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Fritz (2014): Black cohosh and Breast	SR	RCTs	Brustkrebs-studien:	Hitzewallungen	1. Hitzewallungen 1 Studie (n=136) prä-menopausal zeigte	Interaktion mit Tamoxi-	**Primär-studien:**	**Primär-studien:**	1a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Cancer: A Systematic Review Ref.ID: 1173 Hitzewallungen: 3 RCTs: Pockaj 2006 Hernandez-Munoz 2003 Jacobson 2001 2 Beobachtungs-studien (nicht berücksichtigt) Risk of Recurrence: 1 Kohorte Henneicke-v Zepelin (2007), Lebensqualität: 1 Kohorte Ma (2011) Einfluss auf Östrogen-abhängige Variablen: Bei Brustkrebs: 1 RCT: Jacobson 2001	Suchzeitraum: bis Okt 2012 Datenbanken: Cochrane Library, MEDLINE, Embase, AMED Einschluss-kriterien: Clinical trials, observational studies Humans Breast cancer Secondary prevention, reduction side-effects under chemo/radio therapy, risk of primary cancer, estrogenic activity, mammographic density, Anzahl RCTs: 3	Geschlecht: w Länder: USA, Venezuela, Deutschland Hitzewallungen: 2 RCTs:Frauen mit Brustkrebs 1 RCT: Frauen mit Brustkrebs oder mit hohem Risiko (Pockaj 2006) Risk of Recurrence: Frauen mit Brustkrebs mit/ohne Tamoxifen, mit/ohne CR (standardisiert) QoL: Frauen mit Brustkrebs, 7 Jahre Langzeit Einfluss auf Östrogen etc.	CR Extrakt allein oder CR + AI Dosierungen: 2 RCTs mit standar-disiertem Produktionspro-zess: 1x 20mg bzw. 2x 20mg Extrakt/ Tag. 1 RCT nur Angabe: 1 Tabl/ Tag Kohorte: 1 Studie mit standadis. Produktionsproz ess Länge der Interventionen: RCTs: 4 Wochen, 8 Wochen, 12 Monate, Kohorten: Langzeit bis 7 Jahre RCT Kontroll-gruppen:Plazebo , Tamoxifen,	Risk of Recurrence: QoL: Einfluss auf Östrogen etc.	Benefit bei zusätzlicher CR Einnahme nach 12 Monaten unter Tamoxifen. Rückgang unter Tamoxifen n.s., unter Tamoxifen + CR s. Rückgang: 0% vs 46,7% frei von, 73,9% vs 24,4% mit starken Hitzewallungen p<0.01 2 Studien post/prämeno-pausal n.s. bei CR vs Plazebo (Patienten z.T. unter Tamoxifen oder AI) 2. Recurrence 25% vermindertes Risiko bei CR (standardisiert) Einnahme 3. QoL Keine Verbesserung, aber nur N=16 (7,4%) der Teilnehmer*innen nahmen CR, keine Einzelauswertung durchgeführt 4. Östrogenspiegel etc.	fen unwahr-scheinlich Heptotoxi-zität nicht systema-tisch, nur narrativ 1 RCT: 2 seriöse UEs in CR Gruppe und 1 in Placebo-gruppe. 1 RCT: 11 minor UEs	1x Hersteller-gefördert 1x keine Angabe **Review:** Canadian Institutes of Health Research COI keine	3 RCTs,niedri-ger RoB bei: SB: 1 PB: 3 DB: 3 AB: 1 RB: 0 OB: 2 **Review:** AMSTAR: 7	

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kein Brustkrebs oder nicht berichtet: 11 RCTs: Shahin 2009 Shahin 2008 Reed 2008 Rosic 2008 Bai 2007 Wuttke 2006, 2003 Nappi 2005 Liske 2002 Duker 1991 Lehmann 1988 4 Beob.Studien: Hirschberg/Lundström 2007, 2011 eEame 2008 Ruhlen 2007 Raus 2006 <u>Brustkrebs-Risiko:</u> 3 Kohorten-Studien (Nicht berücksichtigt)	Anzahl Patienten: 353 Anzahl Kohor-ten- Studien: 2 Zahl Patienten: 18.861 /371	Frauen Prä/Peri/Post Menopause, Frauen mit/ohne Brustkrebs Frauen in Fertilitäts-behandlung	keine Behand-lung		FSH, LH: 8 RCTs, 3 Beob.studien. Verän-derungen n.s. Östrogenspiegel: 6 RCTs, 3 Beob.studien. Verände-rungen n.s. <u>Mammographic density,</u> 3 Studien: n.s. <u>Endometriumgewebe</u> 9 Studien: n.s. außer am Tag der HCG-Injektion bei 2 Studien zu Fertili-tätsbehandlung <u>Vaginale Zytologie</u>: 3 Studien n.s.				

Fritz (2014): In dieser Systematischen Übersichtsarbeit wurden drei randomisierte und kontrollierte Studien untersucht: Pockaj 2006, Hernandez-Munoz 2003, Jacobson 2001. Es wurden entweder (neben einer Standard-Grundbehandlung) nur Traubensilberkerze, oder Traubensilberkerze wurde zusätzlich zu Aromatase-Hemmern eingenommen. In zwei Studien wurden die Dosierungen genau angegeben: 20 mg pro Tag und 40 mg pro Tag. In den Studien wurde die Behandlung 4, 8 und 52 Wochen durchgeführt. Zielparameter war entweder die Reduzierung von Hitzewallungen und/oder das Senken des Rezidivrisikos. In der Studie, die über 12 Monate lief (mit 136 prämenopausalen TeilnehmerInnen) und Traubensilberkerze zusätzlich zu Tamoxifen anwendete, zeigte sich ein bedeutsamer Rückgang der Hitzewallungen durch die Einnahme von Traubensilberkerze. In den

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
beiden anderen Studien waren die Ergebnisse nicht bedeutsam. Das Rezidivrisiko konnte um 25% gesenkt werden. Die Nebenwirkungen zwischen den Gruppen war vergleichbar. Die methodische Qualität der drei Studien war niedrig, so dass die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssen. In dieser Übersichtsarbeit wurden zudem 12 Studien aufgenommen, die den Einfluss von Traubensilberkerze auf östrogen-abhängige Variablen untersuchten, brustkrebsspezifisch war davon nur eine Studie. Betrachtet wurde der Einfluss von Traubensilberkerze auf den Östrogenspiegel, FSH, und LH: Es ergaben sich keine bedeutsamen Beeinflussungen. Auch die Dichte des Brustdrüsengewebes wurde durch Traubensilberkerze nicht verändert, ebenso wenig das Endometriumgewebe.									
Ruan (2019): Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic Cimicifuga racemosa extract) with and without St John's wort in breast cancer patients **Ref.ID: 1185** Jacobson 2001 Rostock 2011 Pockaj 2004 Henneicke-von Zepelin 2007 Wu 2011 Huang 2011	SR Suchzeitraum: 1997-April 2018 Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS, and PubMed Einschlusskriterien: Isopropanolischer Cimicifuga mit und ohne Hypericum: klinische Daten zu Effektivität und Sicherheit bei Brustkrebs 6 klin Studien davon 1 RCT mit n= 85 Teilneh-	Klinische Studien mit Daten zu Effektivität und Sicherheit Geschlecht: w Prä-Peri-Post-Menopause z.T. unter Tamoxifen Länder: Deutschland, USA, China Standardisiert hergestellter Isopropano-lischer Cimici-fuga mit und ohne Hypericum	Brustkrebs, inspropanolischer Cimicifuga allein oder in Kombination mit Johanniskraut (*nicht in dieser Leitlinie behandelt)*	Menopausale Beschwerden: Hitzewallungen Schweißausbrüche Safety: Dichte des Brustgewebes	In dem 1 RCT (Jacobson 2001, s. Fritz 2014) mit Patientinnen aller Altersgruppen, ca. 1/3 unter Tamoxifen ergab sich keine sign. Verbesserung der Hitzewallungen im Vergleich zur Plazebogruppe, jedoch sign. weniger, und leichtere Schweiß-ausbrüche.p= 0.04 Sign. Verbesserungen der menopausalen Symptome in den unkontrollierten Studien unter isopropanolischer Cimicifuga.	Keine Änderung des Gonadotropin-Levles nach 2 Monaten. Keine Änderung der Brustgewebe dichte nach 6 Monaten (n=74). Keine sign. Veränderunge von Östradiol, FSH, luteinisieren des Hormon, Prolaktin, Testosteron nach 6 Monaten (n=523)	Zwei Autoren Pharma-finanziert	Es fehlt eine Liste mit der Beschreibung der einge-schlossenen Studien. Es fehlt eine Qualitätsbe-wertung der Studien. Ergebnisse in der Diskussion behandelt.	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	mern und alleiniger Cimicifugagabe (Dopplung mit Fritz et al. 2014)					Im Ultraschall keine Änderung der Endomethriumdicke nach 3-6 Monaten (n= 451)			

Ruan (2019): Das Hauptaugenmerk in dieser systematischen Übersichtsarbeit liegt auf der Wirksamkeit und Sicherheit von isopropanolischer Traubensilberkerze (mit und ohne Kombination mit Johanniskraut). Ein RCT, die auch in Fritz et al. aufgenommen ist, wurde analysiert und hat zur bedeutsamen Verbesserung der menopausalen Beschwerden gegenüber Plazebo geführt. In den Studien (kontrollierte und unkontrollierte) zeigte sich, dass weder LH noch FSH, noch Testosteron, Prolaktin und Östradiol verändert waren, auch die Dichte des Brustgewebes wird durch Traubensilberkerze nicht beeinflusst, ebenso wenig die Dicke des Endometriums. Auch dieser Übersichtsarbeit fehlt eine kritische Bewertung der Studienqualität und es fehlt eine Liste der eingeschlossenen Arbeiten.

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Beer (2013): Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints Ref.ID: 1169 Liske 2002 Osmers 2005 Nappi 2005 Bai 2007 Übelhack 2006 Chung 2007 Wuttke 2003, 2005 Frei-Kleiner 2005 Oktem 2007 Kaiser 2008 Newton 2006 Geller 2009	SR Suchzeitraum: 2000-2012 Datenbanken: Medline, Biosis, EMASE, PubMed Einschlusskriterien: Zu Effektivität und Sicherheit: Klinische Studien mit medizinischer Anwendung von CR, mind. 3 Monate Anwendung, Natürliche Menopause, Effektivität bei menopausalen Beschwerden, Beeinflussung der Hormonparameter, Brustgewebe,	Klinische Studien Geschlecht: w Länder: Deutschlhatand, Korea, USA, Schweiz, Türkei, <u>menopausale Beschwerden</u> Hitzewallungen Schwitzen Ängstlichkeit/Depressionen Schlaf QoL Sicherheit	Cimicifuga oder Cimicifuga + Hypericum *(Kombipräparat, in Leitlinie nicht aufgenommen)* (standardisierte Herstellung, isoropanolischer Cimicifuga oder Ethanol-Extrakt und nicht standardisiert) Dosierung: zwischen 40mg und 127 mg/Tag Dauer: 3 Monate -12 Monate Kontrollgruppe: Hormontherapie, Plazebo, Tibolon,	Menopausale Beschwerden, Hitzewallungen Schwitzen Ängstlichkeit Depressivität, Schlaf QoL	**<u>Isopropanolischer Cimicifuga: n=9391</u>** Menopausale Beschwerden im Vergleich zu Placebo: sign. Verbesserung nach 3 Monaten, Tagesdosis 40mg bei n=304 Teilnehmern. Bei n=64 Teilnehmern sign. Verbesserung der Hitzewallungen, Angst, Depressivität im Vergleich zu Hormon-therapie nach 3 Monaten Bei n=244 Teilnehmern sign. Verbesserung des KMI in Cimicifugagruppe vs Tibolon. **Ethanolischer Extrakt: n=420** MRS unter Cimicifuga sign. besser als Plazebo nach 3 Monaten. Schlaf, Schweißausbrüche ebenfalls sign. besser. **Standardisierte Cimicifuga Arznei-herstellung: n=310**	In den pLazebokontrollierten Studien keine sign. Gruppenunterschiede Sign. Weniger unerwünschte Ereignisse als mit Tibolon. Interaktionen mit anderen Medikamenten: in 2 Studien untersucht: keine klinisch relevanten Ergebnisse bezügl. Cytochrome P-Isoen-zymen und P-Glyco-protein.	Keine COIs Keine Angaben zu Finanzierungen der Einzelstudien	Diesem Review fehlt eine Qualitäts-beurteilung der aufgenommenen Studien. Es werden im Ergebnisteil nur Allgemein-aussagen getroffen, keine Daten gegeben. Ergebnisse in der Diskussion behandelt. **Review:** AMSTAR: 5	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Uterus, Leberfunktion Anzahl: 41 Studien, davon 18 klinische Studien (12 RCTs) zu Effektivität, Anzahl der Patienten: 10.284 Davon 15 Studien mit standardisiert hergestellter Arznei (n=10.121 Teilnehmer) Studien zu Sicherheit: n=35 Studien				Nach 3 Monaten waren Cimicifuga Gruppen bezüglich KMI den Plazebokontrollen sign. Überlegen. Höhere Dosierung war effektiver. Beim Vergleich mit Fluoxetin war Cimicifuga nach 6 Monaten Anwendung bezügl. KMI-Skala (Hitzewallungen und Nachtschweiß) sign. Überlegen. Bezüglich der Becks-Depressions Skala und der SF-36 Skala war Fluorxetin überlegen. **Nicht standardisierte Herstellung:** Keine sign. Ergebnisse in 2 RCTs. **SAFETY:** Allgemein:	**Östrogen-sensitives Gewebe**: Brust, Uterus. Keine klin. relevanten Veränderungen in den 22 vorliegenden Studien. Hepatotoxizität: Lebertoxizität nur in Case-Reports berichtet, in klin Studien nicht bestätigt. Mögliche Ursache: Verunreinigungen			

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Beer (2013): In dieser systematischen Übersichtsarbeit geht es den Autoren v.a. um die Unterscheidung der unterschiedlichen Arzneizubereitungen von Traubensilberkerze und den hierzu vorliegenden Studienergebnissen zu Wirksamkeit und Sicherheit bei menopausalen Beschwerden. 12 randomisierte und kontrollierte Studien wurden in einer systematischen Literaturrecherche gefunden. 9391 Studienteilnehmer in 9 klinischen Studien hatten isopropanolische (alkoholextrahierte) Traubensilberkerze verwendet und in den Kontrollgruppen gegen Plazebogaben oder gegen Hormonersatztherapiegaben verglichen. Traubensilberkerze brachte nach 3-monatiger Einnahme bedeutsame Verbesserungen bei den Hitzewallungen, bei Ängstlichkeit und Depressivität im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Auch der ethanolische Traubensilberextrakt (eine andere Form der Alkoholextraktion) mit n=420 Studienteilnehmern brachte nach 3 Monaten eine bedeutsame Verbesserung der Schweißausbrüche und der Schlafqualität im Vergleich zu Plazebo. 310 Teilnehmer hatten in 4 Studien aus USA ebenfalls ein standardisiert hergestelltes Cimcifugapräparat erhalten. Nach 3 Monaten waren die menopausalen Symptome in den Cimicifugagruppen den Plazebovergleichen statistisch bedeutsam überlegen, eine Studie hat gegen ein Antidepressivum verglichen, hier war das Antidepressivum in Bezug auf Depressivität und Ängstlichkeit der Traubensilberkerze überlegen. Wichtiger Bestandteil der Übersichtsarbeit war die Betrachtung der Neben- und Wechselwirkungen von Traubensilberkerze. Unerwünschte Ereignisse durch die Einnahme waren in den Studien mit einer Plazebokontrolle in beiden Gruppen gleich häufig. 22 Studien (kontrolliert und nicht kontrolliert) untersuchten eventuelle Veränderungen des Brustgewebes oder des Gewebes der Gebärmutter. Es konnten keine Veränderungen festgestellt werden. Einzelne Fallberichte hatten von der Beeinflussung der Leberwerte berichtet. Das konnte in keiner der klinischen Studien nachgewiesen werden. Diese Übersichtsarbeit weist einen großen Mangel auf: Sie untersucht nicht die Qualität der zugrunde gelegten Studien, was die schlussendliche Bewertung der Datenqualität unsicher macht.									

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Wang (2019): Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer **Ref.ID: 1188**	RCT	N= 85 Prä- und perimenopausale Brustkrebs-patientInnen mit menopausalen Beschwerden unter LHRH-a Behandlung Alter: Ø 37 Land: China	12 Wochen isopropanolische s Cimicifuga 40 mg/Tag mit Beginn der LHRH-a Einnahme Follow-up 2 Jahre Kontrolle: Standard TAU	1. KMI 2. Hormonleve l 3. Überleben nach 2 Jahren	1. nach 2,4,8, 12 Wochen waren die Werte des KMI in der Cimicifugagruppe sign. besser als in der TAU-Kontrollgruppe $P < 0.01$ 2. Hormone: Östradiol, LH, FSH nicht sign. unterschiedlich in den Gruppen 3. Nicht berichtet	Zysten: In der Cimicifugag ruppe sign. Mehr Cervix-Zysten. $P = 0.02$, Keine Unter-schiede bei der Entwick-lung von Ovarial-	Zhejiang Program of Traditional Chinese Medicine	Registration NCT03339882, Sek Endpunkt Überleben nicht berichtet. Studienqualität Risk of Bias: SB: high PB:high DB: unclear AB: unclear RB: high OB: unclear	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						zysten, Uterusmyomen oder der Endo-metriumdicke P > 0.05		Der KMI wird nicht zitiert, es gibt mind. 2 Varianten, die Gesamt-punktzahl ist in beiden Gruppen niedrig, i.e.klinisch relevant?	

Wang (2019): Brustkrebspatientinnen vor und während der Menopause unter Anti-Hormontherapie werden per Zufallsgenerator in zwei Gruppen geteilt: Eine Gruppe erhält 12 Wochen lang zusätzlich 40mg Traubensilberkerze (standardisiert produziert, i.e. ein Arzneimittel), die zweite Gruppe erhält die Standardtherapie ohne Zusatz. Die menopausalen Beschwerden wurden nach 2, 4, 8 und 12 Wochen gemessen. Zu allen Messzeitpunkten waren die Werte in der Traubensilberkerzengruppe statistisch bedeutsam besser als in der Gruppe, die lediglich die Standardtherapie erhalten hatte. Die Blutuntersuchungen ergaben, dass sich die Hormonspiegel unter Traubensilberkerze nicht von denen der Vergleichsgruppe unterschieden. In der Traubensilberkerzegruppe entwickelten sich mehr gutartige Gebärmutterzysten, aber bezüglich Eierstockzysten oder Uterusmyomen gab es keine Unterschiede. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

2.5.2.5. Gingko

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Barton (2013): The use of Ginkgo biloba	RCT, doppelblind,	N=226 Frauen mit Mamma CA	**Ginkgo biloba (EGb 761) Kapseln**	1. kognitive Dysfunktion (objektiv)	1. kognitive Dysfunktion (objektiv)	Veränderung der Nebenwirkungen der	Public Health	Nicht registriert.	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9 **Ref.ID: 1114**	Placebo-kontrolliert Stratifizierung nach Art der Chemotherapie, Alter, Menopausenstatus und Lymphknotenbeteiligung. Einschluss-Kriterien: neu diagnostiziert; Chemotherapie; Chemo-naive. Ausschluss-Kriterien: Nutzung von Ginkgo biloba in letzten 6 Monaten; antithrombotische Therapie; erhebliche Begleiterkrankungen z.B. Diabetes.	Analysiert N=166 Geschlecht: 100% Frauen Alter (Jahren): <50 = 50% ≥50 = 50% Land: USA	*Hersteller:* Schwabe Pharmaceuticals, Germany Dosierung: 60mg; 2x/Tag (Tagesdosis 120mg) Dauer: vor Beginn des zweiten Zyklus bis zu einem Monat nach Beendigung der Chemotherapie. Kontrolle: Placebo *Hersteller:* Schwabe Pharmaceuticals, Germany	HSCS (Baseline bis 12 Monate) und TMT A+B 2. kognitive Dysfunktion (subjektiv) POMS und PHS 3. Toxizität NCI CTCAE-v2 Nebenwirkungen selbst-bewertet auf einer Skala von 0 (keine) bis 10 (schlimmstmöglich).	Keine Gruppen-Unterschiede (HSCS, TMT A+B) 2. kognitive Dysfunktion (subjektiv) Keine Gruppen-Unterschiede (POMS, PHS) 3. Toxizität Keine Gruppen-Unterschiede (NCI CTCAE-v2).	Chemotherapie (Skala 0-10) Sign. Reduktion von Übelkeit innerhalb der Ginkgo Gruppe *(MW=-0.1, SD=2.78)* verglichen mit der Placebo Gruppe *(MW=-0.9, SD=2.67), p=0.05*	Service grants COI: keine	Studienqualität (Risk of Bias): SB: low risk (obwohl Allokationsverbergung nicht dokumentiert) PB: low risk (doppelblind) DB: unclear AB: low risk RB: low risk	

Barton (2013): Zusammenfassung: Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, beschreiben oft eine Abnahme der kognitiven Funktion (sog. "Chemo-Brain"), dass über Monate oder Jahre nach Beendigung der Chemotherapie bleibt. Mit der Verbesserung der Überlebensrate von Brustkrebs wird diesem Nebeneffekt auf das tägliche Funktionieren der Patienten mehr Beachtung geschenkt. Frauen, bei denen Brustkrebs neu diagnostiziert wurde, erhielt entweder Kapseln mit Ginkgo biloba-Extrakt (GBE) in einer Dosis von 120 mg pro Tag oder ein Placebo. In dieser Studie fanden die Forscher keinen Nutzen aus der Einnahme von GBE in dieser Dosierung, um einen chemotherapeutisch bedingten kognitiven Rückgang bei Frauen mit Brustkrebs vorzubeugen.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Dardano (2012): The effect of Ginkgo biloba extract on genotoxic damage in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving thyroid remnant ablation with Iodine-131 Ref.ID: 1115	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert Einschluss-Kriterien: Patient_innen mit differenziertem Schilddrüsenkrebs mit Indikation für Radiojodtherapie (Iodine-131) zur Schilddrüsen-Ablation. Ausschluss-Kriterien: vorherige Radiotherapie, Therapie mit Iodine-13; andere Erkrankungen; Metastasen Alle Patienten waren Nichtraucher und hatten sich einer nahezu vollständigen Thyreoidektomie zur Behandlung	N=23 Geschlecht: 65% Frauen Alter: Median (Range): 42 (18-73) Jahren Land: Italien	**Ginkgo biloba (GEb 761) Kapseln Tanakan® Baumblätter-Extrakt Egb** *Hersteller:* Beaufour-Ipsen International. Dosierung: 120mg/Tag Dauer: 3 Tage vor Radiojodtherapie (Tag 0) bis 30 Tage nach Radiojodtherapie. Kontrolle: Placebo Radiojodtherapie (Iodine -131 Therapie): nach 30 Tagen ohne Levothyroxin erhielten alle Patienten eine Dosis von 3.7 GBq (100mCi).	Primär: 1.Blutlymphozyten (MN) 2.Chromosomenschädigendes material im Blutplasma (CFs) 3. Toxizität nicht bewertet.	1. Blutlymphozyten (MN) Sign. geringerer Anstieg der MNs in Ginkgo Gruppe (Tag 7: MW=11.5, SD=2,4; Tag 90: MW=2.9, SD=1.4) im Vergleich zu Placebo (Tag 7: MW=17.1, SD=2,3; Tag 90: MW=9.0, SD=1.3), *p<0.01* 1. Chromosomenschädigendesmaterial im Blutplasma (CFs) Sign. geringerer Anstieg der CFs in Ginkgo Gruppe (Tag 7: MW=5,0, SD=2,9; Tag 90: MW=1,9, SD=0,9) im Vergleich zu Placebo (Tag 7: MW=10,5, SD=2,1; Tag 90: MW=5,5, SD=1,2), *p<0,05*	Keine klinischen relevanten NW.	Finanzierung nicht angegeben. COI: unklar.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: unklar (Rekrutierungs- und Allokationsverfahren sind unzureichend beschrieben) PB: low risk (doppelblind) DB: unclear AB: low risk (no attrition) RB: low risk	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	des differenzierten Schilddrüsenkrebs unterzogen.								
Dardano (2012): Zusammenfassung: Differenzierter Schilddrüsenkrebs (DTC) ist eine Art von Schilddrüsenkrebs, der sich in den Zellen der Schilddrüse entwickelt hat, die für die Produktion der Schilddrüsenhormone verantwortlich sind. DTC wird in der Regel durch Entfernung der Schilddrüse und anschließende Radiojodtherapie behandelt. Es gibt einige Hinweise darauf, dass Radiojod Schäden am genetischen Material verursachen kann. In dieser Studie untersuchten die Forscher die Wirksamkeit von Ginkgo biloba-Extrakt (GBE) auf das Auftreten von genschädigenden Substanzen im Blutplasma. Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder GBE in einer Dosis von 120 mg pro Tag oder ein Placebo. GBE verringerte den vorübergehenden Anstieg der Marker für genetische Schäden, die durch die Radiojodtherapie verursacht wurden. Es wurden keine Nebenwirkungen von GBE bei den untersuchten Patienten beobachtet.									
Dias (2015): The chemopreventive effect of Ginkgo biloba extract 761 against cisplatin ototoxicity: a pilot study Ref.ID: 1116	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Einschluss-Kriterien: Krebspatient_innen Alter ≥ 18 Jahre Chemotherapie mittels Cisplatin Ausschluss-Kriterien: Vorgeschichte von Mittel- oder Innenohrerkrankungen; vorherige Therapie mit Cisplatin; abnormale audiometrische und	N=15 Geschlecht: nicht angegeben. Alter: Range 24 – 69 Jahren Land: Brasilien	**Ginkgo biloba (GEb 761) Kapseln** *Hersteller:* Schwabe Pharmaceuticals, Germany Dosierung: 120mg; 2x/Tag. Tagesdosis 240mg. Dauer: während der gesamten Cisplatintherapie nach dem jeweiligen Protokoll für den Tumor (die kumulativen Dosen lagen zwischen 50	1. Ototoxizität (DPOAEs, SNR)	1. Ototoxizität Signifikant geringere DPOAEs in Placebo Gruppe verglichen mit Ginkgo Gruppe bei einer Frequenz von 8KHz, *p=0.03* Signifikant geringere SNRs in Placebo Gruppe verglichen mit Ginkgo Gruppe bei einer Frequenz von 8KHz, *p=0,04*	Keine Nebenwirkungen in beiden Gruppen. Keine Hinweise aus den Patientenakten, dass Ginkgo die Anti-Tumor-Wirkung von Cisplatin beeinflusst hat.	Finanzierung nicht angegeben. COI: Verum wurde für die RCT gespendet.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear PB: low risk (doppelblind) DB: unclear AB: low risk (no attrition) RB: low risk	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	audiometrische Impedanz-Tests und abnormale DOPOAEs innerhalb des Bereichs der getesteten Frequenzen.		und 300mg/m²). Kontrolle: Placebo 2x/Tag *Hersteller:* Pharmaceutic laboratory, Hospital Regional da Asa Norte, Brasil.						

Dias (2015): Zusammenfassung: Cisplatin ist ein effektives Chemotherapeutikum. Cisplatin ist jedoch giftig für die äußeren Haarzellen der Ohren und kann bei Patienten, die diese Therapie erhalten, einen Hörverlust verursachen. In dieser Studie testeten die Forscher die Wirkung von Ginkgo biloba-Extrakt in einer Dosis von 120 mg zweimal täglich, um Schäden an den äußeren Haarzellen bei Patienten, die Cisplatin erhielten, vorzubeugen. Patienten, die das Placebo erhielten, zeigten über 90 Tage lang häufig Schädigungen der Haarzellen, die Einnahme von Ginkgo verringerte diesen Schaden in dieser kleinen Stichprobe von untersuchten Patienten. Es gab auch keine Nebenwirkungen der Einnahme von Ginkgo biloba-Extrakt bei diesen Patienten.

2.5.2.6. Ginseng

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kim (2017): Effect of red ginseng on genotoxicity and health-related quality of life after	RCT Ein- 6 Zyklen Taxan-Platinhaltige	N= 34 epitheliales Ovarial-CA Alter: Verum/Plazebo	Pulverisierter Roter Ginseng Kapseln (standardisierte Inhaltsstoffe)	Primär: 1.Vergleich binuklearer Zellindex (BN) mit Mikronukleus (MN)	Primärparameter nicht patienten-relevant 3. nur Innergrup-penvergleiche, Ergebnisse nicht verwertbar	NCI CTCAE v4: Kein Gruppen-unterschied: Übelkeit, Schlaflosig-	Förderung durch Korean Society of Ginseng funded by the Korea Ginseng Cooperation	Nicht registriert. Studienqualität Risk of Bias: SB: high PB: unclear DB: unclear AB: unclear	2b

Referenz	Studienty p	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebniss e	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
adjuvant chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer: A randomized, double blind, placebo-controlled trial Ref.ID: 1200	Chemo post OP Ausschluss: Rauchen, Diabetes, Radio-therapie,	55.9 ± 12.1/ 52.9 ± 10.1 Land: Korea	Dosierung: 3000mg/Tag Dauer: 3 Monate Kontrolle: Plazebo Chemoregime 6 Zyklen Taxan-Platinhaltige Chemo post OP	Sekundär: 2.Toxizität s. NW 3.Lebens-qualität: EORTC QLQ-C30 BFI BPI HADS MOS-SS 4.Survival: PFS, OS Weitere Laborpara-meter	4. Verum vs Plazebo: keine Gruppenunterschie de für PFS oder OS PFS: 39.2 vs 34.4 Monate; p=0.448 OS: 50.9 vs 48.6 Monate; p=0.478	keit, Kopf-schmerz, Urtikaria, Herzklopfen	und öffentliche Förderung COI: keine	RB: unclear OB: unclear Fallzahlberechnung. Für den Haupt-zielparameter und Nebenzielparameter zu Lebensqualität keine Intergruppenver-gleiche, nur zu Mortalität.	
Kim (2017): In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden 34 Patientinnen nach Operation ihres Ovarialkrebses entweder 3000mg pulverisierter roter Ginseng (in Kapselform) oder ein Plazebo über die Dauer der Chemotherapie (ca. 3 Monate) gegeben. Die Sterberate war nach Abschluss in beiden Gruppen gleich hoch. Die Zahl und Schwere der Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich groß. Die Studie ist schlecht berichtet, i.e. die Methodik der Durchführung offenbar ungenügend.									
Suh (2002): Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer Ref.ID: 1204	RCT Ein: Stadium III, D2 Lympha-denektomie Ausschluss: Post-OP Komplika-tionen, Bluthoch-druck, COPD, Dia-betes	N= 49 Magen CA Ginseng/Plazebo Alter: 52±14/ 59±14 Geschlecht: w 7/5 Land: Korea	Roter Panax Ginseng C.A. Meyer, pulverisiert (nicht standardisiert) Chemoregime: 5-FU+Cisplatin Dauer: 6 Monate post OP, Beobachtung: 1, 3, 6 Monate, 5 Jahre	T-Lymphozy-ten Monoklonale Antikörper Survival	Rezidivrate: in der Ginsenggruppe s. niedriger als in Plazebogruppe 7 von 22 vs 13 von 20, p<0.05 Durchschnittliche Dauer bis Wieder-auftreten: in Ginsenggruppe s. länger als in Plazebogruppe 44.4±13.1 vs 33.5±17.9 Monate;	Keine UEs beobachtet	Öffentliche Mittel COI keine Infos	Keine Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: high PB: high DB: low AB: high RB: unclear OB: high Drop-outs be-schrieben, aber unklar, ob sie rando-misiert worden waren.	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
			Kontrolle: Plazebo		p<0.05 5 Jahre OS und DFS - Raten in Ginsenggruppe s. länger als in Plazebogruppe OS: 76.4% vs 38.5%; p<0.05 DFS: 68.2% vs 33:3%; p<0.05 Lymphozyten: Monat 6: 7.373±1.102 $10^3/mm^3$ vs 5-933 ±1.024 $10^3/mm^3$ p<0.05. Monoklonale Antikörper: Monat 3 CD3 in Ginsenggruppe fast Prä-OP Werte, Plazebo keine Wiederherstellung p<0.05. CD 19 in beiden Gruppen relativ stabil. CD16 Anstieg in beiden Gruppen, Unterschiede n.s.			Zielparameter nicht klar definiert. Primäres Interesse/Statistik lag bei T-Lymphozyten ausgerichtet.	

Suh (2002): 49 Magenkrebspatienten (Stadium III) erhielten nach OP während ihrer Chemotherapie in dieser randomisierten, kontrollierten Studie über 6 Monate entweder Ginseng oder in der Vergleichsgruppe ein Plazebo. Die Rezidivrate war in der Ginsenggruppe bedeutsam geringer als in der Plazebovergleichsgruppe. Auch die 5-Jahres Überlebensrate war in der Ginsengruppe bedeutsam höher. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Studie ist schlecht berichtet, i.e. die Methodik der Durchführung offenbar ungenügend.

Referenz	Studienty p	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebniss e	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
2. FATIGUE									
Yennuraja-lingam (2017): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of panax ginseng for cancer-related fatigue in patients with advanced cancer. Ref.ID: 1205	RCT Ein- : ESAS ≥4, ECOG ≤2 Ausschluss: Infektion, Hämoglobin ≤8, Hepatitis.	N= 127, 61% Uro-genitales, 17% Mamma, 11% Thorax CA (98% fortgeschritten) Alter: 61.0 Geschlecht: 42% Frauen Land: USA	Hochdosis: 400mg Extrakt-pulver von Panax Ginseng C.A. Meyer Kapsel, 2x/Tag (standardisiert: DEV 1:3-5, ≥7% Ginsenoside) Dauer: 4 Wochen, Messpunkte 15, 29 Tage Kontrolle: Plazebo	Primärparame ter: 1.FACIT-F Sekundär: 2.ESAS 3.HADS 4.GSE 5.6MWT 6.HGS	1. FACIT-F Verbesserung Tag 29: Verum vs Plazebo: Mean (SD) 7.5(12.7) vs 6.5 (9.9), p=0.67 n.s. Klinisch relevante Verbesserung bei 55.5% vs 54.6% der Teilnehmer, Gruppenvergleich p>0.2 n.s. FACIT-Skalen, HADS, ESAS, 6MWT, HGS, GSE n.s.	NCI CTCAE v4 Plazebo-gruppe s. mehr UEs als Verum. Verum vs Plazebo Grad ≥3: 1 vs 9 88.2% der Teilnehmer hatten 100% Adhärenz	COI keine Studiendrogen Firmengespon-sort	NCT01375114 Studienqualität Risk of Bias: SB: high PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: unclear Fallzahlberechnung. Keine Sekundären Parameter definiert, Studiendauer 57 Tage nur im Register nicht in Publikation	2b-
Yennurajalingam (2017): In der randomisierten, kontrollierten Studie wurden 127 Teilnehmer mit diversen Krebserkrankungen (Urogenitalbereich, Brustkrebs, Lunge) per Zufallsprinzip in zwei Gruppen geteilt und über vier Wochen entweder mit 2x/täglich 400mg Ginseng-Extrakt oder mit Plazebo behandelt. Die Bewertung der Fatigue unterschied sich nach den 4 Wochen in den beiden Gruppen nicht. Nebenwirkungen waren in der Plazebogruppe häufiger. Die Studie ist schlecht berichtet, i.e. die Methodik der Durchführung offenbar ungenügend.									
Jiang (2017): Adjuvant effects of fermented red ginseng extract on advanced non-	RCT Ein: Ausschluss: keine Info	NSCLC n= 60 Geschlecht: m/w 42/18 Alter: 58.62±19.33	3000mg/Tag Roter Ginseng (nicht standardisiert)	FSI Symptome nach TCM SAS SDS KPS	**FSI:** Ginseng vs TAU. Zusätzliche Ginsenggabe in allen Skalen signifikant besser: je p<0.01	WHO-Kriterien Toxizität (4 Grade): keine Grup-	Öffentliche Mittel COI keine Infos	Keine Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: unclear DB: unclear	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
small cell lung cancer patients treated with chemotherapy Ref.ID: 1199		Land: China	Dauer: 60 Tage 7 Tage prä Chemo Kontrolle: TAU Chemoregime: Gemzitabin + Cisplatin alle 3 Wochen	FACT-L	Gesamt: 8.69± 3.58 vs 17.12± 5.24; Grad: 2.58±1.06 vs 5.45±1.97; Dauer: 2.75±1.19 vs 5.35±2.31; Beeinflussung des Alltags: 3.82±1.43 vs 6.38±2.46; **TCM-Symptome**: Husten, Blut im Sputum, Fieber, Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwäche in Ginsenggruppe s. überlegen. **SAS und SDS**: s. bessere Werte in der Ginseng-gruppe. SAS: 34.67±9.98 vs 55.18±11.09 SDS: 52.67-12.32 vs 72.64±12.75 **FACT-L:** Ginseng vs TAU. Zusätzliche Ginsenggabe in allen Skalen außer ärztliche Kommunikation s. besser: je p<0.01	penunterschiede Hämoglobin, Leber, Niere, Alopezie, Durchfall, aber Leukopenie, Thrombozytopenie, Neurotoxizität und CINV hatte TAU Gruppe s. mehr UEs		AB: unclear RB: unclear OB: unclear Keine Fallzahlberechnung Primärparameter nicht klar definiert.	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					Gesamt: 129.17± 16.58 vs 93.83± 15.22; etc.				
Jiang (2017): 60 Patienten mit Nicht-Kleinzelligem Lungenkrebs erhielten unter der Chemotherapie nach zufälliger Zuordnung in zwei Gruppen entweder zusätzlich 3000mg Roten Ginseng (keine standardisierte Herstellung) oder nur die Chemotherapie. In der Ginseng-Gruppe wurden bedeutsam niedrige Symptomatiken berichtet. Auch Ängstlichkeit und Depressivität nahmen in der Ginsenggruppe im Vergleich zur „Nur"-Chemotherapie-Gruppe bedeutsam ab. Bei den aufgetretenen Nebenwirkungen zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Die Studie ist schlecht berichtet, i.e. die Methodik der Durchführung offenbar ungenügend.									
Barton (2013): Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07c2 Ref.ID: 1189	RCT Ein: CRF ≥4 Likert-Skala (0-10), ECOG Skala 0, 1, 2 Ausschluss: CNS Lymphom, schwere Schmerzen und/ oder Insomnie, Opioide,	N=364 Krebspatient_innen (57% Mamma, 11% Colon CA) Verum/Plazebo Alter: 55.3 (12.7) / 55.9(11.8) Geschlecht: w 81%/75% Land: USA	2x/ Tag 1000mg American Ginseng (standardisiert, 3% Ginsenoside) Dauer: 8 Wochen Kontrolle: Plazebo	<u>Primärer</u> Zielparameter: 1.MFSI-SF - 4 Wochen <u>Sekundär</u>: 2. MFSI-SF - 8 Wochen 3. MFSI-SF Subskalen 4.POMS 5.BFI 6. Likert-Skala 0-10 Fatigue, Schlaf, Schmerz	1. MFSI-SF - 4 Wochen Ginseng vs Plazebo 14.4 (SD 27.1) vs 8.2 (SD 24.8); p= 0.07) 2. MFSI-SF - 8 Wochen 20 (SD27) vs 10.3 (SD 26.1), P=0.003 3. Subskalen nach 8 Wochen war Ginseng s. überlegen im a. Gesamtscore und b. körperliche Befindlichkeit 4. 8 Wochen: Skala Fatigue-Trägheit Ginseng s. überlegen. 5. keine s. Ergebnisse	NCI CTCAE 1% schwerwiegende UEs Ginseng zugeordnet, n.s. vs Plazebo. In Plazebogruppe mehr leichter Durchfall und Schmerz im Vergleich zu Baseline.	Öffentliche Mittel COI keine Infos Studienarznei Firmengesponsort.	NCT00719563 Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: low DB: unclear AB: low RB: high OB: unclear Keine Fallzahlberechnung. Nach Publikation Änderung der Registrierung: weitere Zielparameter.	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					6. nicht berichtet				
Barton (2013): In der kontrollierten randomisierten Studie mit 364 Brust- oder LungenkrebspatientInnen wurde über 8 Wochen der zufällig zugeordneten ersten Gruppe 2x täglich 1000mg standardisiert hergestellte Ginsengpulverkapseln verabreicht, der zweiten Gruppe (Kontrollgruppe) ein Plazebo. Bei den aufgetretenen Nebenwirkungen zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Die Methodik bei der Durchführung dieser Studie weist einige Lücken, bzw. Mängel auf, ist aber von besserer Qualität also obige Studien.									
Barton (2010): Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. Ref.ID: 1190	RCT Pilot Ein: CRF ≥4 Likert-Skala (0-10) Ausschluss: schwere Schmerzen und/oder Insomnie, Hypothyreose	N= 282 Krebspatient_innen (39% Mamma, 10% Colon, 12% Lungen CA) Alter: 60 (12) Geschlecht: w 66% Land: USA	3 Gruppen: a.750mg b.1.000mg c.2.000mg in Dosen 2x/Tag (standardisiert, 5% Ginsenoside) Dauer: 8 Wochen Kontrolle: d. Plazebo	<u>Primärparameter:</u> 1.BFI Alltagsbeeinflussung <u>Sekundär</u>: 2. BFI – generelle Fatigue 3.SF-36 4.PSQI 5.VAS	1.und 2. Ginsenggruppen vs Plazebo n.s. aber <u>Hohe Effektstärken</u> in Gruppe c. Alltagsbeeinflussung 56%, bzw. Generelle Fatigue 57% Effektstärken in Gruppe b. 12% bzw. 27% In Gruppe a. 4.2% bzw. 10% 3. Ginsenggruppen vs Plazebo n.s. Aber in Gruppe b. und c. hohe Effektstärken bezüglich Vitalität, körperliches Wohlbefinden, soziale Aktivitäten 4. Schlaf konnte durch Ginseng nicht verbessert	Symptom Tagebuch (VAS) und NCI CTCAE v 3 Keine Gruppenunterschiede (Übelkeit, Schwindel, Nervosität, Kopfschmerz, Schlaf)	Öffentliche Mittel COI keine Infos	Keine Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: low DB: unclear AB: low RB: unclear OB: unclear Fallzahlberechnung.	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					werden, wurde eher schlechter				

Barton (2010): 282 KrebspatientInnen (Brustkrebs, Lungenkrebs, Darmkrebs) wurden per Zufallsgenerator in 4 Gruppen geteilt, die 2x täglich entweder 750mg, 1000mg, oder 2000 mg standardisiert hergestellte Ginsengpulverkapseln oder ein Plazebo über 8 Wochen einnahmen. Die Effekte waren in der Gruppe mit der höchsten Ginsengdosis am stärksten, im Vergleich zu der Plazeboeinnahme waren die Effekte jedoch nicht bedeutsam. Auch der Schlaf konnte durch Ginseng nicht verbessert werden. Bei den aufgetretenen Nebenwirkungen zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Die Studie ist als Pilotstudie ausgegeben, wird aber wie eine normale Studie berichtet, was -methodisch gesehen - nicht korrekt ist.

3. LEBENSQUALITÄT

Kim (2006): Effects of sun ginseng on subjective quality of life in cancer patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. Ref.ID: 1201	RCT Pilot Ein: ? Ausschluss: ?	N= 53 Krebspatien-t_innen (n=11 Hepatozelluläres, n=16, Cervix, n=8, Ovarial CA) Stadien I-III Alter: Verum/Plazebo 56.3±11.0 / 51.4±16.5 Geschlecht: m/w 15/38 Land: Korea	Sun-(Red) Ginseng 3000mg/Tag (Herstellung ??) Dauer: 12 Wochen Chemoregime: Vergleich: Plazebo	1.WHOQOL-BREF 2.GHQ-12	1.WHOQOL-BREF s. Gruppenunter-schied zugunsten Ginseng in Skala Psychische Gesundheit. 17.8 (SD5.0) vs 18.3 (SD4.2); p=0.02, n.s. in Skala Körperliche Gesundheit 2. GHQ-12 Gesamtscore s. besser in Ginseng-gruppe	Keine UEs aufgetreten	Öffentliche Mittel COI keine Infos	Keine Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: high PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high Keine Fallzahl-berechnung. Primärer.Zielparame-ter nicht definiert, keine Ein-Ausschluss-kriterien. Nicht wie ein Pilot berichtet/ behandelt.	2b

Referenz	Studienty p	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebniss e	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Kim (2006): 53 KrebspatientInnen (Leber-, Gebärmutterhals-, Eierstockkrebs) erhielten über 3 Monate während der Chemotherapie – zufällig einer von zwei Gruppen zugeordnet – entweder 3000mg Sun-Ginseng (Herstellungsprozess wurde nicht beschrieben) oder ein Plazebo. Die Lebensqualität in der Ginsenggruppe hatte sich im Vergleich zur Plazebogruppe bedeutsam gebessert. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Die Studie ist als Pilotstudie ausgegeben, wird aber wie eine normale Studie berichtet, was - methodisch gesehen - nicht korrekt ist.									

2.5.2.7. Granatapfel

Einzelstudien

Referenz	Studienty p	Patienten-merkmale	Interventio n/ Kontrolle	Untersucht e Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirku ngen (NW)	Finanzier ung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mortalität									
Paller (2013) A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer Ref.ID: 1124	RCT, doppelblind, Phase II Studie (Dosisfindung) Stratifikation nach PSADT (≤9 Monate; >9 Monate) und Gleason-Score (≤6 oder 3+4; 4+3 oder ≥8).	N=104 Alter: Mittelwert (Range) Niedrigdosisgruppe: 71,8 (51 – 89) Hochdosisgruppe: 73,5 (54 – 92) Geschlecht: 0% Frauen 100% Männer	POMx Kapseln (1000mg Polyphenol-Extrakt, entspricht 240ml Granatapfelsaft). *Hersteller: POM Wonderful, USA* **Niedrigdosis gruppe (LD):**	**Primär:** 1. PSA-Verdopplungszeit (PSADT) **Sekundär:** 2. PSA-Response - Response (PSA-Senkung ≥50%). - Progression (PSA Anstieg ≥50%) **Toxizität:**	***1. PSA-Verdopplungszeit*** Kein Gruppenunterschied hinsichtlich der PSA Verdopplungszeit (Niedrigdosisgruppe: 18,8 Monate; Hochdosisgruppe 17,5 Monate), *p=0,554* Signifikanter Anstieg der PSA Verdopplungszeit	Sodbrennen (n=1, LD); Übelkeit (n=4, HD); Bauchschmerzen, Obstipation, erhöhte Stuhlfrequenz, Magenbeschwerden und Erbrechen (jemals n=1, HD).	Finanzierung: Finanzielle Unterstützung von *POM Wonderful* (Hersteller von Granatapfel-Säfte). COI: Beratungstätigkeiten für die Firma	Clinicaltrials.gov (ID NCT01220817) Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear PB: low DB: unclear AB: low RB: low ITT. Fallzahlberechnung (N=80).	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Einschluss-Kriterien: Histologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata; radikale Prostatektomie oder externe Strahlentherapie, Kryotherapie und/oder Brachytherapie; Anstieg der PSA zu drei Zeitpunkten im letzten Jahr; aber kein radiologischer Nachweis von Metastasen; - PSA ≥0.4 ng/ml nach radikaler Prostatektomie oder	Land: USA	2 Placebo-Kapseln + 1 POMx Kapsel (Tagesdosis 1000mg Polyphenolextrakt) **Hochdosisgruppe (HD):** 3 POMx Kapseln (Tagesdosis 3000mg Polyphenolextrakt) Dauer: 18 Monate (Compliance: 92% nach 7 Monaten, 70% nach 12 Monaten, 36% nach 18 Monaten).	CTCAE v3.0	in beiden Gruppen (im Median von 11,9 auf 18.5 Monate) (*p<0,001*) ***2. PSA Response*** Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich PSA Response oder Progression ***Toxizität*:** 8 Patienten mit Diarrhöe (Grad ≤ 2), davon die Mehrzahl in der Hochdosisgruppe	Herz-Kreislauf-Ereignisse (n=3, LD; n=7 HD) z.B. Angina, Arrhythmie, und kongestive Herzinsuffizienz.	*POM Wonderful*		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	multiplen Therapien; - PSA >1.5ng/ml nach Primärstrahlentherapie oder Kryotherapiepatienten - PSA >Nadir plus 2ng/ml nach neoadjuvanter Hormontherapie mit externer Strahlbestrahlung mit; Verzicht auf kommerziell erhältliche Granatapfelprodukte. Ausschluss-Kriterien:								

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Therapien im Vorjahr, die den Testosteronspiegel modulierten; Begleitbehandlung mit experimentellen Medikamenten, hochdosierten Steroiden oder einer anderen Krebsbehandlung in den letzten 4 Wochen; ECOG-Leistungsstatus >2; Testosteron <1.5ng/ml, während Blutkörperchen <3000, absolute Neutrophilenzahl <1500, Thrombozytenzahl <100.000, Kreatininspi								

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	egel >2,5-fache der Obergrenze von Normal, Serum-Alanin-Transaminase und Aspartat-Aminotransferase >2,5-fache der Obergrenze von Normal- bzw. Gesamt-Bilirubin außerhalb der normalen Grenzen.								

Paller (2013): Zusammenfassung: PSA-Werte im Blut liefern einen Hinweis darauf, ob Prostatakrebs bei Männern, die zuvor Prostatakrebs hatten, zurückgekehrt ist. Die PSA-Verdopplungszeit dient als Maß für das Überleben bei Männern mit Prostatakrebs. In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung von zwei verschiedenen Dosen eines Granatapfelsaft-Extrakts (in Pillenform) auf die PSA-Verdopplungszeit (PSADT). Männliche Patienten in dieser Studie, die den Granatapfelsaft-Extrakt für 6 bis 18 Monate einnahmen, hatten eine längere PSA-Verdoppelungszeit (d.h. erhöhtes Überlebensrisiko). Dieses Ergebnis war das gleiche, ob sie eine niedrige oder eine höhere Dosis des Granatapfelsaft-Extrakts einnahmen. Ein kleiner Prozentsatz der Patienten hatte während der Studie gastrointestinale oder Herz-Kreislauf-Beschwerden, die jedoch nicht als schwerwiegend angesehen wurden.

2.5.2.8. Guarana

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Lebensqualität									
de Oliveira Campos (2011) Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy Ref.ID: 1166	Randomisierte Crossover-Studie. Einschluss-Kriterien: Patientinnen mit Mamma-CA Ausschluss-Kriterien: Hypothyreose; Depression oder andere schwere psychiatrische Erkrankungen; Anämie; frühere antineoplastische Behandlung; Kontraindikationen für Guarana (Insomnie, Angina oder	N=60 (75 randomisiert) Alter: Mittelwert (SD): Placebo-Guarana: 50.2(11.95) Guarana-Placebo: 51.76 (9.73) Geschlecht: 100% Frauen Land: Brasilien	*Paullinia cupana* (50 mg, Charge E16117007) *Hersteller: Cathedral Pharmaceutical Industry (Brasilien)* Dosierung: 2x/Tag Dauer: 3 Wochen während der Chemotherapie Kontrolle: Placebo 3 Wochen Behandlung, dann 1 Woche Wash-Out und Cross-Over zur anderen Behandlung	***Primär***: Fatigue: (FACIT-F) ***Sekundär***: Symptome (FACIT_ES) Fatigue (BFI, Chalder Fatigue Scale) Schlaf (PSQI) Ängstlichkeit (HADS) Depressivität (HADS)	**Primär:** ***Fatigue: (FACIT-F):*** Signifikant geringere Ausprägung der Fatigue unter Guarana im Vergleich zum Placebo, *p<0,01* ***Symptome (FACIT_ES):*** Signifikant geringere Ausprägung endokriner Symptome unter Guarana im Vergleich zum Placebo, *p<0,01* ***Fatigue (BFI, Chalder Fatigue Scale):*** Signifikant geringere Ausprägung der Fatigue unter Guarana im Vergleich zum Placebo, *p<0,01* ***Schlaf (PSQI):*** Kein Unterschied zwischen den	Unerwünschte Ereignissen =30 Ereignisse (Guarana), n=45 Ereignisse (Placebo): Isomnia, Palpitation, Übelkeit, Angst, dermatologische Reaktionen; Keine Grad 2,3 oder 4 Toxizität. Studienabbruch: n=2 Patienten (Placebo): Taxhykardie,	Finanzierung: keine externe Förderung. Autoren verneinen finanzielle Interessen.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: low DB: low AB: low RB:	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	andere kardiovaskuläre Erkrankungen, unkontrollierter Bluthochdruck, neurologische Erkrankungen); Antidepressive, anxiolytische oder schlaffördernde Medikamente		Messzeitpunkte Tag 1 (Baseline), Tag 21 (nach Phase I) und Tag 49 (Nach Phase II)		Gruppen. Signifikant besserer Schlaf innerhalb der Guarana Gruppe im Vergleich zur Baseline, *p=0,05*. ***Ängstlichkeit/Depressivität (HADS):*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen, n.s.	Hautausschlag; n=2 Patienten (Guarana): Tachykardie, Herpes Zoster.			
de Oliveira Campos (2011): Zusammenfassung: Müdigkeit ist ein häufiger Nebeneffekt der Chemotherapie. In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung von Guarana auf eine Chemotherapie bedingte Fatigue bei Patienten mit Brustkrebs. Forscher untersuchten 75 Frauen mit zunehmender Fatigue oder die nach einer Chemotherapie eine Fatigue entwickelten. 21 Tage lang wurde die Hälfte der Frauen gebeten, Guarana zweimal täglich (jede 12 Stunden) einzunehmen, während die andere Hälfte ein Placebo einnahm. Alle Patienten nahmen dann eine Woche lang nichts und wechselten die Behandlung für weitere 21 Tage (d.h. diejenigen, die Guarana einnahmen, nahmen dann das Placebo ein und diejenigen, die das Placebo einnahmen, nahmen dann den Guarana ein). Bei Frauen, die Guarana einnahmen, verbesserte sich die Fatigue signifikant, während die Fatigue bei denjenigen, die das Placebo einnahmen, schlechter wurde oder sich nicht veränderte. Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen vorhanden, von Insomnien, Tachykardien bis zu dermatologischen Reaktionen und Übelkeit.									
da Costa (2009) Effectiveness of Guarana (*Paullinia cupana*) for Postradiatio	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Crossover-Studie.	N=35 Alter: Mittelwert 59 (Guarana), 57 (Placebo)	*Paullinia cupana* (75 mg) *Hersteller: unbekannt* Dosierung: 1x/Tag	***Primär***: Fatigue (Chalder Fatigue Scale; BFI) Depression (BDI) Messzeitpunkte: Tag 0 (Baseline), Tag 14 (nach	***Fatigue (Chalder Fatigue Scale; BFI):*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ***Depression (BDI):***	Es wurden keine signifikanten toxischen Effekte beobachtet.	Finanzierung: Keine Angaben zur Finanzierung. Autoren verneinen	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: low	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
n Fatigue and Depression Results of a Pilot Double-Blind Randomized Study Ref.ID: 1160	Einschluss-Kriterien: histologische Diagnose eines Mamma CAs in einem frühen Stadium (I oder II); Ausschluss-Kriterien: frühere Strahlentherapie; Anämie; klinische Depression; medizinische Kontraindikationen für Guarana (unkontrollierte Hypertonie, kardiale Arrhythmie in Vorgeschichte, Insomnie)	Geschlecht: 100% Frauen Land: Brasilien	Dauer: 14 Tage Kontrolle: Placebo Crossover-Studie: 14 Tage Behandlung, dann Cross-over in the andere Gruppe für 14 Tage	Phase I), Tag 28 (nach Phase II) Bestrahlung immer zu Tag 1	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen		Interessenskonflikte.	PB: unclear DB: low AB: low RB: low	

da Costa (2009): Zusammenfassung: Ähnliche wie die oben beschriebene Studie haben Forscher in dieser Studie auch die Wirkung von Guarana auf eine Chemotherapie bedingte Fatigue bei Patienten mit Brustkrebs untersucht. 14 Tage lang wurde die Hälfte der Frauen gebeten, Guarana einmal täglich einzunehmen, während die andere Hälfte ein Placebo einnahm. Danach haben Patienten die Behandlung für weitere 21 Tage gewechselt (d.h. diejenigen, die Guarana einnahmen, nahmen dann das Placebo ein und diejenigen, die das Placebo einnahmen, nahmen dann den Guarana ein). Forscher fanden keine Unterschiede in der Fatigue oder Depression zwischen Frauen, die Guarana einnahmen oder Placebo einnahmen.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
del Giglio (2013) Purified Dry Extract of Paullinia cupana (Guarana) (PC-18) for Chemotherapy-Related Fatigue in Patients with Solid Tumors: An Early Discontinuation Study Ref.ID: 1161	Randomisiert kontrollierte Studie. Einschluss-Kriterien: systemische Chemotherapie; Ansprechen auf Guarana in Induktionsphase Ausschluss-Kriterien: Hypothyreose; Depression oder andere psychiatrische Erkrankungen; Anämie; frühere antineoplastische Behandlung; Kontraindikationen für Guarana;	N=40 Alter: Mittelwert (SD) 55.9 (13.0) Geschlecht: 57.5% Frauen Land: Brasilien Tumorarten: Brust (25%), Kolorektal (22.5%), Kopf/ Hals (12.5), Lunge (10%), Ovarien (7.5%)	Paullinia cupana (PC-18, 37.5 mg) *Hersteller: Kyolab Laboratory, Brasilien* Induktionsphase: 3 Wochen, dann Randomisierung Dosierung: 2x/Tag, Tagesdosis 75 mg Dauer: 3 Wochen Kontrolle: Placebo (Inhaltstoffe nicht beschrieben).	***Primär***: Fatigue (BFI) ***Sekundär***: Fatigue (FACIT-F, Chalder Fatigue Scale) Anxiety/Depression (HADS) Sleep (PSQI) Messzeitpunkte: 0 (Baseline),1 (Chemotherapie), 3 (Nach Induktion) und 6 Wochen (Erhaltungsphase)	***Fatigue (BFI):*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ***Fatigue (FACIT-F, Chalder Fatigue Scale):*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ***Anxiety/Depression (HADS):*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ***Sleep (PSQI):*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	Grad 3 Toxizität in Guarana Gruppe: Depression (n=1), Schwindel (n=1)	Finanzierung: Keine Angaben zur Finanzierung. Autoren verneinen Interessenskonflikte. Präparat wurde von Autor selbst hergestellt.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: high PB: unclear - Guarana-Extrakt wurde jedoch von einem Autor im Kyolab Labor hergestellt. DB: low AB: low RB: low	2b

del Giglio (2013): Zusammenfassung: In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung von Guarana auf Patienten mit verschiedenen Arten von Krebs, die nach einer Chemotherapie an Fatigue litten. Nach einer dreiwöchigen Induktionsphase, in der alle Patienten Guarana erhielten, wurde diejenigen, die auf die Behandlung ansprachen, im Folgenden randomisiert, und erhielten 3 Wochen entweder Guarana (2x/Tag 37,5mg) oder Placebo. Am Ende der randomisierten Behandlungsphase fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Fatigue, Depression oder Schlafqualität.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Martins (2017) Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of a Dry Guarana Extract in Patients with Head and Neck Tumours Undergoing Chemoradiotherapy: Effects on Fatigue and Quality of Life Ref.ID: 1165	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Einschluss-Kriterien: Kopf und Hals-Karzinom Stadium I bis IV Ausschluss-Kriterien: chronische Erkrankungen, die Müdigkeit induzieren (chronisches renales Versagen, Fibromyalgie, chronische, Anämie, unbehandelte Hypothyreose); Probleme mit Mundschleimhaut unabhängig vom Tumor; unbehandelte Depression	N= 60 Alter: keine Angaben Geschlecht: keine Angaben Land: Brasilien Tumor: Kopf und Hals-Karzinom Stadium I bis IV	*Paullinia cupana* (50 mg Charge D160314, 7.4% Koffein) *Hersteller: PharmaNostra, Brasilien* Dosierung: 2x/Tag, Tagesdosis 100mg Dauer: während 6-wöchiger Chemotherapie Kontrolle: Placebo	***Primär***: Fatigue (FACT-F) ***Sekundär:*** Lebensqualität (EORTC-Q30, FACT-HN) Überleben (Overall, Disease free) ***Toxizität*** (CTCAE) ***Messzeitpunkte***: Tag 1 (Baseline), Tag 21(3 Wochen), Tag 42 (6 Wochen) und Tag 63 (9 Wochen)	***Fatigue (FACT-F):*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ***Lebensqualität (EORTC-Q30):*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ***Lebensqualität (FACT-HN):*** Signifikant bessere Outcomes Schmerz, Soziales Essen, Schlucken, Husten und Gewichtsverlust in Guarana im Vergleich zu Placebo nach erster Chemotherapierunde, alle p<0,05 Signifikant schlechtere Outcomes Gewichtsverlust, Nutzung von Analgetika in Guarana im Vergleich zu Placebo nach der vierten Chemotherapierunde, alle p<0,05 ***Toxizität (CTCAE):***	Keine Unterschiede in Toxizität zwischen den Gruppen. Weitere Nebenwirkungen	Finanzierung: unbekannt Verneinung von Interssenskonflikten.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear PB: low DB: low AB: unclear RB: low	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	oder Angststörung				Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ***Überlebensrate:*** Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen				

Martins (2017): Zusammenfassung: In dieser Studie untersuchten die Forscher die Wirkung von getrocknetem Guarana-Extrakt auf die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf- und Halskrebs. Alle Patienten unterzogen sich einer Chemotherapie. Während der Chemotherapie nahm die Hälfte der Patienten den Guarana-Extrakt ein, während die andere Hälfte ein Placebo einnahm, das in identischen Kapseln bereitgestellt wurde. Nach der sechswöchigen Chemotherapie gab es keine Unterschiede in der Lebensqualität der Patienten, die Guarana einnahmen, und derjenigen, die das Placebo einnahmen. Patienten, die Guarana einnahmen, verloren mehr Gewicht und brauchten eher Schmerzmittel und eine Ernährung durch eine nasale Magensonde nach der vierten Chemotherapierunde. Es gab auch keine Unterschiede in ihrer Überlebenschance über 30 Monate. So kamen die Forscher zu dem Schluss, dass Guarana für diese Patienten, die sich einer Chemotherapie wegen Kopf- und Halskrebs unterziehen, nicht zu empfehlen ist.

2.5.2.9. Heilpilze

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mortalität & Lebensqualität									
Ahn (2004) Natural killer cell activity and	RCT, doppelblind, Placebo-kontrollierte.	N=100 Alter:	Pilzextrakt *Agaricus blazei* Murill Kyowa (ABMK)	***Primär:*** **Anzahl der Immunzellen** (WBCs,	***Lebensqualität (EORTC-QLQ 30):*** Signifikant bessere Lebenqualität in	Nicht berichtet.	keine Angaben zur Finanzierung oder	Nicht registriert.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, Agaricus blazei Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy Ref.ID: 1126	Einschluss-Kriterien: Patienten, die zwischen 1999 und 2001 an der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie des Kangnam St. Mary's Hospital (Seoul, Südkorea) behandelt wurden und entweder an Gebärmutterhals-, Ovarial- oder Endometriumkrebs erkrankt waren.	Median (Range) 52 (26-79) Geschlecht: 100% Frauen Land: Süd-Korea Gebärmutterhalskrebs n=61; Ovarialkarzinom n=35; Endometriumkarzinom n=4	*Hersteller: Kyowa Engineering Co., Tokyo, Japan.* Dosierung: drei Pakete/Tag Dauer: drei Wochen Kontrolle: keine Behandlung (keine ABMK) Beide Behandlungsarmen haben sich eine Chemotherapie unterzogen: Carboplatin (300 mg/m²) plus entweder VP16 (etoposide, 100mg/m²) oder taxol (175mg/m²).	Lymphozyten und Monozyten) **Lebensqualität** (EORTC-QLQ 30): Veränderungen als verbessert, verschlechtert oder unverändert klassifiziert für die Analyse	Interventionsgruppe als Kontrolle, hinsichtlich Appetit, Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit, und mentaler Gesundheit (Rohwerte oder p-Werte nicht berichtet)		Interessenkonflikten.	Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: high – Kontrolle war keiner Pilze-Extrakt DB: unclear AB: low RB: low	

Ahn (2004): Zusammenfassung: Der Pilzextrakt Agaricus blazei Murill Kyowa (ABMK) kann dem Körper helfen, Krebs zu bekämpfen, indem er das Immunsystem unterstützt, Krebszellen anzugreifen. In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung von ABMK auf die Immunsystemaktivität des Körpers. Frauen mit Gebärmutterhals-, Ovarial- oder Endometriumkrebs, die mit Chemotherapie behandelt wurden, wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe nahm während ihrer Chemotherapie drei Mal täglich ABMK ein, während die andere Gruppe allein eine Chemotherapie erhielt. Frauen, die ABMK einnahmen, zeigten eine höhere Aktivität von Immunzellen, die Krebszellen angreifen und zerstören, als Frauen, die ABMK nicht einnahmen. Symptome von Appetit, Schwäche, Alopezie, sowie emotionale Stabilität, die häufige Nebenwirkungen der Chemotherapie sind, zeigten eine stärkere Verbesserung bei Frauen, die die ABMK erhielten, allerdings war die Darstellung der Ergebnisse zur Lebensqualität sehr dürftig, und schwer nachzuvollziehen.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Tangen (2015) 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. Ref.ID: 1133	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Einschluss-Kriterien: Patienten mit Multiplem Myelom, die sich einer autologen Stammzelltherapie unterziehen sollen, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie.	N=40 Alter (Mittelwert): 57,4 (AndoSan) 56,6 (Placebo) Geschlecht: 36,8% Frauen (AndoSan) 23,8% Frauen (Placebo) Land: Norwegen	AndoSan (Pilzextrakte 82.4% *Agaricus blazei* Murrill, 14.7% *Hericium erinaceus*, und 2.9% *Grifola frondosa*. *Hersteller: ACE Ltd., Japan* Dosierung: 60ml, 1x/Tag Dauer: vom Beginn der Stammzelltherapie bis zum Ende der Chemotherapie (ca. 7 Wochen) Kontrolle: Placebo (Wasser mit Farbzusatz)	***Primär:*** (Laborwerte) ***Sekundär:*** **Überlebenszeit** **Lebensqualität (EORTC QLQ-30)** **Zeit bis zur nächsten Chemotherapie**	***Überlebenszeit:*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen (Mittelwert: 50,7 Monate (AndoSan), 47,4 Monate (Placebo), *p=0.93*). **Lebensqualität** Kein Unterschied zwischen den Gruppen (Daten nicht berichtet) **Zeit bis zur nächsten Chemotherapie:** Kein Unterschied zwischen den Gruppen (Mittelwert: 37,3 Monate (AndoSan),. 31,4 Monate (Placebo), *p=0.49*)	Nicht berichtet.	Finanzierung: ImmunoPharma AS stellt das Verum (AndoSan) zur Verfügung; Laboranalysen wurden von Olso University Hospital finanziert. COI: Ein Autor ist Mitbegründer und Shareholder des norwegischen AndoSan-Distributors ImmunoPharma AS.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: low DB: low AB: high RB: low	2b

Tangen (2015): Zusammenfassung: AndoSan ist ein japanisches kommerzielles Produkt, das drei Arten von Heilpilzen enthält. In dieser Studie untersuchten die Forscher die Wirkung von AndoSan auf die Lebensqualität, den Bedarf an weiterer Chemotherapie und das Überleben bei Patienten mit diagnostiziertem Multiplem Myelom. 40 Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe trank während der gesamten Dauer der Krebsbehandlung 60 ml AndoSan pro Tag, während die andere Gruppe ein identisches

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Placebo (Wasser mit Farbzusatz) trank. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit der Patienten, ihrer Lebensqualität oder der Zeit, bis sie eine weitere Chemotherapie benötigten.									
Tsai (2016) A preliminary randomised controlled study of short-term Antrodia cinnamomea treatment combined with chemotherapy for patients with advanced cancer. Ref.ID: 1134	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Einschluss-Kriterien: Alter ≥ 18 Jahren; histologisch oder zytologisch bestätigte fortgeschrittene oder wiederkehrende Adenokarzinome im Stadium III-IV; vorherige Chemotherapie; ECOG PS 0–2. Ausschluss-Kriterien: Schwangere oder stillende Frauen; Einnahme anderer Studienmedikament im letzten Monat;	Patienten mit Magen-, Lungen-, Leber-, Brust-, oder Darmkrebs. N=37 Alter: Mittelwert (SD) AC: 56,7 (9,6) Placebo: 53,1 (10,9) Geschlecht: AC: 41,2% Frauen Placebo: 60% Frauen Land: Taiwan	Pilzextrakt *Antrodia cinnamomea* (AC) Sowohl AC-Extrakt als auch Placebo wurden von Amon Biotech Co., Ltd. hergestellt. Dosierung: 20ml, 2x/Tag Dauer: 30 Tage (Beginn nach der ersten Chemotherapiedosis) Kontrolle: Placebo Beide Gruppen erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin (60-75 mg/m2) oder Carboplatin (Area unter der Kurve 5).	***Primär:*** **6-Monatsüberlebensrate** ***Sekundär:*** **Disease Control Rate (DCR)** Vollständige Response + Teilresponse + Stabile Erkrankung, (RECIST) **Lebensqualität** (EORTC QLQ-30) **Unerwünschte Ereignisse (**NCI CTCAE v.3.0).	AC vs. Placebo ***6-Monatsüberlebensrate:*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen (Mittelwert: 5,4 Monate (AC), 5,0 Monate (Placebo), *p=0.34*) ***Disease Control Rate:*** Kein Unterschied zwischen den Gruppen (Mittelwert 41,2% (AC), 55,0% (Placebo), *p=0.33*) ***Lebensqualität (EORTC QLQ-30)*** Signifikant bessere Schlafqualität in AC verglichen mit Placebo, p=0,04. Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der anderen Skalen	**Unerwünschte Ereignisse *Bauchschmerzen*** AC: 5/17 (Grad 1-2) Placebo: 1/20 (Grad 1-2) + 4/20 (Grad 3-4) **Infektion** AC: 1/17 (Grad 3-4) Placebo: 2/20 (Grad 3-4) **Diarrhöe** AC: 3/17 (Grad 1-2) Placebo:1/20 (Grad 3-4) **Obere gastrointestinale Blutungen** AC: 1/17 (Grad 3-4) Placebo: 1/20 (Grad 3-4) **Dyspnoe** AC: 2/17 (Grad 3-4)	Finanzierung: Forschung wurde vom *Change Gung Memorial Hospital* unterstützt (unklar ob finanzielle). COI: keine.	Clinicaltrials.gov (ID NCT01287286) Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear PB: low DB: unclear AB: low RB: high Protocol lists Post-chemotherapy nausea, vomiting and epigastragia as primary outcome	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	schwere aktuelle Erkrankungen, abnormale Blutkörperchenwerte, Leberfunktion oder Kreatin-Clearance; Hypersensitivität gegen Studien-Testmittel.					**Intrakranielle Blutungen** AC: 1/17 (Grad 3-4) **Trockener Mund** AC: 1/17 (Grad 1-2) **Sehtrübung** Placebo: 1/20 (Grad 1-2)			

Tsai (2016): Zusammenfassung: Forscher testeten die Wirkung des Pilzextraktes Antrodia cinnamomea (AC) bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem oder wiederkehrendem Krebs. 17 Patienten nahmen den 20ml des Pilzextrakts zweimal täglich für 30 Tage ab der ersten Chemotherapiedosis ein. 20 Patienten nahmen im gleichen Zeitraum ein identisches Placebo ein. Es wurden keine Unterschiede in der Überlebensrate oder dem Ansprechen auf die Therapie zwischen den Gruppen nachgewiesen. Schlafstörungen verbesserten sich in der Gruppe, die AC einnahm, verschlechterten sich aber bei den Placebo-Patienten, ansonsten gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Lebensqualität.

2.5.2.10. Ingwer

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

CINV – Ingwer Oral

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Lee (2013): Ginger as an Antiemetic Modality for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis Ref.ID: 1212 5 RCTs: (Unterstrichen doppelt zu Marx, 2013) Manusirivithaya 2004 Pace 1986 Ryan 2012 Sontakke 2003 Zick 2009	SR/MA Suchzeitraum: keine Angabe Datenbanken: Cochrane Library, MEDLINE, Embase, CINAHL Korean. Datenbanken Einschluss-kriterien: RCT Chemotherapie-induzierte/s Übelkeit, Erbrechen Anzahl Patienten: 872	RCTs doppelblind Prophylaxe/Behandlung von CINV Verschiedene Krebsentitäten (Mamma, Ovarial, Cervix, Leukämie, divers) Geschlecht: m/w Länder: Thailand, USA, Indien	Ingwer allein oder Ingwer + Antiemetika Dosierungen: Tagesdosis 0,5-3,5 g a) Kapsel: 250mg pulverisierte Ingwerwurzel (Manusirivithaya, Sontakke, Pace) b) Kapsel Trockenextrakt, 0.25g (Zick) c) Kapsel Flüssigextrakt (standardisierte Herstellung) (Ryan) Länge der Interventionen: 20-30 Min. vor, 1 post, 6, 12 Stunden post Chemo, Länge 1-6 Tage, i.e. zwischen 3 Tage Prä bis 5 Tage Post Chemo Kontrollgruppen: Plazebo, TAU	Emetische Episoden: Stärke, Anzahl	Keine einheitlichen Ergebnisse: **MA mit je 3 RCTs** : keine anti-emetische Wirkung von Ingwer im Vergleich zu Kontrolle. Akutphase: Inzidenz: (Manusirivithaya, Sontakke, Zick) Übelkeit: p= 0.67 Erbrechen: p=0.37 Stärke Übelkeit: (Manusirivithaya, Zick, Pace) p=0.12 **SR der Einzelstudien**: Ryan: Ingwer 3 Tage vor Chemo begonnen. Akutphase sign. Abnahme der Stärke vs Plazebo: Im Durchschnitt p=0.013, schlimmste Übelkeit P=0.003 0.5g Ingwer/Tag Durchschnitt p= 0.046, Schlimmste p=0.017 1 g/Tag Schlimmste p=0.036 Zick: Start 1 Std. post Chemo.	Zick: keine sign. UEs, Sontakke: keine UEs, die Ingwer zuzuordnen waren Manusirivithaya: Durchfall, Schwindel, aber n.s. Pace: Schläfrigkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Sodbrennen, Ruhelosigkeit Ryan: Sodbrennen, Ausschlag, Rötung	Review: öffentliche Förderung COI: keine Angabe Primärstudien: keine Angaben	Jadad Score: Pace, Ryan, Zick: Score 5 Manusirivithaya, Sontakke Score **Review:** AMSTAR: 7	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechsel-wirkungen	Finan-zierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Chemoregimes: Manusirivithaya: Cisplatin 75mg/ m2, allein oder Kombi Pace: Cytarabin Ryan: keine Info Sontakke: 500-1000 mg Cyclo-phosphamid + Kombi Zick: niedrig (17%), moderat (65%), hoch (18%) emetogen **Antiemetika**: Manusirivithaya: Metoclopramid, Dexamethason, Lorazepam Pace: Prochlor-perazin Ryan: 5-HT3 Rezeptor Anta-gonisten+ Dexa-methoson Sontakke: 20mg Metoclopramid IV prä Chemo, 10mg Kapsel post oder 4mg Odansetron IV prä Chemo, 4mg Ondansetron Kapsel post oder		Inzidenz: akute, ver-zögerte CINV n.s. Gruppenunterschiede. Stärke: 2g Ingwer sign. stärkere verzögerte Übelkeit vs 1g oder Plazebo. MD±SD Plazebo= 2.8±1.2, Ingwer 1g=2.9±1.1, Ingwer 2g =3.4±1.1; p=0.03. Subgruppen: kein Aprepitant: n.s. Mit Aprepitant: 1g/2g Ingwer sign. stärkere verzögerte Übelkeit als Plazebo MD±SD Plazebo= 2.2±0.7, Ingwer 1g=2.9±1.3, Ingwer 2 g =3.9±0.9; p=0.01. Ergebnisse unabhängig vom Chemoregime Sontakke: Ingwer n.s. gegen Metoclopramide 20mg+10mg PO, Ondansetron 4mg+4mgPO war Ingwer sign. überlegen. Manusirivithaya: n.s. .				

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
			1 g Ingwerpulver prä, 1g post Zick: 5-HT3 Rezeptor Antagonisten +/- Aprepitant		Pace: In akuten Phase Ingwergruppe sign. weniger starke und lange Übelkeit. In verzögerter Phase n.s.				

Lee (2013): In dieser Systematischen Übersichtsarbeit werden 5 randomisierte, kontrollierte Studien mit zusammen 872 PatientInnen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen (Brust-, Eierstock-, Gebärmutterhalskrebs, Leukemie etc.) untersucht und Daten in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Entweder wurde nur Ingwer oder Inger zusammen mit anderen Medikamenten gegen Übelkeit/Erbrechen verabreicht. Die Vergleichsgruppen erhielten entweder ein Plazebo oder die nötige Standardbehandlung. Genau betrachtet werden u.a. die unterschiedlichen Chemotherapie-Regimes und die Medikamente zur Eindämmung der Übelkeit, wie Lorazepam, Dexamethason etc., oder ob Aprepitant zum Einsatz kam. In der Meta-Analyse, in die Daten von 3 RCTs einfließen konnten, gab es zwischen den Gruppen die Ingwer eingenommen hatten und den Kontrollgruppen keine bedeutsamen Unterschiede bei der Linderung von Übelkeit/Erbrechen. Bei der Betrachtung und Zusammenfassung der einzelnen Studien führte Ingwer in einer Studie zu einer Abnahme der Stärke der Übelkeit. In einer weiteren Studie konnten 2g Ingwer das Auftreten der Übelkeit verzögern, unter der Gabe von Aprepitant verzögerte sich die Übelkeit signifikant gegenüber den Probanden, die kein Aprepitant bekommen hatten. Die Nebenwirkungen waren gering oder hingen nicht mit der Einnahme von Ingwer zusammen. Die Übersichtsarbeit ist methodisch gut, die methodische Qualität der Studien ebenfalls.

Marx (2013): Ginger (Zingiber officinale) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature Ref.ID: 1216 RCTs: 7 (Unterstrichen doppelt zu Lee, 2013) Ryan 2012 Panahi 2012	SR Suchzeitraum: bis April 2012 Datenbanken: Cochrane Library, PubMed, CINAHL Diverse Handsuchen Einschlusskriterien: RCT, cross-over	RCTs doppelblind Prophylaxe/Behandlung von CINV Verschiedene Krebsentitäten (Mamma, Ovarial, Cervix, Knochen-0.sarkom, divers) Geschlecht:m/w Länder: Thailand, USA, Indien, Iran,	Ingwer allein oder Ingwer + Antiemetika Dosierungen: 1-2g/Tag Meist: Kapseln mit Trockenpulver Zick, Ryan standardisierte Herstellung Länge der Interventionen:	Emetische Episoden: Stärke, Anzahl	2 RCTs sind n.s. Ergebnisse (Zick, Fahimi). 3 RCTs zeigen kleine Effekte bei Akuter Übelkeit (Ryan, Panahi) oder bei Akuter+Verzögerter Übelkeit (Pillai). 2 RCTs zeigen Ingwer gleichauf mit Metoclopramide (Sontakke, Manusirivathaya). 1 RCT fand 2g/Tag effektiv zur Reduktion von akuter CINV vs	Keine schweren UEs Meist: Sodbrennen, Hautreaktionen, Magen-Darmbeschwerden. Gegenteiliger Effekt in 2 RCTS (Zick, Ryan) Zick: 1oder 2g Tages-	Review: öffentliche Förderung COI: keine Primärstudien: keine Angaben	Studienqualität nach NHMRC: Level B: (A-D) “Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations” **Review: AMSTAR: 6**	2a

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Pillai 2011 (Kinder) Fahimi 2010 Zick 2009 Manusirivathaya 2004 Sontakke 2003	Kontrollen: Plazebo, TAU Chemotherapie-induzierte/s Übelkeit, Erbrechen Anzahl Patienten: 970		20-30 Min. vor, 1 post, 6, 12 Stunden post Chemo, zwischen 3 Tage Prä bis 10 Tage Post Chemo Kontrollgruppen: Plazebo,TAU **Chemoregimes**: Panahi: überwiegend TEC (moderat-hoch) Pillai: 40mg/ m2 Cisplatin + 25mg/ m2 Doxorubicin Fahimi: Cisplatin-basiert + Etoposid, Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin, Paclitaxel-Doxurubicin, 5-FU etc. **Antiemetika**: Panahi: Granisetron Dexamethason		Metoclopramide (Sontakke). 1 RCT fand, dass 1-2g/ Tag die Stärke von akuter + verzögerter CINV um 37-47% reduzierte (Pillai). 1 RCT zeigt, dass jede Dosismenge (nur) akute Symptome auf Likert-Skala von 1-7 um 0.16-0.44 reduziert hat, p=0.003, am effektivsten mit 0.5 bzw. 1g pro Tag (Ryan). 1 RCT zeigte 16%ige Reduktion akuter Übelkeit bei 1.5g/Tag (Panahi). 1 RCT zeigt bei 1oder 2g/Tag +Aprepitant negativen Effekt bei der Stärke verzögerter Übelkeit p=0.01(Zick).	dosis + Aprepitant zeigt sign. Anstieg verzögerter CINV p=0.01 Ryan: 1.5g Tagesdosis weniger effektiv als 0.5 oder 1g Tagesdosis. Vermutung: a) Ingwer erhöht Tempo der Magenentleerung und intestinale Motilität b) Ingwer interagiert mit denselben Rezeptoren der Antiemetika, Tierstudien zeigten, dass sich Gingerole und Shoagoals an 5-HT3- und Substanz P-			

Referenz/Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
			Pillai: Ondansetron + Dexamethason 4-8 mg IV Fahimi: Granisetron + Kortikosteroid Kontrollgruppen: Placebo			Rezeptoren anbinden			

Marx (2013): Sieben randomisierte, kontrollierte Studien (mit 970 TeilnehmerInnen) wurden in dieser Übersichtsarbeit untersucht. Die Probanden hatten unterschiedliche Krebserkrankungen (Brust-, Eierstock-, Gebärmutterhals-, Knochenkrebs etc.) und erhielten während des Studienzeitraumes eine Chemotherapie. Entweder wurde nur Ingwer oder Inger zusammen mit anderen Medikamenten gegen Übelkeit/Erbrechen verabreicht. Die Vergleichsgruppen erhielten entweder ein Plazebo oder die nötige Standardbehandlung. Genau betrachtet werden u.a. die unterschiedlichen Chemotherapie-Regimes und die Medikamente zur Eindämmung der Übelkeit, wie Ondansetron, Dexamethason etc. 4 der Studien sind auch bei Lee (2013) aufgenommen. Zwei der Studien zeigen kleine Effekte von Ingwer bei akuter und oder verzögerter Übelkeit. In zwei Studien zeigte sich, dass 1-2g Ingwer am Tag die Stärke der akuten und verzögerten Übelkeit um 37-37% reduzieren kann. Bei einer Studie reichten 0,5-1g. Die Nebenwirkungen waren gering oder hingen nicht mit der Einnahme von Ingwer zusammen. Die Übersichtsarbeit ist methodisch ausreichend, die methodische Qualität der Studien ebenfalls.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Mortalität									
Shokri (2017): Comparison of the complications	RCT Pilot	N=49 Ovarial CA Patientinnen, Stage I-III	Ingwerkapsel Tagesdosis 2g (2x1g, nicht standardisierte Her-	Zielparameter nicht klar definiert, im Register:	1.CA125 keine sign. Gruppenunterschiede	s. Toxizität, Ingwerspezifische	COI: none Öffentliche Förderung	Registration IRCT2014031510901 N4, nicht im Report	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
of platinum-based adjuvant chemotherapy with and without ginger in a pilot study on ovarian cancer patients Ref.ID: 1220	Ein-: Nach cytoreduktiver OP ≥6 Zyklen Platinum-basierte Chemo Ausschluss: Allergie, Stage IV, Vitamin E, Omega-3 Zufuhr	Alter: Ingwer/Kontrolle 52.70 ± 10.55 / 52.69 ± 15.5 Land: Iran	stellung) Beginn: über 6 Zyklen, follow-up 3, 6, 9, 12 Monate Kontrolle: Plazebo Chemoregime: Carboplatin (5-6 AUC) + Paclitaxel 175 mg/m2 Antiemetika: keine Angabe	1.CA125 2.Becken CT 3. Toxizität (bis nach Zyklus 6) Überleben	2.Becken CT, nur nach 6 Monaten sign. weniger Metastasen in Ingwergruppe. 3. Toxizität: keine Gruppenunterschiede in Bezug auf Übelkeit/Erbrechen, Gewichtsverlust, Knochenmarkdepression, Blindheit Überleben: 11.85±0.49 Monate (10 -12) vs 11.72 ±0.84 Monate (9 - 12), p=0.55	UE nicht berichtet		angegeben, da stark divergierend. Studienqualität Risk of Bias: SB: high PB:high DB: unclear AB: unclear RB: high OB: unclear Im Register nicht als Pilot, Fallzahl n=90 angegeben, Kontrollgruppe nicht Plazebo sondern TAU. 3 Primärzielparameter im Register definiert, damit wäre statistische Signifikanz bei p=0.0166. Überleben nicht als Zielparameter definiert. Nicht als Pilot berichtet sondern als normales RCT.	

Shokri (2017): 49 Patientinnen mit Eierstockkrebs wurden nach ihrer OP mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt (6 Zyklen). Es wurden per Zufallsgenerator in zwei Gruppen geteilt, die eine Gruppe erhielt zusätzlich zur Chemotherapie pro Tag 2g Ginseng (in Kapseln), die andere Gruppe keine zusätzliche Therapie. Zielparameter waren Veränderungen des Glykoproteins CA125, Metastasenbildung, Nebenwirkungen der Chemotherapie und die Überlebensrate nach 12 Monaten. Es zeigte sich, dass sich bei allen Parametern zwischen den Gruppen keine bedeutsamen Unterschiede entstanden waren. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
CINV – Ingwer Oral									
Marx (2017): The effect of a standardized ginger extract on chemotherapy-induced nausea-related quality of life in patients undergoing moderately or highly emetogenic chemotherapy: A double blind, randomized, placebo controlled trial Ref.ID: 1214	RCT Ein-: Lebenserwartung >3Monate, Kanofsky Index >60 5HT3Antagonisten Ausschluskriterien: Radiotherapie indiziert, gastrointestinale Erkrankungen, Thrombozytopenie, Antikoagulantien	N= 51 Onkologische Patienten (Mamma, Colon, Lymphom, andere) mit CINV Land: Australien Geschlecht: Weiblich in % Ingwer: 66, Plazebo: 59 Alter: Ingwer 57±14 Plazebo 59±11	Tagesdosis 1.2g (4x300mg) standardisiert hergestellter Ingwer-Extrakt (Kapsel) + Antiemetika, 3 Chemotherapiezyklen Dauer: Tag der Chemo bis 5 Tage Post Chemo Kontrolle: Plazebo Chemoregime: Hoch (n=8), moderat (n=43) emetogen Antiemetika: emetogene Standardmediakton. Aprepitant n=18	1.<u>Primärer Endpunkt:</u> CINV-abhängige Lebensqualität (FLIE) <u>Sekundäre Endpunkte</u>: 2.CINV-Symptomatik (INVR): Übelkeit, Würgen, Erbrechen 3.Globale krebs-assoziierte Lebensqualität (FACT-G) 4.Fatigue (FACIT-F) 5.Ernährungszustand (PG-SGA) 6.CIN-Prognosefaktoren (5-item Fragebogen) 7.Einhaltung der Therapie	Übelkeit stärker als Erbrechen 47% vs 12% <u>1.CINV-bezogene Lebensqualität</u> <u>FLIE</u>: Zyklus 1: a) Gesamtscore Median (25./75. Perzentil) = 124.5 (113.2/126) vs 111 (99/126); p=0.043 b) Übelkeit bezogen p=0.029 c) auf Erbrechen bezogen p=0.237 a) und b), nicht c) Ingwer sign. Plazebo überlegen, klinische Relevanz minimal. Zyklus 2,3 keine sign. Unterschiede. <u>2. CINV Symptomatik: INVR</u> n.s. <u>3. krebs-bezogene Lebensqualität</u> <u>FACT-G:</u> a) Zyklus 1: MD 85.1 ± 18.9 vs 71.9 ± 18.3; p=0.015	<u>9. UEs</u> N=4 erlitten schwerwiegende UEs, keines Ingwer zugeordnet (drei in Plazebo-Gruppe) UEs in Ingwergruppe: n=2 Verstopfung, n= 4 Reflux ESAS war n.s.	COI: none Öffentliche Förderung	New Zealand Clinical Trials Registry (ACTRN12613000120774) Studienqualität Risk of Bias: SB: low PB: low DB: low AB: low RB: high OB: high Divergenzen zu Registrierung: Fallzahlschätzung n=82, Register n=71, eingeschlossen n=51. Erhebung Fatigue	2b-

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
				8. Erfolg der Verblindung 9. UEs (ESAS)	b) Zyklus 3: p=0.040 a) und b) Ingwer sign. überlegen 4.Fatigue (FACIT-F): a) Zyklus 1: MD 41.8 ± 13 vs. 32.2 ± 10.8; p = 0.006 b) Zyklus 3: p=0.013 a) und b) Ingwer überlegen 5.Ernährungszustand: (PG-SGA) In keiner Sub-Skala signifikant 7. Therapietreue: Mind. 3 Kapseln/ Tag: 71% (67% Ingwer-, 74% Plazebogruppe) 8. Verblindung: 63% der Ingwer- vs 30% der Plazebogruppe schätzte Zuordnung richtig 6. Prognose Faktoren: keine signifikanten Assoziationen				

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Marx (2017): 51 Krebspatienten, die unter Übelkeit litten, wurden während 3 Chemotherapiezyklen zufällig in zwei Gruppen geteilt: Die eine Gruppe erhielt zusätzlich täglich 1.2 g standardisiert hergestellten Ingwerextrakt in Kapselform, die andere Gruppe ein Plazebo. Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen. Die Mehrheit der Teilnehmer erhielt eine Chemotherapie, die zu moderatem Erbrechen /Übelkeit führt, 18 Teilnehmer erhielten zusätzlich das relativ neue Medikament Aprepitant. Die Ingwergruppe erlebte im ersten Chemotherapiezyklus im Vergleich zur Plazebogruppe bedeutsam weniger Übelkeit/Erbrechen, geringere Fatigue und eine höhere Lebensqualität. Im 2. Zyklus gab es keine Gruppenunterschiede, im 3. Zyklus war die Lebensqualität und Fatigue in der Ingwergruppe wieder bedeutsam besser als in der Kontrollgruppe mit Plazebo. Die unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen gleich häufig, i.e. Ingwer rief nicht mehr Nebenwirkungen hervor wie das Plazebo. Die Studie ist gut berichtet, die Daten sind daher solide.									
Thamlikitkul (2017): 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 Ref.ID: 1222	RCT Ein-: Nach Zyklus1, starke CINV Ausschluss: Überkeit, Erbrechen vor Chemo, Allergie	N= 34 Brustkrebspatienten mit CINV nach Zyklus 1 der Chemo Alter: 49 (32-68) Land: Thailand	500mg Kapsel (nicht standardisiertes Trockenpulver) + Antiemetika Zyklus 2, Crossover in Zyklus 3 30 Min vor Chemobeginn, 4 Tage post Kontrolle: Plazebo Chemoregime: Adriamycin + Cyclophosphamid Antiemetika: Ondansetron + Dexamethason	<u>Primärer Zielparameter</u>: 1.Reduktion Nausea Score VAS 1-100 <u>Sekundäre Parameter</u>: 2.Erbrechen, 3.Notfallmedikamentation, 4.UE (CTCAE)	1.<u>Nausea Score</u>: Durchschnitt in Zyklus 2: 58 (40-90). Maximale Scores: Ingwer vs Plazebo 35.36 (±4.43) vs 32.17 (±3.71), Differenz 3 (95 % CI, −3 - 9) P= 0.3. Spätere Messzeitpunkte n.s. 2. Erbrechen: Ingwer vs Plazebo 26% vs 29, p=0.5 3. Notfallmedizin: n.s. Gruppenunterschiede	<u>5. UE</u> Zwischen den Gruppen n.s. (Fieber, Fatigue, Durchfall, Verstopfung, Neutropenie, Thrombozytopenie	Öffentliche Finanzierung COI: keine Angaben	ClinicalTrials.gov, NCT02390648 Studienqualität Risk of Bias: SB: low PB: low DB: low AB: low RB: high OB: low Im Register ein Primärparameter definiert, keine Sekundärparameter. Fallzahleinschätzung fraglich.	2b
Thamlikitkul (2017): 34 Brustkrebspatientinnen während Chemotherapie wurden rekrutiert und zufällig in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe erhielt nach Beginn des 2. Chemozyklus 5 Tage lang 1000mg Ingwer (Kapsel) pro Tag und wechselte im 3. Zyklus zu Plazebo und umgekehrt. Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen. Die Einnahme von Ingwer hat zu keiner Verbesserung geführt. Die unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen gleich häufig, i.e. Ingwer rief nicht mehr Nebenwirkungen hervor wie das Plazebo. Die Studie ist gut berichtet, die Daten sind daher solide.									

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Bossi (2017): 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 Ref.ID: 1208	RCT Ein-: >2 Zyklen Chemotherapie Hochdosis Cisplatin (>50mg/m2) Ausschluss: Hirnmetastasen, Radiotherapie, Antikoagulation	N=244 Onkologische Patienten (Lunge 49%, Kopf-Hals 35%, andere) Geschlecht: m/w Ingwer: 83/38 Kontrolle: 77/46 Alter: 58.8 59.5 Land: Italien	Tagesdosis 160mg (4x Kapsel 40mg Flüssigextrakt, standardisierte Herstellung) + Antiemetika Beginn: je nach Zykluslänge: Tag 2 der Chemo bis Tag 21 bzw.28, Fortsetzung neuer Zyklus: Tag 23/30 bis Tag 42/56 Kontrolle: Plazebo Chemoregime: (>50mg/m2) Cisplatin Antiemetika: Tag 1 NK-1 Rezeptor Antagonist + 5-HT3 Rezeptor Antagonist Tag 1-4 Dexamethason	<u>Primärer Zielparameter:</u> 1.Inzidenz Erbrechen VAS 1-100 <u>Sekundäre Zielparameter</u>: 2.Schutz/QoL (FLIE) 3.Notfallmedikamentation 4. Fatigue (BFI) 5. Biochemie 6.UEs (MedDRA)	1. VAS: Zyklus 1 und 2: Keine Gruppenunterschiede bei Verzögertem Erbrechen Zwischenzyklus-Erbrechen Antizipatorischem Erbrechen 2. Schutz vor verzögertem Erbrechen/QoL und 4. Fatigue Zyklus 1 und 2: n.s. Subgruppenanalysen: Ingwer sign. Plazebo überlegen Frauen: OR -7.31; 95% CI -14.56/-0.06, P=0.048 Kopf-Hals: OR -7.43; 95% CI -14.42/-0.43, P=0.038. Ingwer unterlegen Männer: Verzögertes Erbrechen OR 2.74 95% CI 1.28-5.85; P<0.05 Interzyklus-Erbrechen OR 2.38	79% der Teilnehmer erlebten ≥1 UE, kein Gruppenunterschied. Meist gastrointestinal. Schwere UEs Ingwer 15 vs Plazebo 19 (n=29 nicht in Bezug zu Ingwer, n=5 unwahrscheinlich) UEs mit Bezug zu Studienmedikament: Ingwer 63 vs PLazebo 35		Clinical Trials NCT01887314 Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: high OB: low Hohe drop-out Rate: 39%, n.s. zwischen den Gruppen. Im Register FLIE Fragebogen nicht aufgeführt	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					95% CI 1.04-5.44; P<0.05 Lunge: Gesamt Interzyklus-Erbrechen: OR 2.77 95% CI 1.16-6.64; Zyklus 1 Interzyklus-Erbrechen: OR 4.27 95% CI 1.60-11.37 Zyklus 2 Verzögertes Erbrechen: OR 2.67 95%CI 1.03-6.87; P=0.042				

Bossi (2017): 244 Krebspatienten wurden unter Chemotherapie wurden zufällig in zwei Gruppen geteilt. Die ein Gruppe erhielt über 2 Chemozyklen 160mg Ingwer (Kapsel), die andere Gruppe erhielt Plazebo. Alle TeilnehmerInnen erhielten zusätzlich weitere Medikamente gegen Erbrechen/Übelkeit. Die Einnahme von Ingwer hat insgesamt zu keiner Verminderung von Übelkeit oder Erbrechen geführt. Allerdings zeigte sich in Untergruppen bedeutsame Unterschiede: Frauen hatten von Ingwer bedeutsam mehr profitiert als Männer, Patienten mit Kopf-Hals Tumoren hatten mit Ingwer eine bedeutsame Verbesserung erlebt, auch die Patienten mit Lungenkrebs hatten signifikant weniger Erbrechen zwischen den Chemozyklen verzeichnet. Die Nebenwirkungen von Ingwer waren mit denen aus der Plazebogruppe gleich. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Konmun (2017): A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to	RCT Ein-: ≥3 Zyklen hochemetische Chemo-therapien Ausschlus us: Apre-pitant,	N=94 Patienten post OP, solide Tumore (Mamma 72%, Ovarial 13%) Alter: 53 (19-81) Geschlecht: 93% Frauen	20 mg Tagesdosos Ingwerextrakt-Kapseln (4x5mg, standardisierte Herstellung) + Antiemetika Beginn: 3 Tage vor Chemo, 12	<u>Primärer Zielparame-ter:</u> 1. Zyklus 1-3 Response Rate (keine emetischen Ereignisse, Notfallmedikamentation) overall, akut, verzögert	1. Response-Rate in Ingwergruppe vs Placebo sign. höher: Overall: 77% vs. 32%; p<0.001 akut: 88 vs. 58%; P = 0.003 verzögert: 77 vs. 32%; P<0.001 2. Ingwer sign. wirkungsvoller	Kein drop-out wegen Studien-medikamentation, keine Dosis-reduktionen nötig Compliance: Ingwer	COI: keine Öffentliche Förderung	Keine Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: low Fallzahlberechnung ok.	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
highly emetogenic chemotherapy. Ref.ID: 1211	Fosaprepitant, schlechte Blutwerte (AST, ALT, Kreatinin), Antikoagulation	Land: Thailand	Wochen bis Chemo-Ende Follow-up bis Tag 64 Kontrolle: Placebo Chemoregime: Hochemetogen 93%, davon Anthracyclin-basiert (68%), Platinum-basiert (21%). Antiemetika: Ondansetron + Dexamethason + Metoclopramid	<u>Sekundäre Zielparameter:</u> 2. Zyklus 1 Response Rate, overall, akut, verzögert 3. Stärke (NRS) 4.Tolerabilität 5.Appetit (NRS) 6.QoL (FACT-G) 7. UE (CTCAE)	overall: 85 vs. 49%; p = 0.001 Verzögert: 85 vs. 54%; P = 0.004 Akute CINV kein sign. Unterschied 3. Ingwer vs Plazebo überlegen. Erbrechen: overall: 22% vs. 68%; P<0.001 Grad 3: 0 vs. 19%; P<0.001 Übelkeit: mild 55 vs. 17%; moderat 15 vs. 39%; stark 5 vs. 34%; P<0.001 5. Appetit Tag 1 vs 22, 43, 64 r -1.65, 95% CI -2.64 bis -0.67; p=0.001 6. Gesamt-Score Ingwergruppe statistisch und klinisch relevant überlegen 86.21 ± 13.6 vs 72.36 ± 18.9; P<0.001 Sub-Scores: Ingwer sign. besser als Plazebo,	99,1% vs Plazebo 97,7% UEs: Anämie, Fatigue, Myalgie, Anstieg Kreatinin: Zusammenhang mit Ingwer unwahrscheinlich Ingwergruppe weniger Fatigue als PLazebo 2% vs 20%; P = 0.020			

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					Unterschiede nicht klin relevant				
Konmun (2017): 94 Brustkrebs- (72%) und EierstockkrebspatientInnen erhielten 1:1 per Zufall zugeordnet entweder täglich 20mg Ingwer (standardisiert produzierte Kapseln) oder ein Plazebo. Begonnen wurde 3 Tage vor dem nächsten Chemozyklus und aufgehört am Ende der gesamten Chemotherapie (mind. 3 Zyklen). Nachkontrolliert wurde noch einmal 64 Tage nach Chemo-Ende. Die meisten PatientInnen erhielten eine sehr stark Übelkeit-erzeugende Chemotherapie. Die Patientinnen, die Ingwer eingenommen hatten, erlebten bedeutsam weniger Übelkeit und Erbrechen als die aus der Kontrollgruppe mit Plazebo, sowohl akut als auch im verzögerten Auftreten. Ingwer wurde gut vertragen, unerwünschte Ereignisse konnten nicht in Zusammenhang mit Ingwer gebracht werden, in der Ingwergruppe war deren Zahl zudem geringer (aber nicht bedeutsam). Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Sanaati (2016): Effect of Ginger and Chamomile on Nausea and Vomiting Caused by Chemotherapy in Iranian Women with Breast Cancer Ref.ID: 1219	RCT Ein-: Eintägige Chemo-Zyklen, Nach mind. 1 Chemo-zyklus mit CINV Symp-tomen Ausschluss: Radio-Therapie, Antikoa-gulation, Allergie, Gastroin-testinale Probleme	N=65 Mamma CA Patientinnen Alter: Land: Iran	Ingwer: Gruppe: Tagesdosis 2x500mg Kapsel Ingwerpulver (nicht standardi-sierte Herstel-lung) + Antiemetika Kamille-Gruppe: Tagesdosis 2x500mg Kapsel Kamilleextrakt (nicht standardi-sierte Herstel-lung) + Antiemetika Beginn: 5 Tage vor Chemo, 5 Tage nach Chemo Kontrolle: TAU Chemoregime: Keine Info	Zielparameter nicht als pri-mär, sekun-där definiert. Frequenz und Stärke: Übelkeit (VAS 1-10) Erbrechen (VAS 1-10) UEs	<u>Vergleich Ingwer vs TAU</u> Anzahl der Übelkeits-Episoden p=0.006 und Anzahl der Erbrechensfrequenz p<0.0001in Ingwer-gruppe sign. geringer	Erhoben, aber nicht berichtet	Öffentliche Förderung COI: keine Angabe	IRCT registration IRCT 2013020912404N1, Registrierung nach Studienabschluss erfolgt. Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: high DB: low AB: high RB: high OB: unclear Im Register 3 Primärparameter genannt, damit Signifikanz eigentlich bei p=0.0166. Im Report Erbrechens-Stärke als Zielpara-meter genannt, nicht im Register. Hohe Drop-out Rate (n=20).	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Antiemetika: Dexamethason + Metoclopramid + Aprepitant					Stärke der CINV Episoden nicht berichtet. UEs nicht berichtet Tabellen z.T. unverständlich.	
Sanaati (2016): 65 Brustkrebspatientinnen wurden zufällig in drei Gruppen aufgeteilt, die eine Gruppe erhielt 1000mg Ingwer (standardisiert hergestellt in Kapseln), die andere Gruppe erhielt die gleiche Menge Kamilleextrakt in Kapseln, die dritte Gruppe erhielt nur Standardtherapie. Alle Gruppen erhielten zusätzlich Standardmedikamente zur Eindämmung von Übelkeit/Erbrechen, zusätzlich auch Aprepitant. Begonnen wurde 5 Tage vor Chemo-beginn, aufgehört 5 Tage nach Ende. Über das Chemoregime wird nicht berichtet. Die Ingwergruppe hatte bedeutsam weniger Übelkeits-Episoden und die Frequenz des Erbrechens war bedeutsam geringer als in der Gruppe, die weder Ingwer noch Kamille erhalten hatte. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Ansari (2016): Efficacy of Ginger in Control of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Breast Cancer Patients Receiving Doxorubicin-Based Chemotherapy Ref.ID: 1206	RCT Ein-: ≥3 Zyklen Doxorubicin-basierte Chemo Ausschluss: Metastasen, andere Antiemetika	N=150 Mamma CA Patienten Alter: 48.56 Geschlecht: Land: Iran	500mg Ingwerpulver 2x/Tag (nicht standardisiert) + Antiemetika Dauer: 3 Tage je Zyklus Kontrolle: Plazebo Chemoregime: Doxorubicin + Cyclophosphamid +/- 5 Fluorouracil oder Docetaxel + Doxorubicin + Cyclosphospha-mid Antiemetika:	Keine Definition im Report, im Register: <u>Primäre Zielparameter</u>: Tag 3 1.Übelkeit: Stärke, Dauer 2.Erbrechen: Frequenz, Dauer <u>Sekundäre Zielparameter</u>: 3 Wochen 3.Koagulation 4.Gastroin-testinale Störungen	1. In Zyklus1-3. Für durchschnittliche Übelkeit und Erbrechen keine Gruppenunter-schiede. Subgruppe: AC Regime (Doxorubicin 60 mg/m2+ Cyclo-phosphamid 600 mg/m2) hatte in der Ingwergruppe sign. weniger Erbrechen als Plazebo. Sekundäre Zielparameter nicht berichtet	Nicht berichtet Drop-out n=31, nicht wegen UE aufgrund von Ingwer	Öffentliche Finanzierung COI: keine Angaben	IRCT registration number: IRCT2014050517581 N1, Registrierung nach Studienabschluss erfolgt. Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: low DB: unclear AB: unclear RB: high OB: unclear Register nennt 2 Primärparameter, was genannte Statistik verändern würde: Signifikanz: p=0.025 Teilnehmerzahl unterschiedlich:	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
			Dexamethason 16mg, Aprepitant 125 mg, Granisetron 3mg					Register (n=110) und Report (n=150)	
Ansari (2016): 150 Brustkrebspatientinnen wurden zufällig in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe erhielt über 3 Tage während der Chemo täglich 1000mg Ingwerpulver (nicht standardisiert hergestellt), die andere Gruppe erhielt ein Plazebo. Das Chemoregime war stark Brechreiz- und Übelkeit-fördernd. Allen Patientinnen wurde auch noch zusätzliche Medikamente gegen die Übelkeit gegeben, u.a. Aprepitant. Es gab keine Gruppenunterschiede, i.e. Ingwer war dem Plazebo nicht überlegen, allerdings profitierte eine Untergruppe: Die Patientinnen, die das Chemeregime Doxorubicin 60 mg/m2+ Cyclo-phosphamid 600 mg/m2 erhielten, litten bedeutsam unter weniger Erbrechen, wenn sie Ingwer eingenommen hatten. Unerwünschte Nebenwirkungen sind nicht berichtet. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Arslan (2015): Oral Intake of Ginger for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Women With Breast Cancer Ref.ID: 1207	RCT Ein - : Post_OP, Nach mind. 1 Chemo-zyklus mit starken CINV Symptomen Chemo mit Anthracycline	N=60 Brustkrebspatientinnen (Stage II, III) Alter: 48.5 Land: Türkei	Tagesdosis 2x250mg Ingwerpulver (mit Jogurt, Herstellung nicht beschrieben) + Antiemetika Dauer: 30 Min vor Chemostart, 3 Tage je Zyklus Kontrolle: TAU Chemoregime: Anthracycline, Cyclophosphamid, Doxorubicin + 5-Fluorouracil Antiemetika: Palonosetron + Dexamethason +	Frequenz Schwere (VAS 1-10) Übelkeit, Würgen, Erbrechen über 5 Tage	Sign. Gruppenunterschied ab Tag 2-5 zugunsten Ingwer bezüglich Episoden und Stärke von Übelkeit und Erbrechen Würgen war nur an Tag 1 in der Ingwergruppe sign. seltener	Nicht berichtet	COI: none	Keine Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: high PB: high DB: unclear AB: high RB: unclear OB: high Fallzahlberechnung unzureichend. Randomisierungsliste fraglich, keine Verblindung. Zielparameter nicht definiert.	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
			Antihistamin + Ranitidin + Aprepitant						
Arslan (2015): In dieser randomisiert, kontrollierten Studie erhielten 60 Brustkrebspatientinnen entweder zusätzlich 500mg Ingwerpulver (nicht standardisiert hergestellt, mit Joghurt vermischt) oder nur Chemotherapie. Die erste Einnahme erfolgte 30 Minuten vor Chemostart und wurde dann über die 3 Zyklustage fortgesetzt. Für beide Gruppen gab es weitere Standardmedikamente gegen Übelkeit und Erbrechen, u.a. auch Aprepitant. Die Kombination des Chemoregimes, das die Patientinnen erhielten, ruft starke Übelkeit/Erbrechen hervor. Ab dem 2. Einnahmetag hatte die Ingwergruppe signifikant weniger Übelkeit/Erbrechen als die Gruppe ohne diesen Zusatz, auch die Stärke war geringer. Nebenwirkungen sind nicht berichtet. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Raei (2013): Effect of herbal therapy to intensity chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients Ref.ID: 1217	RCT Cross-over Ein-: ≥2 Zyklen Cisplatin-Chemotherapie, Nach mind. 2 Chemozyklen mit CINV Symptomen Ausschluss: Kortikosteroide, Verdauungsprobleme, Antikoagulation,	N=44 Onkologische Patienten (Ösophagus CA 47.7%) Alter: 50.3 ± 13.1 Geschlecht: 59.1% Männlich Land: Iran	4x 250mg Ingwer Kapsel (Herstellung nicht standardisiert) + Antiemetika Beginn: 2 Kapseln 30 Min vor Chemobeginn, 2 Kapseln 6 Stunden nach Ende cross-over nach Zyklus Kontrolle: Plazebo Chemoregime: 50-100 mg Cisplatin +/- andere Antiemetika: Granisetron 3 mg	Frequenz und Stärke (VAS 1-10) von Übelkeit	Über beide Zyklen: 1. Übelkeits-Score nach 24 Stunden 2.Übelkeits-Score 3 Stunden nach erster Einnahme Sign. Behandlungseffekt zugunsten Ingwer nach 3 bzw. 24 Stunden: Innergruppenvergleich zwischen Zyklus 1-2: Gruppe 1 Verum- Plazebo MD - 0.93±3.39 Gruppe 2 Plazebo - Verum MD 1.80±2.33 Dann t-Test Intergruppenvergleich mit obigen Werten: T[a] = -2.571, df = 28, p = 0.01	Nicht berichtet	Keine finanzielle Unterstützung COI: keine	Registration IRCT138706111174N 1 nach Studienabschluss, nicht in Report berichtet. Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: unclear OB: high Keine Fallzahlberechnung. Zielparameter nicht definiert. Baseline-Werte unzreichend berichtet. Für cross-over Studien fragwürdige Statistik.	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
	Radtiotherapie		+ Dexamethazon 8mg		Abgleich der cross-over Regimes und der Vergleich zwischen den zwei Zyklen ergab keine Unterschiede, i.e. Ingwer war in beiden Zyklen Placebo überlegen, unabhängig von Zyklus und Gruppe			Im Register: Primärer Endpunkt: CINV nach Zyklus 1 nach 1,2,3,4,24 Stunden Sekundärparameter: CINV nach Zyklus 2, nach 1,2,3,4,24 Stunden.	

Raei (2013): Dies ist eine sog. Cross-over Studie, i.e. die 44 Krebspatienten (verschieden Krebsarten) wurden per Zufallsgenerator in zwei Gruppen geteilt. Die eine erhielt täglich 1000mg Ingwer (nicht standardisiert), die andere ein Plazebo. Begonnen wurde 30 Minuten vor dem ersten Chemo-Beginn. Beobachtet wurde über zwei Zyklen. Nach Ende des ersten Zyklus wurden die Gruppen getauscht. Das Chemoregime der TeilnehmerInnen war hoch brechreizauslösend. Es wurden zusätzlich weitere brechreizlindernde Medikamente gegeben. In der jeweiligen Ingwergruppe ergaben sich signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Plazeboeinnahme. Nebenwirkungen sind nicht berichtet. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

CINV – Aroma

Lua (2015): Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women	RCT cross-over Ein-: ≥2 Zyklen hochemetische Chemo-therapie	N=60 Brustkrebspatienten BMI: 25.5±5.4 kg/m2) Alter: 47.3± 9.26 Land: Malaysia	Antiemetika + Flakon mit 2 Tropfen Ingwer-Öl Glasanhänger (in Form einer kleinen Flakons), zum Umhängen ca. 20 cm Abstand zur Nase,	1.Schwere der CINV (VAS 1-10) 2.Frequenz 3.QoL (EORTC QLQ-30) 4.Erfolg der Verblindung 5.UEs	1. Ingweraroma ist nur an Tag 1 (akut) im Gesamt-Score zur Schwere der CINV Plazebo überlegen. MD−3.97, 95%CI −7.76 bis −0.17; p=0.040 2. Erbrechen-Frequenz keine	Nicht beschrieben EORTC-Subskala Verstopfung: bei beiden Gruppen an Tag 8 zugenommen,	COI: none Öffentliche Finanzierung	Keine Registrierung Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: high RB: unclear OB: high Keine Fallzahl-berechnung	2b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
with breast cancer **Ref.ID: 1213** + **Zweitpublikation** **Salihah (2016): The effectiveness of inhaled ginger essential oil in improving dietary intake in breast-cancer patients experiencing chemotherapy-induced nausea and vomiting** **Ref.ID: 1218**	Ausschluss: Radiotherapie, Allergie		mind. 3x pro Tag je 2 Minuten wurde der Flakon direkt unter die Nase gehalten und tief inhaliert Beginn: Tag 1 der Chemo. Über 5 Tage/ Nächte Cross-over nach Chemo-Zyklus Kontrolle: Plazebo Chemoregime: 5-Flouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid bzw. Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid bzw. Docetaxel Hoch (87%), niedrig (13%) emetogen Antiemetika: Granisetron (3 mg) + Dexamethason (8 mg) + Metoclopramid	6. Ernährung 7. Therapieeinschätzung	Gruppenunterschiede 3. Tag 8 Gesamt-Score: Ingweraroma sign. wirkungsvoller als Plazebo: MD 4.44, 95%CI 1.13 bis 7.76, p<0.001 Ingweraroma sign. wirkungsvoller als Plazebo in den Symptom Sub-Skalen: Fatigue, Nausea/Vomiting, Schmerz, Appetitlosigkeit. 4. 93.3% erkannten Zuordnung nicht 6. Kalorienaufnahme an Tag 3 und 5 in Ingwergruppe sign. höher als Plazebo Tag 3 und 5 erreichte Ingwergruppe nötige Energiezufuhr sign. besser 7. keine sign. Gruppenunterschiede in der Einschätzung: Geruch, Anwend-	Ingwergruppe sign. mehr als Plazebo		Outcome Parameter nicht klar nach Primär- und Sekundär getrennt, Zweitpublikation mit weiteren Parametern in Erstpublikation nicht genannt.	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
					barkeit, Hilfreiche Therapie				

Lua (2015)/Salihah (2016): Diese Studie ist ein sog. Cross-over Studie, i.e. die Gruppen werden getauscht. 60 Brustkrebspatientinnen, die eine stark brechreizauslösende Chemotherapie erhielten, wurden in zwei Gruppen (zufällige Auswahl) geteilt. Alle erhielten einen Glasflakon in Form eines Anhängers. In den Flakon wurden zwei Tropfen Ingweröl oder Plazebo hineingetan. Der Flakon hing ca. 20 cm unterhalb der Nase, wurde dann mind. 3x am Tag direkt unter die Nase gehalten. Er sollte 5 Tage während des Chemozyklus, auch nachts, getragen werden. Nach einem Zyklus wurden die Gruppen getauscht. Das Ingweraroma hat die Häufigkeit des Erbrechens nicht beeinflusst. Allerdings litten die Patientinnen in der jeweiligen Ingwergruppe bedeutsam weniger unter Fatigue, Schmerz, Appetitlosigkeit und Stärke der Übelkeit/Erbrechen. Die Teilnehmerinnen haben angeblich auch den Unterschied zwischen dem Ingwer- und dem Plazeboöl nicht gemerkt. In der jeweiligen Ingwergruppe litten die Teilnehmerinnen bedeutsam häufiger unter Verstopfung als unter Plazebo. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Xerostomie

Shooriabi (2016): The effect of ginger extract on radiotherapy-oriented salivation in patients with xerostomia: A double-blind controlled study Ref.ID: 1221	RCT Ein-: Dry mouth FOX-Questionnaire, 6-7 Wochen Radiotherapie > 4,500 cGy Ausschluss: Asthma, Diabetes, Allergie	N=40 Kopf-Hals CA Geschlecht: M/W 28/12 Alter: 45 Land: Iran	Tagesdosis 4x pro Tag 500mg Ingwerpulverkapsel (nicht standardisierte Herstellung) Dauer: 2 Wochen Kontrolle: Plazebo Radiotherapie > 4,500 cGy	Zielparameter nicht definiert. Im Register zwei <u>Primärparameter</u> 1.Xerostomie 2.Salivamenge <u>Sekundäre:</u> 3.Lebensqualität	1. Xerostomie-Symptome nur in Bezug auf Medikamentengebrauch, Sitz der Prothese in der Ingwergruppe sign. verbessert gegenüber Plazebo. 2. Menge an Saliva in Ingwergruppe sign. größer. 3. nicht berichtet	Nicht berichtet	Keine Angaben	Registrierung IRCT2013120915723 N1 Studienqualität Risk of Bias: SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low OB: high Register nennt 2 Primärparameter, was genannte Statistik verändern würde: Signifikanz: p=0.025. Keine Fallzahlberechnung.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Lebensqualität nicht berichtet.	

Shooriabi (2016): 40 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhielten entweder 2000mg Ingwerpulver (nicht standardisierte Herstellung in Kapseln) oder ein Plazebo während der Radiotherapie über zwei Wochen. Die Symptome der Mundtrockenheit wurden durch Ingwer nicht verändert, bedeutsam größer war die Menge an Spucke, was evtl. auch Linderung verschafft. Nebenwirkungen sind nicht berichtet. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

2.5.2.11. Johanniskraut

Es liegt keine Evidenztabelle für Johanniskraut vor.

2.5.2.12. Katzenkralle

Es liegt keine Evidenztabelle für Katzenkralle vor.

2.5.2.13. Leinsamen

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir kungen (NW)	Finanzie rung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

Referenz	Studientyp	Patienten merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mortalität									
Demark-Wahnefried (2008) Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery Ref.ID: 1144	RCT, doppelblind. Stratifikation nach Ethnizität und Gleason-Score (<7 vs. ≥7) Einschluss-Kriterien: Prostata CA; Prostatektomie in der nächsten ≥21 Tage. Ausschluss-Kriterien: Einnahme von Leinsamen bzw. Diät mit ≤30% Kalorien aus Fetten; Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in den letzten 3 Monaten	N=161 Alter: Mittelwert (SD) 59,2 (7,3); Range 36 – 73 Geschlecht: 100% Männer Land: USA	**Intervention A:** Leinsamen (30g/Tag) **Intervention B:** Fettarme Diät (<20% Kalorienzufuhr) **Intervention C:** Leinsamen (30g/Tag) bei Fettarmer Diät **Dauer** *(bis zur Prostatektomie)*: Median (95% CI) 30 (24-32) **Kontrolle (C):** Übliche Diät	***Primär:*** **1. Tumorproliferation** Ki-67-Färbung von Prostatektomie-Proben. ***Sekundär:*** **2. Apoptose-Rate** Terminal Deoxynucleotidyl-transferase (TdT)-vermittelten dUTP Nick-Endmarkierung sverfahren. **3. PSA** **Toxizität:** CTCAE v3.0	***1. Tumorproliferation*** Signifikante geringer Tumorproliferation bei Patienten, die Leinsamen einnahmen, im Vergleich zu denen, die keine einnahmen (*p=0,0013*) Keine Unterschiede hinsichtlich des Faktors fettarme Diät ***2. Apoptose-Rate:*** Keine Unterschiede zwischen den Gruppen. ***3. PSA*** Keine Unterschiede zwischen den Gruppen	**Toxizität:** *Leichte Tendenz zu häufigerem leichten Durchfall (Grad 1) in den Gruppen mit Leinsamen* *Leichte Tendenz zu mehr Übelkeit (Grad 1-2) in der Gruppe mit der reinen fettarmen Diät*	Finanzierung: National Cancer Institute COI: keine	Clinicaltrials.gov (ID NCT00049309) Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: blinding of participants and personnel not possible. DB: low AB: low RB: low	1b

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	(Ausnahme: Multivitamin- und Mineralpräparate); Antibiotikaeinsatz; Vorgeschichte von hormonellen oder anderen neoadjuvanten Therapien.								
Demark-Wahnefried(2008): Zusammenfassung: Leinsamen enthält Lignane, die nachweislich eine hormonelle Wirkung haben, die den Krankheitsverlauf von hormonabhängigen Krebsarten wie Prostatakrebs verändern könnte. In dieser Studie untersuchten die Forscher die Wirkung einer Nahrungsergänzung mit Leinsamen (30 g/Tag), einer fettarmen Diät oder der Fortsetzung der üblichen Diät bei Prostatakrebsprogression. Nach 30-31 Tagen zeigten Patienten, die ihre Ernährung mit Leinsamen ergänzten, ein langsameres Fortschreiten ihres Prostatakrebses im Vergleich zu anderen Patienten, die dies nicht taten (dies schließt diejenigen ein, die die fettarme Ernährung befolgten oder weiterhin ihre übliche Ernährung verzehrten). Die Nahrungsergänzung mit Leinsamen führte zu nicht mehr Nebenwirkungen als die Patienten, die ihre Ernährung nicht mit Leinsamen ergänzten.									
Dalais (2004) Effects of a diet rich in phytoestrogens on prostate-specific antigen and sex hormones in men diagnosed with	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Einschluss-Kriterien: Histologisch diagnostizierter Prostatakrebs; Prostatektomie; keine vorherige	N=29 Alter: Mittelwert (SD) HP-A 61,7 (5,1) HP-B 58,4 (4,9) LP 60,5 (5,2) Geschlecht: Männer	Hochdosis-Phytoöstrogene: Soja (50g/Tag) Hochdosis-Phytoöstrogene Soja (50g/Tag) und Leinsamen (20g/Tag) (Niedrigdosis-Phytoöstrogene: Weizen)	**Primär:** 1. PSA (gesamt; frei) **Toxizität:** CTCAE v3.0	***1. PSA*** Gesamt-PSA: Keine Unterschiede zwischen der Gruppe mit Hochdosis-Phytoöstrogenen ohne Leinsamen, und der Hochdosis-Phytoöstrogengruppe mit Leinsamen Freies PSA: Signifikant geringerer Anteil	Nicht berichtet.	Finanzierung: Teilfinanzierung durch den kommerziellen Getreidehersteller *George Weston Foods* COI: Zwei Autoren	Clinicaltrials.gov (ID Studienqualität (Risk of Bias): SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low	2b

Referenz	Studientyp	Patienten merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
prostate cancer Ref.ID: 1461	Strahlentherapie. Ausschluss-Kriterien: keine Antibiotika in den letzten 3 Monaten; keine östrogenreiche Ernährung oder Nahrungsergänzungsmittel.	Land: Australien	Dosierung: vier Brotscheiben /Tag Dauer: bis zur Prostatektomie (genaue Dauer nicht angegeben).		des freien am Gesamt-PSA in der Hochdosisgruppe mit Leinsamen, verglichen mit der Hochdosisgruppe ohne Leinsamen		sind angestellt bzw. werden von *George Weston Foods* gefördert.		

Dalais (2004): Zusammenfassung: Prostataspezifisches Androgen (PSA) steigt mit fortschreitendem Prostatakrebs. In dieser Studie untersuchten Forscher die Wirkung des Verzehrs von vier Brotscheiben pro Tag, die verschiedene Mengen an Phytoöstrogenen enthalten, auf PSA-Werte von Männern mit diagnostiziertem Prostatakrebs. Die Patienten erhielten Brot, das entweder aus Soja, Soja mit Leinsamen oder Weizen gemacht wurde. Hinsichtlich der PSA (gesamt) Wertes wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit der Hochdosis-Phytoöstrogen Behandlung gefunden, allerdings war die Ratio von freiem zu Gesamt-PSA in der Gruppe mit den Leinsamen signifikant geringer. Diese Studie wurde nur mit einer kleinen Anzahl von Patienten durchgeführt, und es ist nicht klar, ob die beobachteten Veränderungen auf das verbrauchte Brot oder andere Ernährungsumstellungen zurückzuführen sind, die Patienten während der Studie selber vorgenommen haben.

Morbidität

Andersson (1995) Comparison of the effect of the linseed	RCT, Crossover Design Einschluss-Kriterien:	N=20 Alter: Mittelwert (SD) 67,1 (9,4)	**Salinum®** Leinsamenextrakt *Hersteller: Camurus AB, Sweden.*	**1. Mundtrockenheit** Subjektiv (selbst-berichtet)	***1. Mundtrockenheit*** Subjektive Endpunkte: Signifikante Verbesserung der	Nicht berichtet.	Finanzierung: nicht angegeben.	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: high PB: high	2b

Referenz	Studientyp	Patienten merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
extract Salinum® and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth Ref.ID: 1141	Strahlentherapie bei Kopf- oder Halskrebs; Speichelfluss (spontan) <1,5 ml pro 15 Minuten; Speichelfluss (stimuliert) <3,5 ml pro 5 Minuten.	Geschlecht: 45% Frauen Land: Schweden Derzeitige oder ehemalige mäßige bis starke Raucher 12/20.	**MAS-84** Natriumcarboxymethylcellulose-Präparat. *Hersteller: vom Apotheker nach einem Rezept der Forscher zubereitet.* Dosierung (ml/Tag): Mittelwert (Range) Salinum®: 14 (2-14) MAS-84: 39 (8-66) Dauer: 3 Wochen (Salinum® oder MAS-84), 1 Woche (nur Wasser „Wash-Out“), Crossover zur anderen Behandlung: 3 Wochen (Salinum® oder MAS-84). Strahlungsdosis Mittelwert (SD) 56,8 (11,8)	Mundtrockenheit, Kau- und Schluckbeschwerden, Geschmacksstörungen, Brennen des Mundes und Sprachprobleme, alles auf einer 6-Punkte-Skala (sehr schwer bis nicht schwer) gemessen. Objektiv Plaqueindex; Gingivablutungsindex.	subjektiven Symptome in beiden Gruppen, *p<0,001* Tendenziell bessere Ergebnisse unter Salinum® als unter MAS-84 Objektive Endpunkte: Signifikante Verbesserungen von Plaqueindex und Gingivablutungsindex in Salinum® Gruppe, nicht jedoch in MAS-84 Gruppe		COI: nicht angegeben.	DB: low AB: low RB: high	

Referenz	Studientyp	Patienten merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir kungen (NW)	Finanzie rung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Range 40–70 Gy						

Andersson (1995): Zusammenfassung: Trockener Mund ist eine häufige Nebenwirkung der Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich. In dieser Studie untersuchten die Forscher die Wirkung von zwei Speichelersatzstoffen - einer auf Basis von Leinsamenextrakt und einer pharmazeutischen Zubereitung. Beide Therapien verbesserten die Mundtrockenheit. Bei der Anwendung des Leinsamenextrakts berichteten eine größere Anzahl von Patienten über Verbesserungen bei Kau- und Schluckbeschwerden, Geschmacksstörungen und Sprachstörungen. Nur der Leinsamenextrakt verbesserte Gingivitis und Plaque. Die Zahl der Patienten in dieser Studie war sehr klein und die Qualität der Forschung minderwertig. Daher sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

2.5.2.14. Mariendistel

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Elyase (2017): Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial	RCT, Pilot doppelblind plazebo-kontrolliert	Gastrointestinale-CA N=61, ausgewertet n=40 Männl/Weibl Verum 11/9 Plazebo 13/7 Alter: Verum: 60,45 Plazebo: 62,3	2x täglich topisch aufgetragenes Silymarin-Gel 1% (standadisierte Herstellung, 80% active ingredient based on silymarin flavonolignans (including silybin, silychristin, silydianin, 2,3-dehydrosilybin, and 2,3dihydro-silychristin)	1.Auftreten Hand-Fuß Syndrom nach Woche 9, WHO Score 4 Grade 2.Transaminasen 3.Kreatinin 4.UE CTCAE	Hand-Fuß Syndrom nach Intervention: Verum vs Plazebo Score 2-5% vs 10%, score 3-0% vs 25%, score 4-5% vs 15% der Teilnehmer, p=0.04 60% der Verum Gruppe nach Woche 9 asympto-matisch vs 40% in Placebo Gruppe	Keine UE in Zusammen-hang mit Studienme-dikation festgestellt.	COI: none Öffentliche Förderung, Studienmedikament+ Plazebo von Hersteller-firma gestellt	Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT2016110730621N1) Registrierung nach Studienabschluss RoB: SB: high PB: high DB: unclear AB: high RB: low OB: high: Gründe: Baseline Tumorgrade unterschiedlich, zu Lasten Plazebogruppe	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
Ref.ID: 1225		Ein-: ab Chemotherapie XELOX-Schema Ausschluss: Leber-, Nierenversagen, Allergie, Infektion, Schmerzmittel Land: Iran	Plazebo 9 Wochen					Outcomes nur im Register definiert. Fallzahl willkürlich auf n=40 festgelegt, da Pilot. Eingeschlossen wurden dann n=61, nach n=21 drop-outs n=40 Studienteilnehmer. Studie als Pilot ausgewiesen, aber wie RCT berichtet	

Elyase (2017): 61 Patienten mit Krebs im Magen-Darmbereich, die eine Chemotherapie erhalten sollten, wurden per Zufallsgenerator in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe trug über 9 Wochen 2x am Tag 1%iges Marientdistel-Gel (aus standardisierter Herstellung), die andere ein Plazebo-Gel auf. Die TeilnehmerInnen, die das Mariendistel-Gel aufgetragen hatten litten bedeutsam seltener unter dem Hand-Fuß-Syndrom. 60% der Mariendistel-Gruppe und 40% der Plazebogruppe hatte nach 9 Wochen keine Symptome mehr. Nebenwirkungen wurden nicht in Zusammenhang mit dem Gel festgestellt. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Elyase (2016): Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial Ref.ID: 1224	RCT, Pilot doppelblind plazebo-kontrolliert	Kopf-Hals CA N=30 Männl/Weibl Verum 5/8 Plazebo 8/6 Alter: Verum: 60,3 Plazebo: 57,8 Ein-: Ab Tag 1 der Radiotherapie 50-70 Gy, mind. 50% der Mundhöhle.	Silymarin, oral 420mg/Tag (Tablette) (standardisierte Herstellung, 140mg active ingredient based on silymarin flavonolignans (including silybin, silychristin, silydianin, 2,3-dehydrosilybin, and 2,3-dihydrosilychristin) Plazebo	1.WHO Score, 4 Grade 2.NCI-CTCAE Scale (oral mucositis), 5 Grade 3. UE - CTCAE	1.Verumgruppe sign. niedriggradigere Mukositis 2.Verumgruppe sign. späterer Befall 3.Post Intervention NCI-CTCAE Grad 3-4: Verum vs Plazebo p<0.001	Keine UE in Zusammenhang mit Studienmedikation festgestellt	COI: none Öffentliche Förderung, Studienmedikament+ Plazebo von Herstellerfirma gestellt	Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT2015050622132N1) Registrierung während Durchführung RoB: SB: low PB: low DB: low AB: high RB: low OB: high	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse (Oxford)
		Ausschluss: Leber-, Nierenversagen, Allergie, Infektion, Schmerzmittel Land: Iran	6 Wochen, während Radiotherapie					Im Register n=80 Teilnehmer angegeben, tatsächliche sample size n=30 (mit Kalkulation). Baselineunterschiede Tumorlokalisation, zu Lasten Plazebogruppe. Nur im Register Outcomes definiert, die sich zudem vom Artikel unterscheiden. Zwei Primary Outcomes definiert, i.e. Signifikanz bei p<0.025, im Artikel falsch mit p<0.05. Pilot genannt, aber als RCT berichtet.	
Elyase (2016): 30 Patienten mit Kopf-Hals Tumoren nahmen entweder täglich Tabletten mit 420mg Mariendistel (aus standardisierter Herstellung) oder Plazebo Tabletten über 6 Wochen ein. Die Gruppe, die Mariendisteltabletten eingenommen hatten, hatten bedeutsam niedrig-gradigere Mukositis und späteren Befall als die Gruppe, die nur Plazebo erhalten hatte. Nebenwirkungen wurden nicht in Zusammenhang mit Mariendistel festgestellt. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Momeni (2015): Effect of silymarin in the prevention of cisplatin nephrotoxicity, a clinical trial study **Ref.ID: 1231**	RCT	Onkologische Patienten vor Cisplatinbehandlung N=60 Männl/Weibl Verum 6/24 TAU 11/19 Alter: Verum: 51,1	Silymarin, oral 280mg/Tag, 7 Tage vor Chemobeginn TAU	Renoprotektiver Effekt von Silymarin 1. BUN 2.Kreatinin 3. UE Am Tag der Cisplatin-Gabe, post 3, post 7 Tage (i.e. 14 Tage).	1.BUN Post 14 Tage Verum/TAU (mean±SD) 14±4.2/ 18±8.8, p= 0.027 2.Kreatinin Post 14 Tage, Verum/TAU (mean±SD) 0.80±0.19/1±0.26, p= 0.001	Wenige UEs, nicht weiter berichtet	COI: none. Öffentliche Förderung	RoB: SB: unclear PB: unclear DB: unclear AB: low RB: uncelar OB: unclear Wichtige Details nicht berichtet: Ranomisierung, Statistik, Fallzahl, Zielparameterdefinition	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		TAU: 51,1 Ein: Normaler Leberfunktion Ausschluss: Nephrotoxische Medikamente, Angiotensin, be-einträchtigte Herzfunktion Nierenversagen Land: Iran							
Momeni (2015): 60 Krebspatienten wurden zufällig in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe startete 7 Tage vor der ersten Chemotherapie (Cisplatin) mit 280 mg Mariendistel (Tabletten) , die andere Gruppe nahm keine zusätzlichen Medikamente. 14 Tage nach Therapieende waren die Nierenwerte (Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff) bedeutsam besser als in der Standardtherapie-Gruppe. Nebenwirkungen wurden nicht in Zusammenhang mit Mariendistel festgestellt. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Shahbazi (2015): Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial Ref.ID: 1232	RCT, Pilot doppelblind plazebo-kontrolliert	Onkologische Patienten 75% Krebs im oberen Gastrointestinal-trakt, 21% Ovarial CA, 4% Mesothe-liom. post Cisplatin-Zyklus, Prä-nächster Zyklus N=30 Weibl Verum 25% PLazebo 50%	Silymarin, oral 420mg/Tag, (standardisierte Herstellung, 140mg active ingredient based on silymarin flavonnolignans including silybin, silychristine, silydianin, 2,3-de-hydrosilybin, 2,3-dihidosilychristin) 1-2 Tage vor Chemobeginn, post 3x 21 Tage Cisplatin-Zyklen	1.NGAL/Cr 2. Kreatinin 3. GFR 4. FEMg 5. FENa 6. KCR 7. UE - CTCAE	1.– 6. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach Studienende	keine sign. Unterschied e zwischen den Gruppen, UEs wahrscheinli ch nicht auf Silymarin zurückzufü hren (Nausea, Erbrechen, Durchfall, Mukositis, Hautausschl	COI: none. Öffentliche Förderung	Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT201207013043N 6) RoB: SB: high PB: unclear DB: unclear AB: high RB: high OB: high Baseline: GFR in Verumgruppe sign. niedriger.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
		Alter: Verum: 55,9 PLazebo: 57 Ein: Karnofsky Index >70%, GFR >45ml /min Ausschluss: Infektion, Herzinsuffizienz, Leberschaden, Schilddrüsener-krankung, Nephrotoxische Medikamente Land: Iran	Plazebo			ag, Ver-schlechte-rung der Nierenwerte		Im Register n=58 Teilnehmer, Fallzahl-berechnung n=32. Im Register zwei Hauptzielparameter, im Artikel keine klare Definition. Viel mehr Parameter als im Register. Studie registriert für Oesophagus und Magen-CA	
Shahbazi (2015): 30 Patienten mit Krebs im Magen-Darmbereich wurden nach ihrem ersten Chemotherapie-Zyklus zufällig in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe erhielt jeden Tag 420g Mariendistel in Tablettenform (aus standardisierter Herstellung), die andere Gruppe erhielt ein Plazebo. Begonnen mit der Einnahme wurde 1-2 Tage vor Chemobeginn, geendet nach dem 3. Chemozyklus. Zum Ende der Beobachtung fanden sich für die erhobenen Nierenwerte keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Beim Vergleich von Nebenwirkungen und Unerwünschten Ereignissen, gab es zwischen den Gruppen keine Unterschiede, i.e. Sylimarin/Mariendistel hat zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen geführt. Die Studie ist nicht gut berichtet, so dass die Vermutung naheliegt, dass die Studie methodisch nicht gut durchgeführt worden ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.									
Becker-Schiebe (2011): Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radioderma-titis: Results of a	CT, nicht randomisiert	Mamma-CA, brusterhaltende OP N=101 Alter: Silymarin: 58 TAU: 61 Ein:	Silymarin, topisch 0,25% (standardisierte Herstellung), 2 Wochen vor Therapiebeginn	1.RTOG 2. VAS	mittlere Zeitdauer zum Auftreten einer Toxizität 45 Tage Silymarin-Gruppe vs. 29 Tage TAU Gruppe, p < 0,0001 Woche 5: G2-Toxizität bei 9.8% vs 52%;	Erhoben, keine UEs	Industriegeför dert	Kein RCT. Gut berichtet.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwir-kungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
prospective study in breast cancer patients Ref.ID: 1223		2 Wochen Prä-Strahlentherapie 50,4 Gy + Boost 9-16 Gy Ausschluss: Allergie, bereit Strahlentherapie erhalten Land: Deutschland	TAU, topisch (panthenolhaltig) nach Auftreten Hauttest±:1x/Woche, 4 Wochen post Therapie		G3-Toxizität 2% vs 28% 23,5% vs 2% keine Hautreaktion nach Therapieende				

Becker-Schiebe (2011): Dies ist eine Studie mit einer Kontrollgruppe, wobei die Gruppenzuordnung nicht zufällig erfolgt ist. 101 Brustkrebspatientinnen wurden 2 Wochen vor Beginn ihrer Bestrahlung alternierend entweder prophylaktisch mit Mariendistelcreme (0,25%ig, standardisiert hergestellt) behandelt oder erhielten eine panthenolhaltige Standardsalbe erst nach Auftreten einer Dermatitis. Beim Vergleich der mittleren Zeitdauer bis zum Auftreten einer Dermatitis lag diese in der Mariendistelgruppe bei 44 Tagen, in der Standardgruppe bei 29 Tagen. Auch die Schwere der Dermatitis war in der Mariendistelgruppe bedeutsam geringer als in der Standardgruppe. Es wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. Dies ist keine randomisierte Studie, sie ist zudem industriegefördert. Trotzdem liefert sie einige Daten zur Wirksamkeit von Mariendistelhaltiger Creme zur Verhinderung von Radiodermatitis.

2.5.2.15. Mistel

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Büssing (2012) Quality of Life and Related Dimensions in	SR und Meta-Analyse Suchzeitraum:	Kontrollierte Studien	Iscador Kontrolle: TAU, keine	QoL-associated outcome data ((Spitzer Index, KFS,	Alle Studien berichten positive Effekte nach Intervention mit Iscador.	Nicht berichtet	Hiscia-Verein f Krebsforschung, Schweiz	Primärstudien: Geringe Studienqualität: n=9 JADAD Score	1b AMSTAR 8

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Intervention/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Cancer Patients Treated with Mistletoe Extract (Iscador): A Meta- Analysis. *Evidence-based Complement Altern Med.* Ref.ID: 391 Borrelli 2005 Dold 1991 Grossarth-Maticek 2001, 2001, 2006, 2007, 2007, 2007, 2007, 2008, 2008, v. Hagens 2005 Kjaer 1988, 1989	Bis April 2008, update 2010 Datenbanken: PubMed/Medline, Excerpta Medica Database (EMBASE), CAMbase Gray Literature Einschluss-kriterien: kontrollierte klinische Studien zu QoL bei Krebs unter Iscador 13 Kontrollierte Studien: n=9 RCTs, n=4 kein RCT, n=1 historische Studie n=3 nicht in Analyse Probanden: n= 1877	Erwachsene mit Krebs: Mamma n=6, Corpus Uteri, Ovar, Zervix je n=2, Lunge, Melanom, Nieren, Multiple je n=1 Geschlecht: egal Länder: Deutschland, Italien, Dänemark	Behandlung, Placebo Keine Informationen über weitere Interventionen Verblindung wegen Hautreaktionen nicht erfolgreich	Selbstregulation EORTC-QLQ C30, BR23, VAS) Effektgrößen <0.5 kleine, >0.8 große Effekte	Asymmetrie: Größte Studie zeigt geringsten Effekt AC= 1.99, CI: 0.20-0.52, P<.0001 Moderater Gesamt-Behandlungseffekt: SMD= 0.56, CI: 0.41 - 0.71, P< .0001 Multivariate Meta-regression: Weder Tumorart noch Studien-design haben Einfluss auf die Ergebnisse. Die Mamma-CA Studien zeigen etwas Besseren, aber nicht sign. Effekt als der Rest randomisierte Studien unterscheiden sich nicht von nicht-randomisierten, die Matched-Pair Studien sind mit den restlichen Studien vergleichbar.		Primärstudien: k.A.	2, n=5 JADAD Score 1, n=1 ohne Heterogenität moderat: I2 = 42.1%, Potentielles Bias Risiko hoch: Studien z. T. aus den 70er Jahren: v.a. Selection Bias und Confoun-ding, keine Protokolle, statistische Hypothesen, Fallzahlberech-nungen. In Studien von Grossarth-Maticek evtl. Bevorzugung von Patienten mit besserer Prognose	

Büssing (2012): Ziel dieser Metaanalyse war es, die Wirksamkeit des fermentierten Pflanzenextrakts Iscador, der aus der europäischen Mistel mit weißen Beeren hergestellt wird, bei der Behandlung von Krebspatienten im Hinblick auf Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität (QoL) zu bestimmen. Mehrere Datenbanken wurden nach kontrollierten klinischen Studien zu Parametern im Zusammenhang mit der Lebensqualität durchsucht. Dreizehn prospektive und kontrollierte Studien berichteten von positiven Effekten zugunsten der Iscador-Anwendung. Eine Metaanalyse ergab einen signifikanten Gesamtbehandlungseffekt. Die methodische Qualität der Studien war jedoch schlecht. Resumé: Die analysierten Studien geben Hinweise darauf, dass die Behandlung mit Iscador kurzfristige positive Auswirkungen auf die mit der Lebensqualität verbundenen Dimensionen und die psychosomatische Selbstregulation haben könnte.

Freuding (2019):	SR	RCTs	Mistelextrakt allein oder	1.Überleben OS	1. Überleben OS	N=14 Stu-dien berichten UEs.	Original-studien:	Keine Komplett-Liste	1a AMSTAR 6

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Mistletoe in oncological treatment: a systematic review Part 1: survival and safety Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* Ref.ID: 1292, 1291 22 RCTs: Goebell (2002) Grossarth-Maticek and Ziegler (2006a, b) Grossarth-Maticek and Ziegler (2006a)	Suchzeitraum: 1995-Oktober 2017 Datenbanken: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PsycINFO, CINAHL and "Science Citation Index Expan-ded" (Web of Science) Einschluss-kriterien: RCTs, Erwachsene mit Krebs, Mitstel-behandlung allein oder als add-on zu Chemo-und/	Erwachsene mit Krebs (Colon n=2, Brust n=5, gynäkologische Entitäten n=5, Melanom n=2, Kopf-Hals n=2 diverse Entitäten n=3, je ein RCT: Gastrointestinal, Glioblastom, Blase, Pankreas, Lunge, Osteo-sarkom, Kopf-Hals, Geschlecht: egal Länder: Österreich, Deutschland,	Mistelextrakt + Chemo- oder Radiotherapie, Mistelextrakt Post-Peri-OP, Palliativ, Pleurodese In n=20 Studien Mistel als Add-On zu konventionelle r Therapie Mistelpräparat e: N=12 Studien Iscador N=2 Studien Eurixor N=2 Studien Viscum-Fraxini N=2 Studien Lektinol Je 1 Studie Madaus Viscum, Isorel, Helixor	2.Progressions-freies Über-leben 3. Tumor-progression 4. QoL 4. Toxizität 5.	Erhoben in n=14 Studien, davon Mistel vs Kontrolle sign. überlegen in n=5. Mamma: Median Difference 2.5 CI (0.83-4.50) (Grossarth 2006b), Gliom Stage III-IV: p = 0.035 (Lenartz 2000), Colon: p < 0.05 (Cazacu 2003), Uterus ohne Metastasen: p = 0.005 (Grossarth 2008), Ovar mit/ohne Metas-tasen: p = 0.012/p = 0.001 (Grossarth 2007c), Pankreas: HR 0.49, CI 0.36–0.65, p< 0.0001(Tröger 2013) 2. Progression DFS/PFS Erhoben angeblich in n=8 Studien: Positiver Effekt in 3 Studien (Longhi 2014, Grossarth 2006a und 2007a), Eine Studie zu DSS ohne Effekt (Steuer-Vogt 2001 4. Tumor Response in einer Studie ohne Effekt	In n=5 Studien-abbrüche wegen UEs durch Mistel. Hautreaktione n: Injektionsstelle n=9 Studien mit Grad 1-2 Hautreaktione n allgm. (Pruritus, Urticaria) n=6 Studien. Fieber: n=4. Weitere UEs: Kopf-schmerz, Schüttel-frost, Allergische Reaktionen, Brust- Muskel-Schmerz. Schwere UEs: n=27 Ereignisse, davon n=3 der Mistel	N=13 Pharma-unter-stützt, n=5 k.A. n=6 keine Finanzierung Meta-Analyse: Aus Fördermitteln der Deutschen Krebshilfe für die S3 Leitlinie Kompl. medizin in der Behandlung von onkol. Patienten. Deutsche Krebsgesellschaft	der ausgeschlossenen Studien, daher Ausschlüsse nicht nachvollziehbar. Warum Such-zeitraum ab 1995 unklar. Cochrane RoB Tool nicht nach Cochrane Maß-gaben erstellt, so dass Studienqualität nicht korrekt abgebildet. Statt n=2 sind n=6 Studien von guter Berichtsqualität (Kim 2012, Kleeberg 2004, Longhi 2014, Semiglasov 2004, 2006, Steuer-Vogt	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Semiglasov (2004, 2006) Troger (2009, 2016, 2012, 2014b) Cazacu (2003) Heiny and Albrecht (1997) Lenartz (2000, 1996) Steuer-Vogt (2001, 2006) Bar Sela 2013 Grossarth-Maticek and Ziegler (2007a) Kleeberg (2004) Longhi (2014) Kim (2012) Troger (2013, 2014a) Grossarth-Maticek and	oder Radiotherapie Anzahl RCTs: 28 Anzahl Patienten: 2639	Bulgarien, Italien, Rumänien, Russland, Ukraine, Serbien, China, Ägypten, Korea, Israel, Frankreich, Belgien, Tschechien, Estland, Spanien, Griechenland, Polen	Kontrollgruppen: TAU, Keine Behandlung, Plazebo, andere Arzneien Dauer der Inter-ventionen: 2 Monate - 3 Jahre		(Heiny und Albrecht, 1997) 3. Lebensqualität In n= 17 Studien untersucht. Instrumente: EORTC-QLQ 30, EORTC-QLQ-LC 13, EORTC-QLQ-STO 22, Spitzer Score, FACT-G, GLQ-5, Selbstregulations-fragebogen In n=15 Studien zeigte sich in einigen Gesamt-scores und diversen Sub-Skalen (u.a. körperliche, emotionale, funktionale Rolle, Schmerz, Appetit, Nausea, Schlaf, Fatigue, Dyspnoe, Diarrhö) eine sign. Überlegenheit von Mistel vs Kontrolle, jedoch nicht konsistent durch alle Studien *Mamma* *Selbstregulation: p = 0.034 (Grossarth 2006a),* *GLQ-8: SD sign. kein p-Wert (Semiglasov 2004)*	zugeordnet: k. A.		2001/6, Tröger 2014 Hoher RoB in n=12 Studien Schlussfolgerung des Review bezügl. QoL ist nicht durch die Studien belegt.	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Ziegler (2007b) Grossarth-Maticek and Ziegler (2008) Grossarth-Maticek and Ziegler (2007c) El-Kolaly (2016) Gaafar (2014) Piao (2004)					*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 (Semiglasov 2006)* *Spitzer: p = 0.0035 (Semiglasov 2004)* *FACT-G: post 15 Wochen: total, physical, emotional, functional je p < 0.0001, 2 Monate post Chemo: physical, emotional, functional je p < 0.0001(Semiglasov 2006)* *EORTC QLQ-C30 a. Funktionsfähigkeit, Subskalen außer cognitive je p < 0.0001: role: MC 14.09, CI 9.02-19.16; emotional: MC 6.35, CI 2.15-10.54, social: MC 7.74 CI 3.37- 12.12, physical: MC 3.56 CI 0.61-6.51, b. Symptome, Subskalen außer constipation je p <*				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					0.015: pain: MC −12.47, CI− 16.85- − 8.08 appetite loss: MC− 6.64, CI − 12.28- − 1.01, diarrhea: MC− 6.11, CI− 9.47- − 2.75, insomnia: MC− 8.25, CI− 13.42- − 3.09, nausea/vomiting: MC− 7.58, CI 12.25- − 2.91, fatigue: MC− 4.92, CI− 8.78- − 1.05, dyspnea: MC− 3.70, CI − 6.79- − 0.60, financial problems: MC− 8.94, CI− 14.21- − 3.67 (Tröger 2009/12 Iscador) *a. Funktionsfähigkeit, Subskalen: außer physical je p < 0.05 role: GD 10.5 (EF 0.6), emotional: GD 6.9 (EF 0.5), social: GD 6.2 (EF 0.4), cognitive: GD 4.8 (EF 0.3)* *b. Symptome, Subskalen: Außer fatigue, dyspnoe, financial problems je p < 0.05. pain: GD− 10.81 (EF− 0.66), appetite loss: GD− 8.3 (EF− 0.41),*				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					diarrhea: GD− 7.05 (EF− 0.56), insomnia: GD− 6.01 (EF− 0.34), nausea/vomiting: GD− 5.77 (EF− 0.35), constipation: GD− 4.03 (EF− 0.22). *(Tröger 14b/16, Helixor)* *<u>Kolon</u>: FACT-V ab Woche 12-42: p=0,0001 (Heiny 1997)* *<u>Gliom</u>:* *Spitzer: kein p-Wert (Lenartz 1996)* *<u>Lunge</u>:* *EORTC QLQ-LC13* *Periphere Neuropathie p=0.03 (Bar-Sela 2013)* *<u>Melanom</u>:* *Selbstregulation:* Median Difference 0.55, CI 0.15–0.85, p = 0.048 (*Grossarth 2007a)* *<u>Osteosarkom</u>:* *EORTC QLQ-30* *Nicht RCT-konform: nur Innergruppenvergleic.* *Sign. Verbesserung nach Mistel in der Globalen Skala und in Subskalen*				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					(a. Funktionsfähigkeit: physisch, emotional, sozial und b. Symptome: Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, finanziell) (Longhi 2014) *<u>Magen</u>:* *EORTC QLQ-30 Globale Skala: p=0,0098 (Kim 2012)* *<u>Cervix</u>:* *Selbstregulation: Median Difference 0.70, CI 0.15–1.05, p = 0.014 (Grossarth 2007b)* *<u>Ovar</u>:* *Selbstregulation: Median Difference 0.58, CI 0.30-0.90], p = 0.0002 (Grossarth 2007c)* *<u>Uterus</u>:* *Selbstregulation: Median Difference 0.40, CI 0.15-0.70], p = 0.0012 (Grossarth 2008)* *<u>Pankreas</u>:* *EORTC QLQ-30:* *Globale Skala GD 26.1, CI 22.7-29.6, p < 0.001, a. Funktionsfähigkeit, alle Subskalen: je p < 0.05.*				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					role: GD 17.8, CI 11.9-23.6, emotional: GD 19.5, CI 13.6 -25.4, social: GD 11.4, CI 4.72-18.16, cognitive: GD 18.7, CI 11.8-25.6, physical: GD 22.3, CI 17.6; 27.1. *b. Symptome, Subskalen außer Obstipation, finanzielle Probleme je p < 0.05. pain: GD − 23.0, CI − 29.0- − 17.0, appetite loss: GD− 43.9 CI − 51.0- − 36;7, diarrhea: GD− 4.5, CI − 7.3- − 1.7, insomnia: GD− 37.2, CI− 45.8- − 28.6, nausea/ vomitting: GD− 10.9, CI− 16.0- − 5.9, fatigue: GD− 30.6, CI− 36.1- − 25.0, dyspnoea: GD− 3.70, CI− 6.79- − 0.60 (Tröger 2014)* *mixed:* *FLIC: p=0,0141* *KPI: p=0,002* *(Piao 2004)* 4. Toxizität In n=7 Studien berichtet, davon war Mistel in n=4				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					den Kontrollen in einigen Symptomen sign. überlegen. Lunge: Periphere Neuropathie p=0,03, Dosisreduktion der Chemo p=0,005 (Bar-Sela 2013) Kolon: Mukositis p=0,03 (Heiny 1998) Verdauungsprobleme bei 4 Patienten der Kontrolle und 0 der Mistelgruppe (Cazacu 2003) Mixed: TCM-Neben-wirkungsindex Verbesserung durch Mistel vs Kontrolle: p=0,0007 (Piao 2004) 5. Pleuraerguss/ Pleurodese N=2 Studien, davon in n=1 erfolgreiche Pleuro-dese in Mistelgruppe sign. höher p= 0,021 (El-Kolaly 2016)				

Freuding et al. (2019): In einer systematischen Literaturrecherche wurden 6 Datenbanken durchsucht. Die Suchstrategie identifizierte 3647 Treffer und 28 Veröffentlichungen mit 2639 Patienten. Mistel wurde bei Blasenkrebs, Brustkrebs, anderen gynäkologischen Krebsarten (Gebärmutterhalskrebs, Corpus uteri-Krebs und Eierstockkrebs), Darmkrebs, Magenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Gliom, Kopf- und Halskrebs, Lungenkrebs, Melanom und Osteosarkom eingesetzt. In fast allen Studien wurde einer konventionellen Therapie Mistel zugesetzt. Patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das progressions- oder krankheitsfreie Überleben oder die Tumorantwort. Die meisten Studien zeigten keine Auswirkung der Mistel auf das Überleben. Den Einfluss von Mistel auf die Lebensqualität untersuchten 17 Studien. Die Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass die Einnahme von Mistel keinen zusätzlichen Nutzen – bezüglich Überleben oder Lebensqualität – hat.

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Horneber, (2008), Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Ref.ID: 378 Auerbach (2005); Borelli (1999; Cazacu (2003) Dold (1991); Douwes (1986); Goebell (2002) Grossarth (2001a) Grossarth (2001b) Heiny (1991) Heiny (1997); Kleeberg (2004);	System. Review kA-2008 CENTRAL EMBASE (1980 to 2007) MEDLINE AMED BIOETHICSLINE BIOSIS CancerLit CATLINE CISCOM Cochrane Complementary Medicine Field Registry of randomized clinical trials and controlled clinical trials HEALTHSTAR INT. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SOMED Handsuche Einschluss: RCTs Erwachsene	100% RCTs Karzinom gastrointestinaler Trakt (4 St.) Mammakarzinom (St.8) Glioblastom (St.1) Bronchialkarzinom (2St.) Harnblasenkarzinom (1 St.) Kopf-Hals-Karzinom (1 St.) Melanom (1 St.) Nierenzellkarzinom (1) Verschiedene (3 St.) Mistel als Adjuvante Behandlung (7 St.) Palliative Behandlung (7 St.)	Dosierung und Präperate Konstant: Eurixor®(6 St.) Lektinol® (3 St.) Sonstiges (1 St.) Steigend: Helixor® (4 St.) Iscador® (6 St.) Isorel® (1 St.) Applikationsformen: Subkutan (17 St.) Intravenös (1 St.) Intravenös+ subkutan (1 St.) kA (2 St.) Arten der Kontrollgruppen: Mistel als einzige Behandlung keine Behandlung	1.Überleben (OS, DFS, Disease specific survival) 2. Tumor Response 3.QoL, psychologische Endpunkte, Symptomskalen und Performance Index und Toxizität CTX	Zu 1.: 13 Studien OS: Mistelgruppe > Kontrollgruppe: 6 Studien (Mammakarzinom: Grossarth, 2001b; kolorektales Karzinom: Cazacu, 2003, Douwes 1986a, Malignes Gliom: Lenartz, 2000; Magenkarzinom: Salzer, 1983; verschiedenen Krebsarten: Grossarth, 2001a) Kein Effekt: 5 Studien (Bronchialkarzinom: Dold 1991; kolorektales Karzinom: Heiny, 1997, Kopf-Hals-Karzinom: Salzer 1991, Melanom: Kleeberg, 2004; Nierenzellkarzinom: Luemmen 2001), davon methodisch gute Qualität: n = 2 (Dold, 1991; Kleeberg, 2004) DFS:	Untersuchung von NW: 12 Studien (Auerbach 2005; Dold 1991; Goebell 2002; Heiny 1991; Heiny 1997; Kleeberg 2004; Luemmen 2001; Piao 2004; Schwiersch 1999; Semiglasov 2004; Semiglasov 2006; Steuer-Vogt 2001) Keine mistelbed. Nebenwirkungen: 1 Studie (Goebell 2002) Lokale (u.a. Rubor, Prurigo, Induration) oder	SR Finanziell unterstützt von Deutscher Krebshilfe und Danish Cancer Society Einzelstudien: Keine Info zu CoIs (11 St.; Borrelli 1999, Douwes 1986a, Heiny 1991, Heiny 1997, Lenartz 2000, Luemmen 2001, Schwiersch 1999. Dold 1991, Goebell 2002,	SR PRO System. Suche in vielen Datenbanken + Handsuche Mehrdim. Beurteilung der method. Qualität mit etablierten stand. Instrumenten Gute Berichtqualität CONTRA Große Heterogenität in den RCTs Keine Berücksichtigung, dass Ergebniss von Studien, die von den gleichen Autoren veröffentlicht wurden, nicht	1a-

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Lange (1993); Lenartz (2000); Luemmen (2001); Piao (2004); Salzer (1983); Salzer (1991); Schwiersch (1999); Semiglasow (2004); Semiglasow (2006); Steuer-Vogt (2001);	Alle Krebsarten und -stadien Alle Mistelinterventionen Alle Kontrollgruppen Endpunkte: OS, Tumorremission, QoL, NW Ausschluss: Nur physiologische Messungen als Endpunkt Studienanzahl: 21 Anzahl Pat. insgesamt: *N* = 3484 *(Median: 107, Mittelwert = 166, Range 22-408)*	Beides (7 St.) Geschlecht: kA Alter: kA Durchführungsländer Österreich, Bulgarien, China, Deutschland, Italien, Rumänien, Russland, Ukraine	oder Placebo (6 St.) andere immunmodulatorisch Präperate und Placebo (1 St.) CTX oder keine Behandlung (1 St.) Chemoimmuntherapie (1 St.) Mistel + CTX/RTX keine zusätzliche Behandlung oder Placebo (5 St.) andere Medikamente und Placebo (1 St.) andere Medikamente (1 St.) unklare Behandlung in Kontrollgruppe (2 St.)		Kein Effekt: 5 Studien (Kopf-Hals-Karzinom: Steuer-Vogt, 2001; Malignes Gliom: Lenartz 2000; Melanom: Kleeberg 2004; Harnblasenkarzinom: Goebell, 2002), kolorektales Karzinom: Heiny und Albrecht 1997, davon methodisch gute Qualität: 3 Studien (Goebell, 2002; Kleeberg, 2004 ; Steuer-Vogt, 2001) Disease specific survival: Kein Effekt: 1 Studie (Kopf-Hals-Karzinom: Steuer-Vogt, 2001) Anzahl Rezidiv nach 18 Monaten Kein Effekt: 1 Studie (Harnblasenkarzinom: Goebell, 2002) Zu 2.: 7 Studien Mistelgruppe positivere Entwicklung: 2 Studien (Mammakarzinom: Borelli	systemische Reaktionen (u.a. Fieber und grippeähnl. Symptome): 11 Studien (Auerbach 2005; Dold 1991; Heiny 1991; Heiny 1997; Kleeberg 2004; Luemmen 2001; Piao 2004; Schwiersch 1999; Semiglasov 2004; Semiglasov 2006; Steuer-Vogt 2001). Anzahl Pat, die wegen NW Studienabbruch: 5 (Kleeberg 2004, 1 (Semiglasov 2006), 43	Grossarth 2001a, Grossarth 2001b) Durch öffentliche n Geldern finanziert (Kleeberg 2004, Salzer 1983, Salzer 1991, Steuer-Vogt 2001) Durch öffentl. Geldern und Novipharm GmbH, Pörtschach, Austria) finanziert (Cazacu 2003) Durch MADAUS AG, Köln finanziert	unabhängig sind Einzelstudien: Auerbach 2005, Borelli 1999, Mgl. Selektionsbias, Patienten/Beobachterbias, Schlechte Berichtqualität Cazacu 2003: Mgl. Selektionsbias, Schlechte Berichtqualität Dold 1991: Mgl. Attritionbias, Performance Bias (unklare Begleittherapie), Patienten/ Beobachterbias Douwes 1986a: Mgl. Selektionsbias, Patienten/ Beobachterbias	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					1999, Verschiedene: Lange 1993) Kein Effekt: 5 Studien (Bronchialkarzinom: Dold 1991; Kolorektales Karzinom: Douwes 1986a, Heiny 1997; Nierenzellkarzinom: Luemmen 2001; Verschiedene: Piao 2004), davon methodisch gute Qualität: 1 Studie (Dold 1991) Zu 3.: 16 Studien QoL und psychologische Endpunkte Mistelgruppe > Kontrollgruppe: 11 Studien (Bronchialkarzinom: Dold 1991, Gliom: Lenartz 2000, Mammakarzinom: Borelli 1999, Heiny 1991, Schwiersch 1999, Semiglasov 2004, 2006; Kolorektales Karzinom: Heiny 1997; Verschiedene: Grossarth 2001a, Lange 1993, Piao 2004)	(Steuer-Vogt, 2001) Ansonsten: Piao (2004): 1 Pat. Angioedema und Urticaria (Erholung zwei Tage nach Unterbrechung der Studienmedikation) Semiglasov 2004: Lokale Hautreaktionen je Dosis: niedrige Dosis: 9%; mittlere Dosis:18%; hohe Dosis: 32%	(2 St.; Semiglasov 2004, 2006) Präparate bereitgestellt durch Dr. med. Tibor Hajto, Abt. Naturheilkunde, Universität Zürich (Borrelli 1999) Präparate bereitgestellt von Biosyn Arzneimittel GmbH, Fellbach (Steuer-Vogt 2001) Mind. ein Autor bei Pharmafirma angestellt	, Schlechte Berichtqualität Goebbel 2002: Mgl. Patienten/ Beobachterbias Grossarth 2001a: Mgl. Performance Bias (unklare Begleittherapie, Rekrutierungsperiode > 9Jahre) Grossarth 2001b: sign. stat. Aanalysen basieren auf Mittelwert-Überlebenszeit, keine Unterschiede in Median-Überlebenszeit in Grafiken Heiny 1991: Mgl. Selektionsbias, Patienten/ Beobachterbias	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					Kein Effekt: 3 Studien (Mammakarzinom: Auerbach 2005, Grossarth 2001b; Kopf- und Hals-Karzinom: Steuer-Vogt 2001) Toxizität CTX Mammakarzinom: Auerbach 2005: keine Leukopenie in Mistelgruppe Semiglasov 2004: 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) Kolorektales Karzinom: Cazacu 2003: NW bez. gastrointestinaler Trakt/Knochenmark (Kontrollgruppe: n = 4, Mistelgruppe: n = 0)		(6 St.; (Auerbach 2005; Cazacu 2003; Grossarth 2001a; Grossarth 2001b; Semiglasov 2004; Semiglasov 2006)	, Attrition-Bias, stat. Daten nur in Grafiken ohne CI, Schlechte Berichtqualität Heiny 1997: Mgl. Selektionsbias, Patienten/ Beobachterbias, Attrition-Bias, Statistik: falsche p-Wert-Berechnung bez. Mukositis-Reduktion, Schlechte Berichtqualität Kleeberg 2004: Keine Power-Analyse für Mistelgruppe, Mgl. Selektionsbias, Mögl. Verunreinigung der Ergebnisse (keine Berücksichtigung von	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					Douwes 1986a: inkonsistenter Bericht von NW, keine Tabellen Heiny 1997: Geringere Rate Grad 3 Mukositis in Mistelgruppe, sonst kein Unterschied, außer bei Leukopenie (Mistel: 32.1% vs. Kontrolle: 38.7%) Verschiedene: Lange 1993: sign. Unterschied bez. Übelkeit und Schmerzen, höhere Leukozyten-Regeneration in Mistelgruppe Schlussfolgerung der Autoren: *The evidence from RCTs to support the view that the application of mistletoe extracts has impact on survival or leads to an improved ability to fight cancer or to withstand anticancer treatments is weak. Nevertheless, there is some evidence that mistletoe extracts may offer benefits on*			Misteltherapie in der Kontrollgruppe); bisschen mehr Männer, nicht limbische Lokalisation des Primärmelanoms, weniger initiales Stadium III in Mistelgruppe Lange 1993 Mgl. Patient-/ Beobachter-Bias Lenartz 2000 Mgl. Selektionsbias, Attritionsbias (keine Beschreibung dropouts), Patient-/ Beobachter-Bias Statistik: Anzahl Personen in	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					measures of QOL during chemotherapy for breast cancer, but these results need replication. Overall, more high quality, independent clinical research is needed to truly assess the safety and effectiveness of mistletoe extracts. Patients receiving mistletoe therapy should be encouraged to take part in future trails.			Subgruppen unklar Schlechte Berichtqualität Luemmen 2001 Nur 3 Abstract-Publikationen; Mgl. Selektionsbias, Beobachterbias Piao 2004 Mgl. Selektionsbias, Patient-/ Beobachter-Bias, schlechte Berichtqualität Salzer 1983 Mgl. Selektionsbias, Attritionsbias (13 Pat. bekommen keine Behandlung), Statistik: OS Daten nur in Subgruppen analysiert Salzer 1991	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
								Mgl. Selektionsbias, Statistik: keine Stratifizierung, aber Subgruppenanalyse Schwiersch 1999 Nur Submission-Manuskript, mgl. Performance-Bias (keine Kontrolle Rehabilitationsinterventionen) Semiglasov 2004 Mgl. Selektionsbias (QoL-Unterschiede), Mgl. Patient-/ Beobachter-Bias (teilweise keine Verblindung mehr durch	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
								lokale Reaktionen) Semiglasov 2006 Mgl. Selektionsbias (QoL-Unterschiede), Mgl. Patient-/ Beobachter-Bias (teilweise keine Verblindung mehr durch lokale Reaktionen) Steuer-Vogt 2001 Mgl. Performance-Bias, Mögl. Verunreinigung der Ergebnisse (in Kontrollgruppe keine ML-1 Antikörper gemessen), Patient-/ Beobachter-Bias	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Horneber (2008): In diesem systematischen Review wurden insgesamt 21 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, die zusammen insgesamt 3484 Patienten untersuchten. Die Studien wiesen eine hohe Variabilität unter anderen bezüglich der Stichprobengröße, der untersuchten Krebsart, der Art der Misteltherapie und der zusätzlichen schulmedizinischen Behandlung auf. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Misteltherapie hinsichtlich Überlebensparameter, hinsichtlich der Mistelwirkung direkt auf den Tumor und hinsichtlich der Verbesserung von Lebensqualität, anderer psychologischer Variablen und der Verringerung Chemotherapie bedingter Nebenwirkungen. 6 Studien fanden in der Mistelgruppe eine Verlängerung der allgemeinen Lebensdauer im Vergleich zu 5 Studien, in denen kein Effekt auftauchte. Von methodisch guter Qualität waren nur zwei Studien von diesen, die keinen Effekt fanden. In keiner Studie konnte gezeigt werden, dass Mistel das krankheitsfreie Intervall z.B. nach einer Operation verlängerte. Während in zwei Studien Patienten in der Mistelgruppe häufiger eine teilweise oder komplette Tumorrückentwicklung aufwiesen, fanden sich in fünf Studien keine Unterschiede. Die Mehrheit der Studien zur Lebensqualität und psychologischen Variablen sprachen für einen positiven Effekt von Mistel (11 Studien). In drei Studien unterschieden sich jeweils Mistel- und Kontrollgruppe nicht. In den meisten Studien, die Nebenwirkungen der Chemotherapie untersuchten, zeigten sich nur wenige Unterschiede zwischen Gruppen mit und ohne Misteltherapien. Über alle Studien hinweg wurden meist nur lokale Hautreaktionen als direkte Nebenwirkung der Misteltherapie berichtet. Vorteil dieses umfassenden systematischen Reviews ist, dass es einen guten Überblick über alle bis zu diesem Zeitpunkt erschienenen randomisiert kontrollierten Studien und deren Ergebnissen liefert. Wegen der großen Variabilität und der oftmals schlechten methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien müssen jedoch die Ergebnisse mit großer Vorsicht interpretiert werden. In fast allen eingeschlossenen Studien gab es ein erhöhtes Risiko, dass die Ergebnisse verzerrt sind. Aus diesem Grund kann man aufgrund dieser Arbeit noch keine endgültigen Aussagen zur Wirksamkeit von Misteltherapie treffen.									
Kienle (2009). Viscum album L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *Journal of Experimental & Clinical*	SR Suchzeitraum: -Dezember 2008 Datenbanken: Medline, AMED, BIOSIS, CAM-base, Cochrane Library, Embase, NHS Economic Evaluation Data-base,	Kontrollierte Studien Erwachsene Frauen: Mamma CA (n=20), Uterus (n=4), Ovar (n=6), Zervix (n=4), Genital (n=1) Länder: k. A.	Mistelextrakt allein oder + Chemo- und/ oder Radio-Therapie, Hormontherapie Subkutan, nur in 3 Studien IV Kontrolle: TAU Extrakt:	1. Überleben 2. Tumorresponse/ Pleurodese 3. Rezidiv 4. QoL 5.Nebenwirkungen	1. Überleben Mamma-CA: n=4 RCTs: davon n=2 sign. längeres Überleben mit Mistel (Grossarth 2001b, Gutsch 1988). p=0,04, bzw. 0,02 Zervix CA: n=1 RCT n.s. Uterus (ohne Metastasen) CA: n=2 RCTs: n=1 sign. längeres Überleben im Stadium IA-C. p= 0.014, HR 0.36 CI 0.16 -0.82 (Grossarth 2008a) Ovar: n=2 RCTs, davon n=1 sign. längeres Überleben (Grossarth	Keine Informationen zu Neben- oder Wechselwirkungen	Finanzierung durch Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr, Software AG	z.T. sehr kleine Stichproben ohne Fallzahl-berechnung	1a AMSTAR 7

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Cancer Research. Ref.ID: 393 Tröger (2009) Büssing (2008) Grossarth 2008 a, b Grossarth 2007 a,b c Grossarth 2006a Grossarth 2001 a,b Semiglasov (2006) (2004) Auerbach (2005) Piao (2004) Borrelli (2001) Kim (1999) Heiny (1991) Gutsch (1988) Lange (1985)	NLM Gateway, Gray Literature Einschluss-kriterien: Studien, Kohorten zu Mistelextrakt bei Gynäkol. Krebsarten, klinisch relevante Outcomes RCT: n=19 nicht-RCT n=16 Anzahl der Patienten: RCTs n=2420 Nicht-RCTs n=6399		Studien mit standardisiertem Lektingehalt oder standardis. Produktionsprozess		2007c [mit Metastasen]). p=0,03, HR 0,33 CI 0,12-0,92. 2. Remission N=3 RCTs Pleuraerguss: N=1 RCT (Kim 1999): sign. Überlegenheit über Kontrolle p<0,05 3. Rezidivfreies Zeit-intervall: n=1 RCT Mamma: Zeit bis Lymph-knotenbefall, Mistel sign. der Kontrolle überlegen: p=0,004, HR 0,44 CI 0,11-0,67. Zeitspanne über alle Ereignisse, Mistel sign überlegen: p=0,012, HR 0,65 CI 0,47-0,91 (Grossarth 2006a) 4. Lebensqualität n=15 RCTs. Diverse Erhebungsmethoden: Selbstregulationsfrage-bögen, EORTC QLQ-C30, FACT-G, GLQ-8, KPS, Spitzer Score.				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					Mamma: Mistel der Kontrolle sign. überlegen n=7 (Tröger 2009, Semiglasov 2006, 2004, Borrelli 2001, Heiny 1991, Grossarth 2001b, Piao 2004) Gesamtscores und Subskalen jeweils p<0,05 Ovar n=2 RCTs, n=1 Mistel sign. überlegen (Grossarth 2007a): p=0,0002, MD 0,58, CI 0,3-0,9. Zervix, Uterus: je n=1 RCT (Grossarth 2007c, 2008a) Mistel der Kontrolle jeweils sign. überlegen. Zervix: p=0,014, MD 0,7, CI 0,15-1,05. Uterus: p=0,0012; MD 0,4, CI 0,15-0,7 5. Nebenwirkungen n=8 RCTs, diverse Laborparameter, Übelkeit, Erbrechen, Depression u.a. n=6 RCTs Mamma:				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					n= 1, fortgeschrittenes Stadium, bzgl. Leuko-penie Mistel der Kontrolle sign. überlegen. p≤0,001 (Heiny 1991) N=2 RCTs Mixed: n=1 Mistel bzgl. Übelkeit/ Erbrechen/ Leukopenie den Kontrollen sign. überlegen (Lange 1985) p= 0,005/0,08/0,003				

Kienle (2009): Eine systematische Überprüfung zur Bewertung klinischer Studien und präklinischer Forschung zur therapeutischen Wirksamkeit und biologischen Wirkung von Mistel(extrakt) auf gynäkologische Krebsarten und Brustkrebs. Nach einer systematischen Suche in Datenbanken wurden 19 randomisierte (RCT), 16 nicht randomisierte (nicht RCT) kontrollierte Studien und 11 Kohortenstudien identifiziert, in denen die Mistel-Behandlung von Brust- oder gynäkologischem Krebs untersucht wurde. Sie umfassten 2420, 6399 bzw. 1130 Patienten. 8 RCTs und 8 Nicht-RCTs wurden in dieselbe große epidemiologische Kohortenstudie eingebettet. 9 RCTs und 13 Nicht-RCTs bewerteten das Überleben; 12 berichteten von einem statistisch signifikanten Nutzen, die anderen entweder von einem Trend oder von keinem Unterschied. 3 RCTs und 6 Nicht-RCTs bewerteten das Tumorverhalten (Remission oder Zeit bis zum Rückfall); 3 berichteten über einen statistisch signifikanten Nutzen, die anderen entweder über einen Trend, keinen Unterschied oder gemischte Ergebnisse. Die Lebensqualität (QoL) und die Verträglichkeit von Chemotherapie, Strahlentherapie oder Operation wurden in 15 RCTs und 9 Nicht-RCTs bewertet. 21 berichteten über ein statistisch signifikantes positives Ergebnis, die anderen entweder über einen Trend, keinen Unterschied oder gemischte Ergebnisse. Die methodische Qualität der Studien unterschied sich erheblich. Einige hatten große Einschränkungen, insbesondere die RCTs, dieÜberleben und das Tumorverhalten untersuchten, hatten sehr kleine Stichprobengrößen. Einige neuere Studien, insbesondere zur Lebensqualität, wurden jedoch recht gut durchgeführt. Einarmige Kohortenstudien untersuchten das Tumorverhalten, die Lebensqualität, die Pharmakokinetik und die Sicherheit von Mistel. Eine Tumorremission wurde nach hoher Dosierung und lokaler Anwendung beobachtet. Die Mistel-Anwendung wurde meist gut vertragen. 34 Tierversuche untersuchten Mistel und isolierte oder rekombinante Verbindungen in verschiedenen Brust- und gynäkologischen Krebsmodellen bei Mäusen und Ratten. Mistel zeigte eine Erhöhung des Überlebens und der Tumorremission, insbesondere bei Mäusen, während die Anwendung bei Ratten sowie die Anwendung von Mistel-Verbindungen gemischte Ergebnisse zeigten. Mistel und Mistelverbindungen starke zytotoxische Wirkungen auf Krebszellen.

Kienle (2010) Influence of Viscum	SR Suchzeitraum: Keine Angabe	Kontrollierte Studien	Mistelextrakt allein oder Mistelextrakt + TAU	1.Lebensqualität bzw. Symptomkontrolle	1.Lebensqualität/ Symptomkontrolle	N=1 Urtikaria, n=1 „allgemeine Reaktion“,	Finanzierung des Reviews durch	RoB Bewertung ausführlich, aber nicht mit den üblichen	1a AMSTAR 7

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
album L (European Mistletoe) Extracts on Quality of Life in Cancer Patients: A Systematic Review of Controlled Clinical Studies. *Integrative Cancer Therapies.* Ref.ID: 397 RCTs: Mistel + Chemo Eisenbraun 2009 Longhi 2009 Tröger 2009 Büssing 2008 Semiglasov 2006 Piao 2004 Semiglasov 2004 Cazacu 2003	Datenbanken: Medline, AMED, BIOSIS, CAM-base, Cochrane Library, Embase, NHS Economic Evaluation Database, NLM Gateway, Gray Literature Einschluss-kriterien: kontrollierte klinische Studien zu QoL bei Krebs unter Mistelextrakt RCT: n=26 Matched-Pairs: n=4 Kontrolliert: n=1 Retrolektiv: n=5	Studien mit Erwachsenen: Mamma (15) Ovarial (4), Cervix uteri (2), Corpus uteri (2), Gastro (3), Pankreas (1), Lunge (3), Kopf-Hals (2), Melanom (2), Gliom (1), Osteosarkom (1), mixed (1), malign. Pleura-erguss (1) Geschlecht: egal Länder: Deutschland, Italien, Russland, Bulgarien, Ukraine, China	Extrakt: Studien mit standardisiertem Lektingehalt Studien mit standardis. Produktionsprozess Therapiedauer: ≤ 3 Monate in 8 Studien, 4-12 Monate in 18 Studien, > 12 Monate in 2 Studien, nicht berichtet in 8 Studien Kontrollgruppen: Placebo, jedwede tumor-spezifische Behandlung Verabreichung: Subkutan, in 2 Studien IV	QoL als primärer Endpunkt in n=14 Studien Weitere Ziel-parameter: Überleben, Tumorver-halten	N=22 RCTs zeigen Benefit durch Mistel-behandlung, kein RCT zeigt Nachteile Mistel +Chemo n= 9 RCTs + Mistel vs Chemo n=2 RCTs; n=5 RCTs nutzen EORTC-QLQ-C30. In n=2 sign. Verbesserung (p<0,05) mit Mistel: Summen-score (Magen CA, Eisenbraun 2009), Subskalen: Fatigue, Schmerz, Durchfall, Schlaf, Übelkeit/ Er-brechen (Mamma CA, Tröger 2009) n=1 RCT nutzt FACT-G: hier sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel: im Summenscore und Sub-skalen des körperl., emotionalen, funktionalen Wohlbefindens (Mamma, Semiglasov 2006) n=1 RCT nutzt FACT-V: hier sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel: im Summenscore (Colon, Heiny 1998)	keine schwer-wiegenden AEs: Hautrötung, Schwellung an Injektionsstelle, leichtes ieber	Gesellschaft für Biolo-gische Krebsab-wehr, Software AG Stiftung	Tools, Bewertung der einzel-nen Studien nicht abgebildet. Nur p-Werte, keine CI´s	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Kim 1999 Heiny 1998 Heiny 1997 Heiny 1991 RCTs M. + Chemo +Radio Auerbach 2005 Lange 1985 RCTs M + Radio Steuer-Vogt 2001, 2006 Lenartz 1996 RCTs peri-op Enesel 2005 RCTs Grossarth/Ziegler, 2008 Grossarth/Ziegler, 2007 Grossarth/Ziegler, 2007 Grossarth/Ziegler, 2007 Grossarth/Ziegler, 2006	Anzahl der Patienten: 26 RCTs n=3058 10 Nicht-RCTs n=4996				n=1 RCT nutzt GLQ-8: hier sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel: im Summenscore, und Sub-skalen: Ängstlichkeit/ Depression, Fatigue/ Müdigkeit, Appetit, Sexualität, Taubheitsge-fühle (Mamma, Semi-glasov 2004) n=2 RCTs nutzen Spitzer Uniscale: sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel in n=1 RCT (Mamma Semiglasov 2004). n=1 RCT nutzt FLIC: hier sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel bezügl. Übelkeit, Schmerz (Mamma, Piao 2004) n=1 RCT nutzt QoL Index+ Anxiety Index: hier jeweils sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel (Mamma, Heiny 1991 <u>Mistel + Chemo/Radio n=2</u>				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Kleeberg 2004 Eggermont 2001 Borrelli 2001					n=1 RCT hier sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel bezügl. Nausea (Mamma, Lange 1985). <u>Mistel + Radiotherapie</u> n=2 n=1 RCT nutzt Spitzer Lebensqualitäts-Index: hier sign. Verbesserung (p nicht genannt) unter Mistel (Gliom, Lenartz 1996), <u>Mistel perioperativ n=1</u> KPS, Anxiety Scale prä-post signifikant (Magen, Enesel 2005) <u>Mistel ohne Angabe der Behandlungsphase n=10:</u> n= 7 RCTs nutzen Selbst-regulations-Erhebungs-bogen: Jeweils sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel (Mamma n=2 (Grossarth 2001, 2006), Ovar (Grossarth 2007), Uterus (Grossarth 2008), Melanom (Grossarth				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
					2007), Zervix (Grossarth 2007), diverse Entitäten, (Grossarth 2001)) n=1 RCT nutzt Spitzer Scale: hier sign. Verbesserung (p<0,05) unter Mistel (Mamma, Borrelli 2001) Zusätzlich: Die Ergebnisse von Longhi et al., 2009 sind nur „trend"-Vorteile, bei Cazacu et al., 2003 wird nur von „improvement" gesprochen, ohne Angabe eines p-Wertes oder Angabe weiterer Daten, Dold et al., 1991 beschreibt einen Vorteil für subjektive Einschätzung der Lebensqualität und der Vorteil bei Kim et al., 1999 ist eine geringere Anzahl von Nebenwirkungen in der Nicht-Mistelgruppe.				

Kienle 2010: Dieses Review hatte zum Ziel kontrollierte klinischer Studien zur Wirksamkeit und Wirksamkeit von Viscum album für die Lebensqualität (QoL) bei Krebs zu bewerten. Die Autoren identifizierten 26 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und 10 Nicht-RCTs, die den Einfluss von Mistel-Extrakten auf die Lebensqualität bei malignen Erkrankungen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
untersuchten. In den Studien wurde die vom Patienten berichtete Lebensqualität (QoL) bewertet. Die Hälfte der Studien untersuchte Mistelextrakte, die mit einer Chemotherapie, Strahlentherapie oder Operation einhergingen. Einige Studien waren gut angelegt, während andere kleinere oder größere methodische Schwächen aufwiesen. Von den 26 RCTs gaben 22 einen QoL-Vorteil an, 3 gaben keinen Unterschied an und 1 gab kein Ergebnis an. Alle Nicht-RCTs meldeten einen QoL-Vorteil. Von den Studien mit höherer methodischer Qualität berichteten die meisten über einen Nutzen, während 1 keinen Unterschied feststellte. Verbesserungen wurden festgestellt: hauptsächlich in Bezug auf Krankheitsbewältigung, Müdigkeit, Schlaf, Erschöpfung, Energie, Übelkeit, Erbrechen, Appetit, Depression, Angst, Arbeitsfähigkeit und emotionales und funktionelles Wohlbefinden im Allgemeinen und, weniger konsequent, in Bezug auf Schmerzen, Durchfall, allgemeine Leistung und Nebenwirkungen herkömmlicher Behandlungen. Mistel wurden gut vertragen. Schlussfolgerung: Mistel-Extrakte scheinen einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und die Verringerung der Nebenwirkungen herkömmlicher Therapien (Chemotherapie, Bestrahlung) in experimentellen Studien sowie in der täglichen Routineanwendung zu haben. Insbesondere der Einfluss auf die Ermüdung sollte weiter untersucht werden.									
Ostermann (2012) Retrolective studies on the survival of cancer patients treated with mistletoe extracts: a meta-analysis. *Explore.* Ref.ID: 1266 Bock 2004 Augustin 2005 Friedel 2009 Matthes 2010	SR und Meta-Analyse Suchzeitraum: bis Februar 2011 Datenbanken: PubMED, EMBASE, AMED, CAMbase Einschluss-kriterien Ein: Mistel bei Krebs, retrolektives Design N= 4 kontrollierte Kohorten-studien	Kontrollierte Kohorten Länder: Schweiz, Deutschland Erwachsene mit Krebs. Mamma n=1 (1.442 Patienten) Melanom n=1 (686 Patienten) Colon n=1 (804 Patienten) Pankreas n=1(396 Patienten)	Iscador subkutan + TAU Therapiedauer 15-52 Monate, Follow-up 10-80 Monate Kontrolle: TAU	Überleben	sign. höherere Überlebensrate unter Mistel, bereinigte Berechnung: Mamma: HR 0.46. CI 0.22- 0.96, P= 0.038 Melanom: HR 0.41. CI 0.23-0.71, P= 0.002 Colon: HR 0.68. CI 0.51-0.92, P= 0.013 Pankreas: HR 0.52. 95% CI 0.40-0.68, P < 0.001 Meta Analyse: Gesamt-Effekt HR=0.59 (95% CI 0.50-0.70), p≤0,00001	3 Studien führen auf Mistel vs Kontrolle (%): Mamma: 25,3 vs 63,1 Colon: 19,1 vs 48,3 Pankreas: 13,7 vs 48,9	k. A.	Rückwirkende Auswertung. Keine randomisierte Gruppen-zuteilung, ungenaue Angaben über zusätzliche Behandlungen keine Heterogenität	1b AMSTAR 5

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
	Probanden: n= 3.324	Geschlecht egal							
Ostermann 2012: 4 Datenbanken wurden verwendet, um retrospektive (rückwirkend erhobene Daten) Studien zur Mistelbehandlung zu identifizieren. Zusätzlich wurde eine Metaanalyse in Bezug auf die Überlebenszeit von Krebspatienten durchgeführt. Insgesamt wurden 4 retrospektive Studien zu Mistelpräparaten und zum Überleben der Patienten mit insgesamt 3,324 Patienten eingeschlossen. Die Metaanalyse ergab einen moderaten Gesamteffekt zugunsten der Mistelbehandlung. Obwohl ein positiver Behandlungseffekt festgestellt werden konnte, gibt es einige methodische Einschränkungen, da rückwirkend erhobene Daten weniger Aussagekraft besitzen.									
Ostermann (2020): 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. *Complementary Medicine Research (in press).* Ref.ID: 1299	SR und Meta-Analyse Suchzeitraum: Bis Februar 2016 Datenbanken: EMBASE, PubMed, CAMbase, Scopus, AMED, Cochrane, Graue Literatur Einschluss-kriterien: kontrollierte Studien zu Gesamt- oder Ereignis-freiem Überleben bei	Kontrollierte Studien Erwachsene mit Krebs: Mamma n=2 Melanom, n=2, Lunge n=3, je n=1Corpus Uteri, Ovar, Zervix, Osteosarkom, Magen, Pankreas, Colon, mixed Geschlecht: egal Länder: Deutschland, Italien,	Iscador Kontrolle: TAU, keine Behandlung, Plazebo Keine Informationen über weitere Interventionen	Überleben	Überlegenheit einer adjuvanten Mistel (Iscador) -behandlung sowohl 2009 als auch 2019 festgestellt: Keine Unterschiede in den Ergebnissen: Alle Studien: HR 0.59, CI 0.53 - 0.65, p < 0.0001 Vergleich zu 2009: HR 0.59; CI 0.53 - 0.66, p< 0.0001 Neuere Studien (update nach 2009) n=5 neue Studien mit n=6 Strata HR 0.53, CI 0.43- 0.65, (n=3 Strata positive Ergebnisse bezüglich Mistelbehandlung) Geringerer Effekt bei RCTs, aber Unterschied nicht signifikant (p=0.13):	Keine Informationen	Förderverein komplementärmedizinische Forschung, Arlesheim Schweiz Autoren: kein COI	Moderate Heterogeneität I^2=50.9%; p< 0.0001 Funnel Plot füt Asymmetrie n.s. Keine Verblinding, daher hohes RoB beim Performance Bias möglich. Andere RoB relativ niedrig. Keine Trennung zwischen RCT und Nicht-RCT	1a AMSTAR 9

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Update von: Ostermann (2009): Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review BMC Cancer Longhi (2014) Bar-Sela (2013) Tröger (2013) Grossarth-Maticek (2008) corpus uteri Grossarth-Maticek (2007) ovarian	Krebs unter Iscador RCTs: n=13 Studien: n=32 (55 Strata) Probanden: n= 13,745 (Gesamt)	Serbien, Israel,			Alle RCTs HR 0.68, CI 0.55 - 0.83 Alle Nicht-RCTs HR 0.56; CI 0.50- 0.62 Meta-Regression: Fallzahlunterschiede n.s. Jahr der Publikation n.s. Vergleich Krebsentitäten (Mamma als Referenz) zwischen Mamma und Lungen CA sign. Unterschied des HR p=0,03, weitere Vergleiche n.s. Krebsentitäten: Mamma n=14 Studien, HR 0.54, CI 0.45- 0.66 Cervix, n= 5, HR 0.43, CI 0.26- 0.70 Colon n=2, HR 0.45, CI 0.30- 0.67 Uterus, n=5, HR 0.52, CI 0.35- 0.77 Leber n=1, HR 0.49, CI 0.35- 0.68 Lunge n=7, HR 0.84, CI 0.67- 1.05 Osteosarkom n=1, HR 0.61, CI 0.01- 71.27 Ovar n=7, HR 0.57,				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	methodische Bemerkungen /	Evidenz-klasse (Oxford)
Grossarth-Maticek (2007) skin Grossarth-Maticek (2007) cervical. Grossarth-Maticek (2006) breast Kleeberg (2004) skin Grossarth-Maticek (2001) various Dold (1991) lung Salzer (1991) lung Salzer (1983) stomach					CI 0.45- 0.73 Pankreas n=2, HR 0.51, CI 0.42- 0.62 Melanom n=5, HR 0.73 CI 0.51- 1.05 Magen n=3, HR 0.59, CI 0.41- 0.85 Mixed n=3, HR 0.74, CI 0.67- 0.82				

Ostermann 2020: Update von 2009. Ergebnisse nahezu identisch.
Ostermann 2009: 7 verschiedene Datenbanken wurden durchsucht. Es wurden 49 Veröffentlichungen zu den klinischen Auswirkungen der Verwendung von Iscador auf das Überleben von Krebspatienten gefunden. Unter ihnen lieferten 41 Studien genügend Daten. Die Mehrzahl der Studien berichtete über positive Effekte zugunsten der Iscador-Anwendung. Die Heterogenität der Studienergebnisse war moderat. Eine Metaanalyse ergab einen signifikanten Gesamteffekt zugunsten der Mistelbehandlung. Randomisierte Studien zeigten weniger Effekte als nicht randomisierte Studien. Schlussfolgerungen: Eine gepoolte Analyse klinischer Studien legt nahe, dass Krebspatienten, die eine adjuvante Behandlung mit Mistelextrakt erhalten, bessere Überlebenschancen haben.

Sicherheit/ Toxizität

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Kienle (2011): Safety of higher dosages of Viscum album L. in animals and humans-systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complementary & Alternative Medicine.* Ref.ID: 394 RCT: Gesunde: Huber 2001	SR Suchzeitraum: -2011 Datenbanken: Medline, AMED, BIOSIS, Cochrane Library, Embase, NLM Gateway, Gray Literature Einschluss-kriterien: Studien, Kohorten, Fallserien zu Immun-parametern und/oder Nebenwirkun-gen unter Mistelextrakt (> 1mg) bei	Klinische Studien Erwachsene Gesunde (n= 10 Studien), Krebs-Kranke (n=48 Studien), mixed (n=11 Studien) Höhere Mistel-dosierung (> 1mg/Gabe) Länder: k.A.	Mistelextrakt N=66 Studien Rekombiniert ML n=3 Studien Intervention: Mistel allein oder Mistel + Chemo-/Radio-Therapie oder präoperativ Subkutan n=50 IV n=10 Intrapleural n=7 Intratumoral n=2 Dosis: ≤ 20 mg n=36, 20-100 mg n=15 > 100 mg n=15	1.Immunpara-meter N=57 Studien 2. Nebenwirkun gen N=61	1. Immunparameter Lymphozyten Immunglobuline Cytokine, Granulozyten, CRP, Haptoglobin, NK-Zellen etc. 2. Nebenwirkungen Erfassen der UEs durch Likert Skala, Lilly-Tabelle, WHO- oder Natioinal Cancer Institute Toxicity Criteria Regelmäßige Labor-kontrollen: Elektrolyte, AST, ALT, Gamma-GT, AP, Bilirubin, Glukose, Cholesterin, Triglyceride, Alpha-Amylase. RCTs Keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Gesunde: Lokalreaktion, Kopfschmerz,	-	Finanzier ung durch Software AG, Mahle-Stiftung Research Grants von Wala, Weleda, Abnoba, Helixor	-	-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Huber 2005 Huber 2005_06 Huber 2009 Klein 2002 Wispler 2001_05 Krebs: Auerbach 2005 Son 2010 Hekal 2009 Longhi 2009 Tröger 2009 Tröger 2008 Büssing 2008 Schink 2007 Enesel 2005	Kranken und Gesunden N=69 klin. Studien RCT: n=22 nicht-RCT n=3 einarmig n=44 Anzahl der Patienten: n=1347		Zeitraum: Einmalig n=7 ≤3 Jahre konstante Dosis n=12 ≤6 Jahre eskalierende Dosis n=50 Extrakt: alle Studien mit standardis. Produktionsprozess Kontrolle: keine Therapie oder TAU		trockene Augen, Flatulenz Krebs: Lokalreaktion, Fieber, Urticaria, Angiodem Nicht-RCTs: Lokalreaktion, Fieber, Fatigue, Kopfschmerz, Urea, Nausea, Bauchschmerz, Schüttelfrost, Cellulitis Schwindel, Pruritis, Urticaria, Laborparameter in keiner Studie sign. verändert				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Cazacu 2006 Cazacu 2003 Piao 2004 Dold 1991 Gutsch 1988 Douwes 1986 Lange 1985									

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Bar-Sela (2013). Mistletoe as compleme	Prospektiv, Mono-zentrisch, offen, randomisiert,	Bronchialkarzinom IIIA – IV *22% weiblich*	**Arm A:** *n* = 33 CTX + Mistel Iscador® Q subkutan	**Primärer Endpunkte:** 1. Toxizität CTX (CTCAE Grad ≥3): bis	**Zu 1.:** (%): Arm A: 48; Arm B: 57 *p* = ns Nicht-Hämatologisch (%): Arm A: 18; Arm B: 41	Grad nach CTCAE 5 lokale Hautreaktionen (Grad 1:	Laut Angabe keine CoI	PRO: Ethikvotum	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
ntary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *European Journal of Cancer* Ref.ID: 379	Phase II, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 79, Ausgewertet: *N* = 72 (QoL: *N* = 55), Israel, 02.07-12.10	*Alter:* *Median = 62.4* *Range: 42-85* CTX: Carboplatin/ Gemcitabine; Pemetrexed/ Carboplatin	Tag 1-8 CTX: 0.01-1mg Ab Tag 9 CTX: 10 mg 3xWoche; Dauer: bis Tumorprogression **Arm B:** *n* = 39 CTX	4 Wochen nach letztem CTX Zyklus 2. QoL (EORTC QLQ-C30; QLQ-LC13): Baseline, Tag 1 3.Zyklus CTX **Sekundäre Endpunkte:** 3. PFS 4. OS	*p* = 0.04 Hämatologisch (%): Arm A: 42; Arm B: 49*;* *p* = ns Hospitalisierung wegen NW (%): Arm A: 24; Arm B: 54*;* *p* = 0.02 Notwendigkeit Reduktion CTX-Dosis (%): A. 13, B: 44, p = 0.0005 **Zu 2.:** (Mittelwert (SD), Arm A: *n* = 27, Arm B: *n = 28* Dyspnoe A: 0.8 (26.7), B: 3 (31.7), *p* = 0.8 Husten: A: -17.3 (29.8), B: -6 (37.5), *p* = 0.1 Hämoptyse: A: -3.7 (26.7); B: 2.4 (33.9), *p* = 0.7 Wunder Mund: A: 2.5 (20.5), B:10.7 (37.5), *p* = 0.5 Dysphagie: A:1.2 (21.6), B: 11.9 (39.8); *p* = 0.2 Periphere Neuropathie: A: 1.2 (23.5), B: 22.6 (37.5), *p* = 0.03	4, Grad 2: 1 → dieser Behandlungsabbruch)		Adäquate Randomisierungsmethode Außer bei QoL vergleichbare Gruppen zur Baseline CONTRA: Keine Verblindung Keine Berücksichtigung der Dropouts, vor allem bei QoL (Arm A < Arm B) Multiples Testen bei QoL Keine Angaben, wer Mistel verabreicht hat (Patienten selbst, Verwandte oder Krankenschwestern)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Alopecia: A: 6.2 (18.6), B: 15.5 (29.4), *p* = 0.2 Brustschmerz: A: -4.9 (40), B: 3.6 (38.9), *p* = 0.2 Schmerz in Arm und Schulter: A: 2.5 (35.7), B: -3.6 (29.2), *p* = 0.4 Schmerz in anderen Regionen: A: -5.6 (49.8), B: -1.3 (43.5), *p* = 0.7 **Zu 3:** (Monate) Arm A: *Median = 6*; Arm B: *Median* = 4.8 *p* = ns **Zu 4:** (Monate) Stadium III: Arm A: *Median = 15.9*; Arm B: *Median* = 13.3, *p* = ns Stadium IV: Arm A: *Median = 8.3*; Arm B: *Median* = 8.9, *p* = ns **Schlussfolgerung der Autoren:** *No effect of iscador could be found on quality of life or total adverse events. Nevertheless,*				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					chemotherapy dose reductions, severe non-haematological side-effects and hospitalisations were less frequent in patients treated with iscador, warranting further investigation of iscador as a modifier of chemotherapy-related toxicity.				

Bar-Sela (2013): In dieser Studie mit Lungenkrebspatienten bekam eine Gruppe das Mistelpräparat Iscador® und Chemotherapie und die andere Gruppe nur Chemotherapie. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der Anzahl aller Nebenwirkungen von Chemotherapie, aber in der Mistelgruppe wurden signifikant weniger Nicht-Hämatologische Nebenwirkungen (wie Z.B. Übelkeit und Erbrechen, Durchfall) berichtet und weniger Patienten mussten wegen Nebenwirkungen in Krankenhaus. Abgesehen davon wurden in der Studie noch Lebensqualität, der Zeitraum bis zur Verschlechterung der Krankheit und die Überlebensdauer der Patienten untersucht. Im Großen und Ganzen fanden sich hier keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt tauchten in fünf Fällen lokale Hautreizungen der Misteltherapie auf, wobei eine Person deswegen die Therapie abbrach. Durch die fehlende Verblindung (d.h. kein Placebo für die Kontrollgruppe, Untersucher und Patienten wissen, dass sie Mistel/keine Mistel bekommen) kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den signifikanten Ergebnissen um einen Placeboeffekt handelt.

El-Kolaly (2016). Outcome of pleurodesis using different	Prospektiv, Mono-zentrisch offen, randomisiert, 3 Arme,	Bronchialkarzinom, Kolorektales Karzinom, Leberkarzinom, Lymphom	**Arm A:** *n* = 15 Mistel Viscum Fraxini-2®, Pleuradrainage	**Endpunkte:** Follow up nach 1 und 2 Wochen 1. Wirksamkeit Pleurodese	**Zu 1. (**Anzahl Personen, % Sichprobe) Komplett A: n =11, 73.3%; B: n = 8, 53.3%; C: n = 11, 73.3% Chi^2 = 11.52, p = 0.021 Partiell	s. Ergebnisse von Arm A zu 2. Endpunkt Therapiekomplikationen, sonst keine	Laut Angabe keine CoI	PRO Aktive Kontrollgruppe Vergleichbare Gruppen zur Baseline	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
agents in management of malignant pleural effusion. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* Ref.ID: 655	Eingeschlossen: *N* = 45, Ausgewertet: *N* = 45, Egypt, 03.14-05.15	Mammakarzinom, Magenkarzinom, Mesotheliom, Ovarialkarzinom, Metastasen unbekannt woher *62.22% % weiblich* *Alter: Mittelwert (SD) = 57.3 (10.49)* *Range: 30-78* 15 ml lidocaine (Xylocaine 2%, Astra Zeneca) intrapleural vor Sklerotherapie	5 Ampullen je 1 ml mit 20 mg Mistelextrakt 1xWoche; Dauer: Bis zum kompletten Verschwinden des Pleuraerguss (max. 6x) **Arm B:** *n* = 15 Vincristine® Pleuradrainage 2 mg Vincristine Sulfate Injection (jedes Vial mit 10 ml a 1 mg/ml Vincristine Sulfate) Arm C: *n* = 15 Povidone–Iodine® Pleuradrainage	(3 Level: komplett, partiell, gescheitert) 2. Toxizität: Therapiekomplikationen und Dauer ICT nach Pleurodesis	A: n = 2, 13.3%; B: n = 3, 20%; C: n = 1, 6.7% Chi² = 2, p = 0.157 Gescheitert A: n = 2, 13.3%; B: n = 4, 26.7%; C: n = 3, 20% Chi² = 3, p = 0.223 **Zu 2.** Komplikationen (Anzahl Personen, % Sichprobe) Schmerz A: n = 8, 53.33%; B: n = 10, 66.67%; C: n = 4, 26.67% Chi² = 1.6, p = 0.206 Fieber A: n = 6, 75%; B: n = 7, 46.67%; C: n = 2, 13.3% Chi² = 0.6, p = 0.439 Failed expansion A: n = 0; B: n = 0; C: n = 1, 6.7% Surgical emphysema A: n = 0; B: n = 0; C: n = 1, 6.7% Dauer ICT (Mittelwert (SD), Tage):	weiteren Angaben zu NW		CONTRA Keine Angaben zur ethischen Zustimmung Sehr kleine Stichprobe Keine Verblindung Keine Angaben zum Randomisierungsprozess Keine Angaben zum Grad des Pleuraerguss und nicht in Auswertung einbezogen Insgesamt schlechte Berichtqualität, z. B. keine Angaben zum Grad der Nebenwirkungen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
			20 ml von 10% BetadineÒ in 80 ml normal saline		A: 5.600 (1.352); B: 6.467 (1.187); C: 5.800 (1.373), *F* = 1.81, p = 0.176 **Schlussfolgerung der Autoren:** *According this study, povidone iodine is considered the ideal sclerosing agent for pleurodesis in comparison to vincristine and viscum because of its high efficacy, availability, cheapness and least side effects.*				
El-Kolaly (2016): In dieser Studie wurden verschiedenen Krebspatienten mit Pleuraerguss, das heißt mit einer übermäßigen Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb zwischen Lunge und Rippen (Pleurahöhle), untersucht. Ziel war es, die Wirksamkeit von drei verschiedenen Substanzen (Mistel, Vincristine® und Povidone-Iodine®) hinsichtlich der Behandlung des Pleuraerguss zu vergleichen. Alle Mittel wurden direkt in die Pleurahöhle verabreicht. Mistel hat zwar genauso viele erfolgreiche Therapien wie Povidone-Iodine, aber Mistel hat zudem am wenigsten gescheiterte Therapien. Diese Gruppenunterschiede konnte statistisch nicht bestätigt werden, das heißt die Hypothese, dass zwischen den drei kein Unterschied in der Effektivität der Behandlung besteht, kann laut den Ergebnissen dieser Studie noch nicht verworfen werden. Das liegt höchstwahrscheinlich an der sehr kleinen Stichprobengröße (nur 15 Personen pro Gruppe), denn dort lassen sich Unterschiede schlechter statistisch feststellen. Um eine klarere Aussage treffen zu können, welche Therapie am wirksamsten ist, ist es nötig, zukünftig Studien mit mehr Patienten durchzuführen.									
Gaafar (2014).	Prospektiv, Mono-zentrisch,	Mesotheliom Bronchialkarzinom	Arm A: *n* = 13 Mistel Viscum	Kein Pleuraerguss mehr (oder	**Arm A:** Erfolgreiche Behandlung: *n* = 8 (61.5 %), erfolglose	Grad nach CTCAE	Laut Angabe keine CoI	PRO Ethikvotum	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Mistletoe preparation (Viscum Fraxini-2) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin. *Ecancermedicalscience* Ref.ID: 380	offen, randomisiert, Phase II, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 23, Ausgewertet: *N* = 23, Ägypten, 12.07-01.12	Metastasen unbekannt woher Grad des Pleuraerguss: minimal-schwer *43.5% weiblich Alter: Median = 50 Range:32-69*	Fraxini-2®, Pleuradrainage 5 Ampullen In 10 cc glucose 5% solution 24 Stunden lang 1xWoche; Dauer: Bis zum kompletten Verschwinden des Pleuraerguss (max. 6x) Arm (B): *n* = 10 Bleomycin® Thoraxdrainage 60 Einheiten	symptomfrei und nur noch Restmenge) nach 6 Wochen: (Follow-Up nach 1 Monat)	Behandlung *n* = 2 (15.4 %), kein Follow-Up: *n* = 1, Dropout: *n* = 2 (wegen Unverträglichkeit) Anzahl der Injektionen: 1 (3 Pt.), 2 (5 Pt.) 3 (1 Pt.), 4 (1 Pt.), 6 (3 Pt.) **Arm B:** Erfolgreiche Behandlung: *n* = 4 (30 %), erfolglose Behandlung *n* = 4 (40 %), kein Follow-up: *n* = 3 **Vergleich A und B:** ns. (*p* = 0.21; CI = (-0.12, 0.63)) **Schlussfolgerung der Autoren:** *Mistletoe preparation is an efficient and well tolerated sclerosant agent which needs further investigation.*	Arm A: Grad 1 NW (Fieber, Schüttelfrost, Kopfweh, Unwohlsein), 2 allergische Reaktionen (keine Hospitalisierung notwendig) Arm B: Grad 1 NW (Fieber und Brustschmerzen)		Aktive Kontrollgruppe CONTRA Sehr kleine Stichprobeanzahl Keine Verblindung Unklarer Randomisierungsprozess Gruppenunterschiede zur Baseline hinsichtlich Krebsart und Grad des Pleuraerguss Für die kleine Stichprobe viel Dropout (A: 18%, B: 28%)	

Gaafar (2014): In dieser Studie wurden verschiedenen Krebspatienten mit Pleuraerguss, das heißt mit einer übermäßigen Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb zwischen Lunge und Rippen (Pleurahöhle), untersucht. In einer Gruppe wurde ein Mistelpräparat und in der Kontrollgruppe Bleomycin® direkt in den Pleurahöhle verabreicht. In der Mistelgruppe

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
war die Behandlung bei 8 von 10 Patienten und in der Kontrollgruppe nur bei 4 von 8 Patienten erfolgreich. Dieser Unterschied konnte statistisch nicht bestätigt werden, das heißt die Hypothese, dass beide Gruppen gleich effektiv behandelt wurden, kann laut dieses Ergebnisses noch nicht verworfen werden. Das liegt höchstwahrscheinlich an der sehr kleinen Stichprobengröße (weniger als 15 Personen pro Gruppe), denn dort lassen sich Unterschiede schlechter statistisch feststellen.									
Grossarth-Maticek (2006a). Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forschende Komplementarmedizin.* Ref.ID: 650 In Evidenztab	Prospektiv, Mono-zentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 118, Ausgewertet: *N* = 76, Deutschland, 1974-1988	Mammakarzinom I-IIB, $T_{13}N_0M_0$ *weiblich* *Alter: kA.* OP (n = 75), CTX (n = 37), RTX (n = 36) ET (n = 17)	**Arm A:** n = 38 Hautintervention + Mistel Iscador® Unklares therapeut. Setting Iscador®-Gebrauch (in Jahren): Mittelwert (SD): 10.69 (5.48), Median: 10.04, Range: 1.75–20.83 **Arm B:** n = 38 Hauptintervention	**Prim. Endpunkt** 1. OS 2. PFS **Sek. Endpunkt:** 2. Psychosomatische Selbstregulierung (selbstentwickelter Fragebogen (1 = niedrig, 6 = hoch), 2 Messzeitpunkte innerhalb 12 Monate	**Zu 1:** HR = 0.65 (95% CI 0.34–1.25), p = 0.2 **Zu 2.:** <u>Anzahl Rezidive</u> HR = 0.44 (95% CI 0.14, 1.44), p = 0.18 <u>Anzahl Lymphmetastasen:</u> Mediandifferenz in Jahren, weil notwendige Voraussetzungen für HR nicht erfüllt: 1.88 (95% CI –0.21, 4.17), p = 0.063 <u>Anzahl Fernmetastasen:</u> HR = 0.50 (95% CI 0.24, 1.039), p = 0.061 <u>Anzahl Ereignisse insgesamt:</u> HR = 0.65 (95% CI 0.47–0.91), p = 0.012 **Zu 3.:** Median paarweiser Differenzen zw. A und B (95% CI):	Keine Angaben zu NW	Einige Finanzierungsquellen Seit 1999 teilweise von der Society for Cancer Research, Arlesheim (eine anthroposophische Organisation) finanziert	PRO CONTRA Unklares Ethikvotum Unklare Randomisierung Keine Verblindung Lange Rekrutierungsperiode Hoher Dropout ohne Angabe von Gründen (36%) Unklares therapeutisches Setting Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angabe zum Alter)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
elle nur randomisierter Datensatz					0.35 (0.05, 0.60), p = 0.034 **Schlussfolgerung der Autoren:** *Iscador shows a clinically relevant effect on breast tumor progression as measured by overall survival as well as by the time to recurrences, lymphatic or distant metastases. In the short term, psychosomatic self-regulation increases more markedly under complementary Iscador therapy than under conventional therapy alone.*				

Grossarth-Maticek (2006a): In dieser Studie bekam eine Hälfe von Brustkrebspatientinnen ohne Metastasen, die aus einem großem Datensatz entstammen, neben der schulmedizinischen Behandlung Mistel verabreicht, während die Kontrollgruppe nur schulmedizinische Behandlung erhielt. Zwischen Mistel- und Kontrollgruppe gab es keinen bedeutsamen Unterschied in der Überlebenszeit. Zudem Unterschieden sich die Gruppen nicht jeweils im Zeitraum bis zum Rezidiv, bis zu Lymphmetastasen oder Fernmetastasen, aber, wenn man alle drei Ereignisse gemeinsam betrachtet war der Zeitraum bis zum Auftreten eines der drei Ereignisse bedeutsam länger. Abgesehen davon berichteten Patientinnen mit Misteltherapie über eine höhere psychosomatische Selbstregulierungsfähigkeit als die Kontrollgruppe. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Es fand keine Verblindung statt (Untersucher/Patienten wussten, in welcher Gruppe sie waren). Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei der Mistelgruppe um eine sehr selektive

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Stichprobe handelte, weil sich diese nach der Randomisierung selbst um die Misteltherapie kümmern musste. Der wohl größte Kritikpunkt dieser Studie ist jedoch, dass das therapeutische Setting nicht näher beschrieben wurde. So ist es zum Beispiel unklar, wie oft und in welcher Dosis den Patientinnen Mistel verabreicht wurde.									
Grossarth-Maticek (2007a). Efficacy and safety of the long-term treatment of melanoma with a mistletoe preparation (Iscador). *Schweizerische Zeitschrift fur GanzheitsMedizin.* Ref.ID: 653 In Evidenztabelle nur	Prospektiv, mono-zentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 44, Ausgewertet: *N* = 44, Deutschland, 1974-1988	Melanom Stadium: kA *36% weiblich Alter: kA.* OP (n = 44), CTX (n =38), RTX (n =14), Immuntherapie (n = 22), Sontiges (n = 12)	**Arm A:** n = 22 Hautintervention + Mistel Iscador® Unklares therapeut. Setting Iscador®-Gebrauch (in Jahren): Mittelwert (SD): 9.46 (3.29), Median: 9.40, Range: 1.9-17.6 **Arm B:** n = 22 Hauptintervention	**Prim. Endpunkt** 1. OS 2. PFS **Sek. Endpunkt:** 2. Psychosomatische Selbstregulierung (selbstentwickelter Fragebogen (1 = niedrig, 6 = hoch), 2 Messzeitpunkte innerhalb 12 Monate	**Zu 1.:** HR = 0.47 (95% CI 0.19, 1.14), $p = 0.096$ **Zu 2.:** Zeitraum bis zum Rezid/ Lymphmetastasen oder Fernmetastasen in Jahren: HR = 0.49 (95% CI 0.32, 0.75) signifikant, aber p-Wert nicht berichtet Zeitraum bis zu Gehirnmetastasen in Jahren: HR = 0.50 (95% CI 0.09, 2.73), ns. (p-Wert nicht berichtet) **Zu 3.:** Median paarweiser Differenzen zw. A und B (95% CI): 0.55 (0.15–0.85), p = 0.048 **Schlussfolgerung der Autoren:** *The mistletoe preparation Iscador shows in these*	Keine Angaben zu NW	Keine Angaben zur Finanzierung, aber Korrespondenzadresse: Society for Cancer Research, Arlesheim (eine antroposophische Organisation)	PRO Kein Dropout CONTRA Unklares Ethikvotum Unklare Randomisierung Keine Verblindung Lange Rekrutierungsperiode Unklares therapeutisches Setting Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angabe zum Alter)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
randomisierter Datensatz					*studies a clinically relevant and significant therapeutic effect on the progression of melanoma. In the short term, self-regulation rises more under Iscador therapy than under conventional therapy alone.*				

Grossarth-Maticek (2007a): In dieser Studie bekam eine Hälfe von Hautkrebspatienten, die aus einem großem Datensatz entstammen, neben der schulmedizinischen Behandlung Mistel verabreicht, während die Kontrollgruppe nur schulmedizinische Behandlung erhielt. Zwischen Mistel- und Kontrollgruppe gab es keinen bedeutsamen Unterschied in der Überlebenszeit, aber der Zeitraum bis zum Rezidiv oder bis zu Lymphmetastasen bzw. Fernmetastasen war in der Mistelgruppe bedeutsam länger. Keinen Unterschied gab es hinsichtlich des Zeitraums bis zu Gehirnmetastasen. Abgesehen davon berichteten Patientinnen mit Misteltherapie über eine höhere psychosomatische Selbstregulierungsfähigkeit als die Kontrollgruppe. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Es fand keine Verblindung statt (Untersucher/Patienten wussten, in welcher Gruppe sie waren). Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei der Mistelgruppe um eine sehr selektive Stichprobe handelte, weil sich diese nach der Randomisierung selbst um die Misteltherapie kümmern musste. Der wohl größte Kritikpunkt dieser Studie ist jedoch, dass das therapeutische Setting nicht näher beschrieben wurde. So ist es zum Beispiel unklar, wie oft und in welcher Dosis den Patientinnen Mistel verabreicht wurde.

Grossarth-(2007b). Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of	Prospektiv, Mono-zentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 38, Ausgewertet:	Zervixkarzinom IVA, IVB, M_1 *weiblich* *Alter: kA.* OP (n = 9), CTX (n = 18),	**Arm A:** n = 19 Hautintervention + Mistel Iscador® Unklares therapeut. Setting Iscador®-Gebrauch (in	**Prim. Endpunkt** 1. OS **Sek. Endpunkt:** 2. Psychosomatische Selbstregulierung	**Zu 1.:** Mediandifferenz (95% CI) in Jahren 0.44 (–0.17–1.00), $p = 0.16$ **Zu 2.:** Median paarweiser Differenzen zw. A und B (95% CI): 0.70 (0.15–1.05), p = 0.014	Keine Angaben zu NW	Einige Finanzierungsquellen Seit 1999 teilweise von der Society for Cancer	PRO Bei M_1 kein Dropout CONTRA Unklares Ethikvotum Unklare Randomisierung	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forschende Komplementärmedizin.* Ref.ID: 652 In Evidenztabelle nur randomisierter Datensatz	*N* = 38, Deutschland, 1974-1988	RTX (n = 36)	Jahren): Mittelwert (SD): 1.70 (1.73), Median: 1.33, Range: 0.08–5.58 **Arm B:** n = 19 Hauptintervention	(selbstentwickelter Fragebogen (1 = niedrig, 6 = hoch), 2 Messzeitpunkte innerhalb 12 Monate	**Schlussfolgerung der Autoren:** *Iscador may have the effect of prolonging overall survival of cervical cancer patients. In the short term, psychosomatic self-regulation increases more markedly under complementary Iscador therapy than under conventional therapy alone.*		Research, Arlesheim (eine antroposophische Organisation) finanziert	Keine Verblindung Lange Rekrutierungsperiode Kleine Stichprobe Unklares therapeutisches Setting Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angabe zum Alter)	

Grossarth-Maticek (2007b): In dieser Studie bekam eine Hälfe von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs mit Fernmetastasen, die aus einem großem Datensatz entstammen, neben der schul- medizinischen Behandlung Mistel verabreicht, während die Kontrollgruppe nur schulmedizinische Behandlung erhielt. Zwischen Mistel- und Kontrollgruppe gab es keinen bedeutsamen Unterschied in der Überlebenszeit. Abgesehen davon berichteten Patientinnen mit Misteltherapie aber über eine höhere psychosomatische Selbstregulierungs-fähigkeit als die Kontrollgruppe. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Es fand keine Verblindung statt (Untersucher/Patienten wussten, in welcher Gruppe sie waren). Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei der Mistelgruppe um eine sehr selektive Stichprobe handelte, weil sich diese nach der Randomisierung selbst um die Misteltherapie kümmern musste. Der wohl größte Kritikpunkt dieser Studie ist jedoch, dass das therapeutische Setting nicht näher beschrieben wurde. So ist es zum Beispiel unklar, wie oft und in welcher Dosis den Patientinnen Mistel verabreicht wurde.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Grossarth-Maticek (2007c) Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovairian cancer patients with mistletoe (Viscum album L.) extracts iscador. *Arzneimittel-Forschung.* Ref.ID: 651 In Evidenztabelle nur randomisierte Datensätze	Prospektiv, Mono-zentrisch, offen, randomisiert, 2 Datensätze mit je 2 Arme, M_0: Eingeschlossen: *N* = 50, Ausgewertet: *N* = 42, M_1: Eingeschlossen: *N* = 48, Ausgewertet: *N* = 40 Deutschland, 1974-1988	Ovarialkarzinom M_0: IA, IB, IC M_1: IVA, IVB *weiblich* *Alter: kA.* M_0: OP (n = 42), CTX (n = 40) M_1: OP (n = 40), CTX (n = 40)	M_0: **Arm A:** n = 21 Hautintervention + Mistel Iscador® Unklares therapeut. Setting **Arm B:** n = 21 Hauptintervention M_1: **Arm A:** n = 20 Hautintervention + Mistel Iscador® Unklares therapeut. Setting **Arm B:** n = 20 Hauptintervention	**Prim. Endpunkt** 1. OS **Sek. Endpunkt:** 2. Psychosomatische Selbstregulierung (selbstentwickelter Fragebogen (1 = niedrig, 6 = hoch), 2 Messzeitpunkte innerhalb 12 Monate (nur M_0)	**Zu 1.:** Mediandifferenz (95% CI) in Jahren M_0: 1.46 (0.25, 5.3), p = 0.012 M_1: 1.38 (0.5, 3.5), p = 0.001 **Zu 2.:** Median paarweiser Differenzen zw. A und B (95% CI): M_0: 0.58 (0.30, 0.90), p = 0.0002 **Schlussfolgerung der Autoren:** *Mistletoe extracts Iscador might have the effect of prolonging overall survival of ovarian cancer patients. In the short term, psychosomatic self-regulation increases more markedly under Iscador therapy than under conventional therapy alone.*	Keine Angaben zu NW	Einige Finanzierungsquellen Seit 1999 teilweise von der Society for Cancer Research, Arlesheim (eine antroposophische Organisation) finanziert	PRO CONTRA Unklares Ethikvotum Unklare Randomisierung Keine Verblindung Lange Rekrutierungsperiode Hoher Dropout ohne Angaben von Gründen (M_0: 16%, M_1: 17%) Unklares therapeutisches Setting Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angabe zum Alter)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Grossarth-Maticek (2007c): In dieser Studie bekam eine Hälfe von Patientinnen mit Eierstockkrebs, die aus einem großem Datensatz entstammen, neben der schulmedizinischen Behandlung Mistel verabreicht, während die Kontrollgruppe nur schulmedizinische Behandlung erhielt. Dabei wurden zwei verschiedene Untergruppen gebildet: Patientinnen mit Metastasen und ohne Metastasen. In beiden Untergruppen lebte die Mistelgruppe bedeutsam länger als ihre entsprechende Kontrollgruppe. Abgesehen davon berichteten Patientinnen ohne Metastasen und mit Misteltherapie über eine höhere psychosomatische Selbstregulierungsfähigkeit als die entsprechende Kontrollgruppe. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Es fand keine Verblindung statt (Untersucher/Patienten wussten, in welcher Gruppe sie waren). Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei der Mistelgruppe um eine sehr selektive Stichprobe handelte, weil sich diese nach der Randomisierung selbst um die Misteltherapie kümmern musste. Der wohl größte Kritikpunkt dieser Studie ist jedoch, dass das therapeutische Setting nicht näher beschrieben wurde. So ist es zum Beispiel unklar, wie oft und in welcher Dosis den Patientinnen Mistel verabreicht wurde.									
Grossarth-Maticek (2008). Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of	Prospektiv, mono-zentrisch, offen, randomisiert, 2 Datensätze mit je 2 Arme, M_0: Eingeschlossen: *N* = 76, Ausgewertet: *N* = 60, M_1: Eingeschlossen: *N* = 52, Ausgewertet: *N* = 52	Endometriumkarzinom *weiblich* *Alter: kA.* M_0: OP (n = 60), RTX (n = 55) M_1: OP (n = 52), RTX (n = 52	M_0: **Arm A:** n = 30 Hautintervention + Mistel Iscador® Unklares therapeut. Setting Iscador®-Gebrauch (in Jahren): Mittelwert (SD): 1.70 (1.73), Median: 1.33, Range: 0.83–16.67 **Arm B:** n = 30	**Prim. Endpunkt** 1. OS **Sek. Endpunkt:** 2. Psychosomatische Selbstregulierung (selbstentwickelter Fragebogen (1 = niedrig, 6 = hoch), 2 Messzeitpunkte innerhalb 12 Monate (nur M_0)	**Zu 1.:** Mediandifferenz (95% CI) in Jahren M_0: 1.50 (0.46, 2.58), p = 0.005 M_1: 0.08 (-0.46, 1.92), p = 0.78 **Zu 2.:** Median paarweise Differenzen zw. A und B (95% CI): M_0: 0.40 (0.15, 0.70), p = 0.0012 **Schlussfolgerung der Autoren:** *The mistletoe preparation Iscador in these studies has the effect of prolonging overall survival of corpus uteri*	Keine Angaben zu NW	Einige Finanzierungsquellen Seit 1999 teilweise von der Society for Cancer Research, Arlesheim (eine antroposophische Organisation) finanziert	PRO Kein Dropout Kein Baselineunterschied hinsichtlich psychosomat. Selbstregulierung CONTRA Unklares Ethikvotum Unklare Randomisierung Keine Verblindung Lange Rekrutierungsperiode	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *European journal of medical research.* Ref.ID: 654 In Evidenztabelle nur randomisierte Datensätze	Deutschland, 1974-1988		Hauptintervention M_1: **Arm A:** n = 26 Hautintervention + Mistel Iscador® Unklares therapeut. Setting Iscador®-Gebrauch (in Jahren): Mittelwert (SD): 2.21 (2.52), Median: 4.92, Range: 0.08–7.92 **Arm B:** n = 26 Hauptintervention		*cancer patients. Psychosomatic self-regulation as a measure of autonomous coping with the disease, rises significantly more under Iscador therapy than under conventional therapy alone.*			Unklares therapeutisches Setting Bei M_0 hohe Dropoutrate (21%) Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angabe zum Alter)	

Grossarth-Maticek (2008): In dieser Studie bekam eine Hälfe von Patientinnen mit Krebserkrankungen der Gebärmutterschleimhaut, die aus einem großem Datensatz entstammen, neben der schulmedizinischen Behandlung Mistel verabreicht, während die Kontrollgruppe nur schulmedizinische Behandlung erhielt. Dabei wurden zwei verschiedene Untergruppen gebildet: Patientinnen mit Metastasen und ohne Metastasen. Die Mistelgruppe lebte bedeutsam länger in der Untergruppe ohne Metastasen. Bei Patientinnen mit Metastasen zeigte dich dagegen kein bedeutsamer Unterschied in der Überlebenszeit. Abgesehen davon berichteten Patientinnen ohne Metastasen und mit Misteltherapie über eine höhere psychosomatische Selbstregulierungsfähigkeit als die entsprechende Kontrollgruppe. An dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte. Es fand keine Verblindung statt

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
(Untersucher/Patienten wussten, in welcher Gruppe sie waren). Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei der Mistelgruppe um eine sehr selektive Stichprobe handelte, weil sich diese nach der Randomisierung selbst um die Misteltherapie kümmern musste. Der wohl größte Kritikpunkt dieser Studie ist, dass das therapeutische Setting nicht näher beschrieben wurde. So ist es zum Beispiel unklar, z.B. in welcher Form und Dosis den Patientinnen Mistel verabreicht wurde.									
Kim (2012). Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. *BMC Complementary & Alternative Medicine.* Ref.ID: 381	Prospektiv, Monozentrisch, offen, randomisiert, Pilotstudie, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 32 Ausgewertet: *N* = 29, Korea, 03.2006-04.2008	Magenkarzinom Ib – II Postop, *19 % weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 54.29 (10.86) Range: 19-70* CTX: 5-fluorouracil Tag 7 OP	Arm A *n* = 15, CTX + Mistel AbnobaVISCUM® Q (aVQ): Subkutan 8x0.02 mg, 8x0.2 mg, 8x2mg and 8x20mg Rest: 20mg Tag 1 CTX 3xWoche Dauer: 24 Wochen Arm B *n* = 14, CTX	**Primärer Endpunkt:** 1. QoL (EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22): Baseline, Woche 8, Woche 16, Woche 24 **Sekundäre Endpunkte:** 2. Toxizität	**Zu 1.** (F-Wert des Gruppenvergleichs) EORTC-QLQ-C30: **Globaler Gesundheitszustand** → A > B: 7.7133, $p < 0.01$ **Funktionsskalen** → keine sign. Unterschiede zw. A und B: Körperliche Leistung 0.2499 ns Berufliche Leistung 0.4646 ns Emotionalität: 0.0851ns Kognitive Leistung 1.0832 ns Soziales Eingebundensein 0.0107 ns **Symptomskalen** → keine sign. Unterschiede zw. A und B: Fatigue: 0.0812 ns Übelkeit und Erbrechen	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))	initiiert und finanziert durch Abnoba GmbH und Abnoba Korea co. Ltd	PRO: Ethikvotum Adäquate Randomiserungsmethode Geringer Dropout: A: 6.25%, B: 12.5% CONTRA Sehr kleine Stichprobenzahl (Poweranalyse: 16 Pat. pro Gruppe) Keine Verblindung Baseline-Unterschiede zw. Arm A und B bei QoL Multiples Testen und wenig statistische	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					2.6182 ns Schmerzen: 0.0258 ns Dyspnoe: 0.0023 ns Schlaflosigkeit:0.0214 ns Appetitlosigkeit: 0.4156 ns Obstipation: 0.7652 ns Diarrhö: 3.606 Finanz. Schwierigkeiten: 1.0459 ns QLQ-STO22: Dysphagie: 1.7228 ns Schmerzen: 1.9013 ns Reflux Symptom: 3.1538 ns Essrestriktion: 2.3484 ns Angst: 0.2471 ns Mundtrockenheit: 0.1782 ns Geschmack: 1.4529 ns Körperbild: 1.4123 ns Haarausfall: 1.4885 ns **Zu 2.:** Anzahl NW A: 92, B: 96 ns. (schwach bis moderat) Anzahl Diarrhö in %: A: 6.7%, B: 50%, $p = 0.014$ (nur schwach)			Parameter angegeben (keine Mittelwerte, sondern nur t-Werte) Keine Angaben, wer Mistel verabreicht hat (Patienten selbst, Verwandte oder Krankenschwestern/ Ärzte)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Schlussfolgerung der Autoren: *Additional treatment with aVQ is safe and was associated with improved QoL of gastric cancer patients*				
Kim (2012): In dieser Studie wurden Lebensqualität und Nebenwirkungen von Chemotherapie in zwei Gruppen miteinander verglichen. Eine Gruppe erhielt zusätzlich zur Chemotherapie ein Mistelpräparat. In der Mistelgruppe zeigte sich eine stärkere Verbesserung des globalen Gesundheitszustands als in der Kontrollgruppe. Kein Unterschied fand sich hinsichtlich der Lebensqualität im körperlichen, beruflichen, sozialen, kognitiven und emotionalen Bereich und der Lebensqualität bezüglich unangenehmer Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Erschöpfung und Haarausfall. Die Anzahl von Nebenwirkungen aufgrund Chemotherapie unterschied sich auch nicht, wobei in der Kontrollgruppe mehr Fälle von Durchfall berichtet wurden als in der Mistelgruppe. Die Ergebnisse dieser Studie müssen aus mehreren Gründen mit Vorsicht interpretiert werden. Erstens kann durch die fehlenden Verblindung (d.h. kein Placebo für die Kontrollgruppe, Untersucher und Patienten wissen, dass sie Mistel/keine Mistel bekommen) nicht ausgeschlossen werden, dass die Gruppenunterschiede durch einen Placeboeffekt zustande kamen. Zweitens unterschieden sich Kontroll- und Mistelgruppe schon zu Beginn der Studie in einigen Lebensqualitätsaspekten. Und schließlich besteht drittens eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die wenigen Unterschiede zwischen Kontroll- und Mistelgruppe daran liegen, dass in der Berechnung nicht berücksichtigt wurde, dass viele verschiedene Einzeltests durchgeführt wurden (Je mehr Einzeltests man macht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich fälschlicherweise Unterschiede in den Daten finden, obwohl sich die Gruppen eigentlich gar nicht unterscheiden). Zudem besteht in dieser Studie wahrscheinlich ein starker Interessenskonflikt, weil die Studie von der Firma des untersuchten Mistelpräparats finanziert wurde.									
Longhi (2014). A Randomized Study on Postrelapse Disease-Free Survival	Prospektiv, Mono-zentrisch, offen, randomisiert, 2 Arme,	Osteosarkom, I – III Postop *45% weiblich Alter: Mittelwert = 33.9*	**Arm A:** *n* = 9 OP + Mistel Iscador®, subkutan 2 Packungen 0.01, 0.1und	**Primärer Endpunkt:** 1. Post-relapse DFS (PRDFS, 12 Monate)	**Zu 1.** (%): Vergleich mit PRDFS Rate ohne Behandlung aus früheren retrospektiven Studien (12%) **Arm A:** 55.6 [21.2; 86.3] vs 12%, *p* = 0.0041	1 Patient lokale Erythema und Hypotension	Laut Angabe keine CoI	PRO Ethikvotum Aktive Kontrollgruppe CONTRA	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
with Adjuvant Mistletoe versus Oral Etoposide in Osteosarcoma Patients. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM.* Ref.ID: 382	Eingeschlossen: *N* = 20, Ausgewertet: *N* = 20, Italien, 06.07-07.11	*Range: 11-65*	1mg (14 Injektionen); 2 Packungen mit 0.1, 1 und 10mg (14 Injektionen), Rest: 1, 10 und 20mg 3xWoche; Dauer: 12 Monate **Arm (B):** *n* = 11 OP + Etoposide® Oral 50mg/m² 7xWoche 6 Zyklen a 21 Tage + 7 Tage Pause	**Sekundärer Endpunkt** 2.QoL (EORTC QOL-C30) 3. Toxizität	**Arm B:** 27.3 [6.0, 61.0] vs 12%, *p* = 0.2724 Median (Monate): Arm A: 39 (*Range:* 2-73) Arm B: 4 (*Range:* 1-47) **Zu 2.** **(**Mittelwertsveränderung zur Baseline) **Globaler Gesundheitszustand** Arm A: 11.17 [2.62; 19.72], *p* = 0.013 Arm B: 3.51 [−3.51; 10.54], *p* = 0.301 **Funktionsskalen** Körperliche Leistung Arm A: 7.30 [0.15; 14.44], *p* = 0.046 Arm B: −2.45 [−8.93; 4.03], *p* = 0.430 Berufliche Leistung Arm A: 3.80 [−7.94; 15.54], *p* = 0.827 Arm B: −6.31 [−18.28; 5.65], *p* = 0.508 Emotionalität Arm A: −5.98 [−10.58; −1.37], *p* = 0.014			Sehr kleine Stichprobengröße, laut Power-Analyse mind. 18 Pat. Pro Gruppe Keine Verblindung Keine p-Werte zum Baselinevergleich zw. Gruppen Nur deskriptiver Vergleich zwischen Arm A und B: DFS jeweils nur mit allgemeinem Durchschnitt verglichen; beim QoL nur Veränderung innerhalb der Gruppen deskriptiv zw. Gruppen verglichen Keine Angaben wann QoL erhoben und wie lang Intervall zw.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm B: −2.48 [−9.84; 4.87], $p = 0.481$ Kognitive Leistung Arm A: −0.92 [−6.49; 4.65], $p = 0.734$ Arm B: −5.94 [−12.19; 0.31], $p = 0.061$ Soziales Eingebundensein Arm A: 11.76 [4.64; 18.88], $p = 0.003$ Arm B: 11.76 [4.64; 18.88], $p = 0.003$ **Symptomskalen** Fatigue Arm A: −9.85 [−16.31; −3.38], $p = 0.005$ Arm B: 1.13 [−5.72; 7.99], $p = 0.73$ Übelkeit und Erbrechen Arm A: 0.43 [−2.70; 3.56], $p = 0.779$ Arm B: 5.47 [0.28; 10.66], $p = 0.040$ Schmerzen Arm A: −10.71 [−18.83; −2.60] , $p = 0.012$ Arm B: 10.54 [4.64; 16.45] , $p = 0.002$			Baseline und Follow-up. Keine Angaben, wer Mistel verabreicht hat (Patienten selbst, Verwandte oder Krankenschwestern/ Ärzte)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Dyspnoe Arm A: −12.63 [−16.94; −8.32] , p <0.0001 Arm B: 5.82 [−1.04; 12.68] , p = 0.090 Schlaflosigkeit Arm A: −11.35 [−20.74; −1.96] , p = 0.020 Arm B: 5.79 [−2.95; 14.53] , p = 0.177 Appetitlosigkeit Arm A: −6.40 [−6.40; −6.40] N.E. Arm B: 1.41 [−2.15; 4.96], p = 0.410 Obstipation Arm A: −5.54 [−13.58; 2.50] , p = 0.166 Arm B: −0.62 [−9.65; 8.41] , p = 0.884 Diarrhö Arm A: 0.83 [−2.81; 4.47], p = 0.639 Arm B: 2.44 [−1.92; 6.80] , p = 0.251 Finanz. Schwierigkeiten Arm A: −11.46 [−16.21; −6.70] , p <0.0001				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm B: −2.53 [−6.88; 1.83] , *p* = 0.234 **Zu 3.:** Anzahl (% von allen NWs) Arm A: 16 (18.8), Arm B: 69 (81.2) **Schlussfolgerung der Autoren:** *Viscum shows promise as adjuvant treatment in prolonging PRDFS after second relapse in osteosarcoma patients. A larger study is required to conclusively determine efficacy and immunomodulatory mechanisms of Viscum therapy in osteosarcoma patients.*				

Longhi (2014): In dieser sehr kleinen Studie mit Knochentumorpatienten bekam eine Gruppe Mistel und eine andere Gruppe eine andere Substanz namens Etoposide. An erster Stelle wurde die Länge des krankheitsfreien Intervalls nach dem zweiten Rückfall und an zweiter Stelle Lebensqualität und die Anzahl von Nebenwirkungen untersucht. Im Vergleich zu den Ergebnissen früherer Studien, bei denen im Durchschnitt nur 12% der Patienten innerhalb eines Jahres keinen Rückfall erlitt, waren es in der Mistelgruppe 55.6%, während sich die Rate in der Etoposide-Gruppe statistisch nicht von der 12% Rate unterschied (27.3%). In der Mistelgruppe erlitten die Hälfte aller Patienten innerhalb 39 Monaten einen Rückfall und in der anderen Gruppe innerhalb von 4 Monaten. Eine statistisch bedeutsame Verbesserung der selbsteingeschätzten Lebensqualität fand sich in der Mistelgruppe hinsichtlich des körperlichen, des emotionalen und des sozialen Bereichs und des allgemeinen Gesundheitszustands, sowie hinsichtlich Erschöpfung, Schmerzen,

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Atembeschwerden, Schlaflosigkeit und finanziellen Problemen. Dagegen berichteten Patienten der Etoposide-Gruppe positive Veränderungen der Lebensqualität nur im sozialen Bereich und hinsichtlich Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen. In der Mistelgruppe tauchten insgesamt 16 Nebenwirkungen auf und in der anderen Gruppe 69. Ein Vorteil dieser Studie ist, dass hier auch die Kontrollgruppe eine Substanz erhielt und es sich somit um eine sogenannte aktive Kontrollgruppe handelte. Ein großer Nachteil dieser Studie ist jedoch, dass insgesamt nur 20 Patienten eingeschlossen waren und es deswegen nicht möglich war, in den statistischen Berechnungen die Gruppen direkt miteinander zu vergleichen. Deswegen können diese Ergebnisse höchstens als erste Hinweise für die bessere Wirksamkeit von Mistel im Vergleich zu Etoposide gesehen werden und müssen in zukünftiger Forschung erst bestätigt werden.									
Pelzer 2018: Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study	Prospektiv, Monozentrisch Offen Randomisiert Pilotstudie + Follow-up, 3 Arme, Eingeschlossen: 95 Ausgewertet Phase 1: 89; Phase 2: 85 Serbien; 1. Phase:	Mammakarzinom $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ CTx + OP 100% Weiblich Alter: Arm A: Mittelwert ± SD = 50.0–7.3 Arm B: Mittelwert ± SD = 50.8–7.9 CTX: Cyclophosphamide/Adriamycin/5-Fluoruracil (CAF)	**Arm A:** *1. Phase: n=64* *2. Phase: n=56* VAE Gruppe: Helixor A oder Iscador M Spez; schrittweise Erhöhung der Dosis: IMS, 2x0.01, 2x0.1, 11x1, 8x2 mg und weiterhin 5 mg; for HxA, 3x1, 3x5, 3x10,3x20, 3x30 mg und verbleibend bei 50 mg; 3x die Woche (Montag, Mittwoch, Freitag); im Mittel	<u>Während CTx:</u> 1. QoL (EORTC QLQ-C30 zur Baseline und vor Injektionen (7x)) und mind. 3 Wochen nach CTX 2. Neutropenie (EORTC QLQ-C30 s.o.) (neutrophil <1,000/μL) 3. Fieber (EORTC QLQ-C30 s.o.)	Zu 1. 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) Zu 2. 17% Arm A vs. 27% Arm B , p=0.178 Zu 3. Maximaltemperatur Arm A: 38.6°C und Arm B: 39.7°C, kein Gruppenvergleich durchgeführt Zu 4. Siehe Nebenwirkungen Zu 5. Rückfall oder Metastasen bei Arm A 15/56 und B 8/29;	26 lokale Hautreaktionen (> 5 cm diameter), keine NW nach CTCAE; 1x Neutropenisches Fieber in Arm B	Laut Angabe keine CoI; Finanziell unterstützt durch Society for Cancer Research, Arlesheim, Switzerland und Helixor Heilmittel GmbH	PRO Ethikvotum Adäquate Randomiserungsmethode Vergleichbare Gruppen zur Baseline Wenig Dropout und Intention to treat Analyse CONTRA Keine Verblindung Keine Kontrolle des multiplen Testens Sehr oberflächliche textliche Darstellung	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Gleiche Stichprobe wie Tröger 09/12 Ref.ID: 1585	Dezember 2005 – Februar 2007, Follow-Up: Juni 2006 – Mai 2012		53.8±2.6 Injektionen mit insgesamt 174mg IMS pro Patient und im Mittel 52.3±2.8 Injektionen mit insgesamt 2812mg HxA pro Patient **Dauer:** 18 Wochen (6 Zyklen) Intervention + Follow-Up nach 5 Jahren	4. Adverse Events <u>5 Jahres Follow-Up:</u> 5. DFS (1xJahr Kontrolle)	p=0.7637; median DFS konnte aufgrund zu geringer Rückfallrate nicht berechnet werden, Keine Unterschiede zwischen Hormon- oder Radiotherapie **Schlussfolgerung der Autoren:** "Taken together, current data suggest that recommended doses of VAEs do not increase the probability of fever symptoms in cancer patients."			der Ergebnisse und wenig kritische Auseinandersetzung mit Ergebnissen Keine Erklärung warum nicht alle signifikanten Veränderungen in QoL erwähnt werden oder als relevant betrachtet werden	

Pelzer 2018: In dieser Studie werden die Ergebnisse einer Pilotstudie und eines 5-JahresFollow-Ups beschrieben. Eingeschlossen wurden Brustkrebspatientinnen die zufällig in 3 Gruppen eingeteilt wurden. Zwei Gruppen erhielten je ein Mistelpräparat zusätzlich zur Chemotherapie und eine Gruppe erhielt kein zusätzliches Präparat. Die Ergebnisse zeigen bessere Aspekte in der Lebensqualität in den Mistelgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hier aber nur in 3 von insgesamt 15 Aspekten. Es wurden keine Unterschiede bezüglich dem Auftreten von Fieber während der Chemotherapie oder dem Auftreten von Neutropenie gefunden. Nach 5 Jahren zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede in der Anzahl der Personen die einen Rückfall in der Krebserkrankung hatten oder Metastasen entwickelten. Diese Studie enthält die gleiche Stichprobe wie die Studien von Tröger aus dem Jahr 2009 (Pilotstudie) und 2012 (Follow-Up), nur, dass diesmal die Daten von allen Probanden dargestellt wurden, während in den anderen Studien nur einer der beiden Mistelgruppen eingeschlossen wurde. Die vorliegende Studie ist sehr oberflächlich und die Ergebnisse werden textlich nur wenig beschrieben. Auch ist unklar warum einige signifikante Werte in der Lebensqualität Erhebung nicht als solche anerkannt werden.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Steuer-Vogt (2006). Einfluss eines ML-1-normierten Mistelextraktes auf die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO.* Ref.ID: 383	Prospektiv, Monozentrisch, offen, randomisiert, 4 Arme, Eingeschlossen: *N* = 399, Ausgewertet: *N* = 399, Deutschland, 07.1993-01.1997	Kopf-Hals-Karzinom I-IV Arm A+C: Postop Arm B+D Postop+Post-RTX *8% weiblich* *Alter:* *Median:55* *Range: 29-70*	**Arm A:** *n* = 83 OP+Mistel Eurixor, Subkutan 72%: Tag 1-4 präop, Rest postop, 70 ng 2xWoche 60 Wochen (Zyklen a 12 Wochen + 4 Wochen Pause) **Arm B:** *n* = 117 OP + RTX + Mistel s. Arm A **Arm C:** *n* = 90 OP **Arm D:** *n* = 109 OP + RTX	**Primärer Endpunkt** 1. DFS (publiziert in Steuer-Vogt et al., 2001, s. Horneber, 2008) **Sekundärer Endpunkt** 2.QoL (EORTC-QLQ-$C30_{(V2)}$): 17 Messungen innerhalb Woche 0-Woche 156 (8xnach Abschluss Misteltherapie)	**Zu 2.:** (geschätzer Unterschied zw. Steigungen Mistel (Arm A+B) − Kontrolle (Arm C+D) mit Behandlung Zeit-Interaktion) **Globaler Gesundheitszustand** → keine sign. Unterschiede zw. A und B: 0.021, $p = 0.1443$ **Funktionsskalen** → keine sign. Unterschiede zw. A und B: Körperliche Leistung 0.006, $p = 0.6786$ Berufliche Leistung 0.013, $p = 0.5909$ Emotionalität −0.027, $p = 0.0545$ Kognitive Leistung 0.006, $p = 0.6496$ Soziales Eingebundensein 0.029, $p = 0.0625$ **Symptomskalen** → keine sign. Unterschiede zw. A und B: Fatigue	Zu Beginn 43% lokale NW wie Rötung, Juckreiz oder Blasenbildung, die mit der Dauer der Injektion abnehmen	Laut Angabe keine CoI	PRO: Ethikvotum Große Stichprobe zu Beginn Adäquate Randomiserungsmethode Vergleichbare Gruppen zu Beginn CONTRA Keine Verblindung Nur bis einschließlich Erhebungswoche 28 weniger als 20% Dropout, in Woche 156 nur noch 17.54% der Stichprobe Verabreichung der Misteltherapie: durch mitbetreuenden Haus- oder HNO-Arzt → mehr	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					0.001, $p = 0.9296$ Übelkeit und Erbrechen 0.008, $p = 0.4717$ Schmerzen −0.006, $p = 0.6971$ Dyspnoe −0.005, $p = 0.7726$ Schlaflosigkeit 0.007, $p = 0.7260$ Appetitlosigkeit 0.022, $p = 0.2318$ Obstipation 0.001, $p = 0.9142$ Diarrhö −0.017, $p = 0.2264$ Finanz. Schwierigkeiten −0.028, $p = 0.1190$ **Schlussfolgerung der Autoren:** *Our results demonstrated no improvement in the quality of life in head and neck cancer patients when treated with ML-1 extract.*			Aufmerksamkeit in Mistelgruppe Keine Kontrolle der ML1-Antikörper in der Kontrollgruppe, somit kann nicht ausgeschlossen, dass auch Kontrollpatienten unabhängig von Studie Misteltherapie	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Steuer-Vogt (2006): In dieser Studie erhielt eine Gruppe nach der Operation ein Mistelpräparat und die Kontrollgruppe nicht, wobei jeweils die Hälfte der beiden Gruppe nach der Operation zusätzlich Radiotherapie erhielt und die andere Gruppe nicht. In den Ergebnissen dieser Studien fanden sich zwischen den beiden Gruppen keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich verschiedener Bereichen der Lebensqualität. Positiv an dieser Studie waren die große Stichprobe, die Beobachtungsdauer und die angemessenen statistischen Verfahren. Negativ ist, dass nicht untersucht und berichtet wurde, ob einzelne Patienten auch in der Kontrollgruppe unabhängig von der Studie Misteltherapie bekamen.									
Tröger (2013). Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *European Journal of Cancer*	Prospektiv, Mono-zentrisch, offen, randomisiert, Phase III, 2 Arme, Eingeschlossen: *N* = 220, <u>Tröger (2013):</u> Ausgewertet: *N* = 220 Tröger (2014): <u>Ausgewertet:</u> *N* = 168 Serbien, 01.09-12.10	Pankreaskarzinom III-IV inoperabel 42% *weiblich, Alter* <u>Tröger (2013)</u> *Arm A: Median = 65, Range: 27-90 Arm B: Median = 61, Range: 24-87* <u>Tröger (2014)</u> *Arm A: ≤65: 66.7% >65: 33.3% Arm B: ≤65: 47.2% >65: 52.8%* Keine CTX,	Tröger (2013) **Arm A:** <u>Tröger (2013)</u> *n* = 110 (dropout: *n*=2) <u>Tröger (2014)</u> *n* = 96 BSC + Mistel Iscador® Q Subkutan 2×0.01mg, 2×0.1mg, 5×1mg, 5×2mg, 8×5mg, Rest 10mg 3xWoche Dauer: max. 1 Jahr *Median* = 61.5 [3,156] Injektionen	<u>Tröger (2013)</u> **Primärer Endpunkt:** 1.OS 2. Toxizität (NW nach CTCAE) und krankheitsbezogene Symptome <u>Tröger (2014)</u> **Sekundärer Endpunkt:** 3. Qol (EORTC QLQ-C30, Version 3.0) und Körpergewichtsentwicklung: Monat 1,	<u>Tröger (2013):</u> **Zu 1.** (Monate): Arm A: 4.8, Arm B: 2.7, hazard ratio 0.49 [0.36–0.65], $p < 0.0001$ <u>Subgruppenanalyse</u> "schlechte" Prognose (mind 2 Kriterien: UICC = IV, Alter > 65 years, ECOG ≥ 2) Arm A: 3.4, Arm B: 2.0, hazard ratio 0.55 [0.37–0.82], $p < 0.0031$ "gute" Prognose: Arm A: 6.6, Arm B: 3.2, hazard ratio 0.43 [0.28–0.65], $p < 0.0001$ **Zu 2.:** <u>Anzahl NW und Anzahl Personen:</u> A: 16 NW (4xRückenschmerzen Grad 2, 2xDyspepsia Grad	<u>Tröger (2013):</u> NW mithilfe Patiententagebüchern erhoben Lokale Hautreaktionen wie Erythema oder Anschwellen, aber alle <5 cm, und gelten deswegen nicht als NW	Unterstützt durch Verein für Krebsforschung e. V. (VfK), Schweiz (bekommt Geld von Iscador® from Weleda AG)	PRO Ethikvotum Große Stichprobe zu Beginn gemäß Poweranalyse Adäquate Randomiserungsmethode Dropout bei Tröger (2013): *n* = 7, aber intention to treat analysis CONTRA Keine Verblindung Therapeutisches Setting bzgl „Best supportiv care" unklar, evtl.	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 1276 **Tröger (2014a). Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial.** *Deutsches Arzteblatt International.* Ref.ID: 385		Best supportive care (BSC)	**Arm B:** Tröger (2013) *n* = 110 (dropout: *n*=5) Tröger (2014): *n* = 72 BSC	2, 3, 6, 9, und 12	2, 1x Dehydration Grad 2, 2x Harnweg-sinfekte Grad 1, 2x Abdominalschmerz Grad 1-2) und 1 schwerwiegende NW (Ischämischer Schlaganfall), n = 11 B: 52 NW (20x Rückenschmerzen Grad 2-3, 11xDyspepsia Grad 2, 6x Dehydration Grad 2, 2x Kopfschmerzen Grad 1-3, 1xLeber -metastasen Grad 1, 2xAbdominalschmerz Grad 1-2), n = 34 OR: 0.25 (95% CI = 0.12–0.52) → Arm A geringere Wkt. für NW als Arm B Krankheitsbezogene Symptome (Prävalenz in % (Grad); Mantel-Haenszel-Parameter): Gewichtsverlust: A: 97.4 (0), 2.6 (1); B: 35.3 (0), 49.0 (1), 15.7 (2); 52.23; p < 0.0001 Schmerzen:			Gruppenunterschiede zw. Arm A und B Bei Tröger (2013): Gruppenunterschiede hinsichtlich demographischer Variablen und Krebsstadium Teilweise Mistel von Krankenschwestern gespritzt → Mistelgruppe bekommt mehr Aufmerksamkeit Fehlende Validität bei Nebenwirkungserhebung von Mistel durch Tagebücher, weil teilweise nicht von Patienten selbst ausgefüllt Bei Tröger (2014) unterschiedlich große Gruppen wegen Droput (A: 12.7%, B: 34.55%),	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					A: 5.3 (0), 60.5 (1), 34.2 (2); B: 23.5 (1), 74.5 (2), 2.0 (3); 26.90, p < 0.0001 Energieverlust: A: 48.7 (0), 51.3 (1); B: 86.3 (1), 13.7 (2); 40.39, p < 0.0001 Übelkeit/Erbrechen A. 97.4 (0), 2.6 (1); B: 56.9 (0), 43.1 (1); 32.06, p < 0.0001 Diarrhö: A: 100 (0); B: 94.1 (0), 5.9 (1); 4.54, p = 0.033 Angst: A: 100 (0); B: 94.6 (0), 5.9 (1); 4.00, p = 0.0455 Vertigo, Jaundice, Bilirubin, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase), SGPT (erum glutamic pyruvic transaminase) ns. <u>Tröger (2014):</u> **Zu 3.:** (Mittelwert Unterschied zur Baseline			kein intention to treat Keine Kontrolle des multiplen Testens Große Konfidenzintervalle	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					Arm A-B mit Interaktion "visit x treatment") **Funktionsskalen** **Arm A > Arm B:** Berufliche Leistung: 17.8 [11.9; 23.6], $p < 0.001$ Emotionalität: 19.5 [13.6; 25.4], $p = 0.045$ Soziales Eingebundensein: 11.4 [4.72;18.16], $p = 0.506$ Kognitive Leistung: 18.7 [11.8; 25.6], $p = 0.016$ Globaler Gesundheitszustand: 26.1 [22.7; 29.6], $p <0.001$ Körperliche Leistung: 22.3 [17.6; 27.1], $p < 0.001$ **Symptomskalen** **Arm A < Arm B** 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				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					[-45.8; -28.6], $p < 0.001$ Übelkeit und Erbrechen: -10.9 [-16.0; -5.9], $p < 0.001$ Obstipation: -1.3 [-2.8; 0.1], $p = 0.121$ Fatigue: -30.6 [-36.1; -25.0], $p < 0.001$ Dyspnoe: -3.70 [-6.79, -0.60], $p = 0.015$ Finanz. Schwierigkeiten: -15.6 [-23.1; -8.2], $p = 0.626$ **Körpergewicht** (% Änderung zur Baseline): **Arm A > Arm B** 8.56 [7.0; 10.0], $p<0.001$ **Schlussfolgerung der Autoren:** Tröger (2013) *VaL therapy showed a significant and clinically relevant prolongation of OS. The study findings suggest VaL to be a non-toxic and effective*				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					second-line therapy that offers a prolongation of OS as well as less disease-related symptoms for patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. <u>Tröger (2014):</u> *In patients with locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma, mistletoe treatment significantly improves the quality of life in comparison to best supportive care alone. Mistletoe is an effective second-line treatment for this disease.*				

Tröger (2013, 2014a): In diesen beiden Studien wurden zwei Gruppen untersucht, wobei eine Gruppe zusätzlich zur bestmöglich unterstützenden Therapie noch das Mistelpräparat Iscador® und die Kontrollgruppe nur die bestmögliche Therapie erhielt. In der ersten Studie wurden die Überlebensdauer der Patienten berichtet und in der zweiten Studie die Ergebnisse zur Veränderung der Lebensqualität und des Körpergewichts. In der ersten Studie lebten die Patienten in der Mistelgruppe im Durchschnitt länger, unabhängig davon

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
ob sie zu Beginn der Studie eine gute oder schlechte Prognose hatten. Zusätzlich dazu berichteten Patienten in der Mistelgruppe weniger Nebenwirkungen (am häufigsten Rückenschmerzen) und weniger krankheitsbezogene Symptome wie Gewichtsverlust, Schmerzen, Energieverlust, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall und Angstsymptome. In der zweiten Studie fand sich ein statistisch bedeutsamer Unterschied im positiven Verlauf der selbsteingeschätzten Lebensqualität zugunsten der Misteltherapie im beruflichen, kognitiven und körperlichen Bereich, sowie hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustand und unangenehmer Beschwerden (Schmerzen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung und Atembeschwerden). Zusätzlich dazu wies die Mistelgruppe im Durchschnitt eine positivere Körpergewichts-entwicklung als die Kontrollgruppe auf. Positiv an diesen Studien ist die große Stichprobe und in der ersten Studie die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Negativ ist aber, dass auch hier durch die fehlende Verblindung (kein Placebo für die Kontrollgruppe, Untersucher und Patienten wissen, ob sie Mistel/keine Mistel erhalten) ein Placeboeffekt der signifikanten Ergebnisse vor allem bezüglich der subjektiv eingeschätzten Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem ist es wahrscheinlich, dass die Mistelgruppe mehr Aufmerksamkeit bekommen hat, weil teilweise Mistel von Krankenschwestern 3 Mal die Woche verabreicht wurde. Zuletzt ist an diesen Studien sehr problematisch, dass nicht näher ausgeführt wurde, was die Patienten genau als bestmöglicher unterstützender Therapie bekommen haben, sondern nur beschrieben wird, dass alle Patienten eine bestmögliche Therapie nach ihren individuellen Bedürfnissen erhalten haben und regelmäßig untersucht wurden. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass zum Beispiel die Verlängerung der Überlebensdauer nicht durch die Misteltherapie, sondern durch einen weiteren Unterschied in der Behandlung erklärt werden kann.									
Tröger (2009). Quality of Life and Neutropenia in Patients with Early Stage Breast Cancer: A Randomized Pilot Study	Prospektiv, Mono-zentrisch, offen, randomisiert, Pilotstudie + Follow-up, 2 Arme (eigentlich 3 Arme → ein Arm hier nicht ausgewertet, s. Ref.ID 904/4303), Tröger (2009):	Mammakarzinom $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ Tröger (2009): Postop Weiblich *Alter: Arm A: Mittelwert (SD) = 48.4 (7.5) Arm B: Mittelwert (SD) = 50.8 (8.0)* CTX:	Tröger (2009): **Arm A:** *n* = 30 CTX + Mistel Iscador® M, subkutan 2×0.01mg, 2×0.1mg, 11×1mg, 8×2mg, Rest 5mg 3xWoche; Dauer: 18 Wochen (54.1 ± 2.3 Injektionen pro Pat.)	Tröger (2009): **Primärer Endpunkt:** 1. QoL (EORTC QLQ-C30): vor jedem der 6 CTX Zyklen und mind. 3 Wochen nach CTX **Sekundärer Endpunkt:** 2. Neutropenie (neutrophil <1,000/μL)	Tröger (2009): **Zu 1.** (Mittelwert Unterschied zur Baseline; Arm A – Arm B [KI]) **Funktionsskalen Arm A > Arm B:** 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 Kognitive Leistung: 4.10 [-0.33, 8.53], p = 0.076	6 lokale Hautreaktionen (> 5 cm diameter), keine NW nach CTCAE	Laut Angabe keine CoI; Finanziell unterstützt durch Society for Cancer Research, Arlesheim, Switzerland.	PRO Ethikvotum Adäquate Randomiserungsmethode Vergleichbare Gruppen zur Baseline Wenig Dropout und Intention to treat Analyse CONTRA	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Comparing Additional Treatment with Mistletoe Extract to Chemotherapy Alone. *Breast cancer : basic and clinical research* Ref.ID: 386 **Tröger (2012). Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing**	Eingeschlossen: *N* = 61, Ausgewertet: *N* = 60, Tröger (2012): Ausgewertet: *N* = 57, Serbien Tröger (2009): 12.05-02.07 Tröger (2012): 06.06-05.12	Cyclophosphamide/Adriamycin/5-Fluoruracil Tröger (2012): Arm A: Post CTX+Mistel Arm B: Post CTX *Alter: Arm A: Mittelwert (SD) = 49.0 (7.8) Arm B: Mittelwert (SD) = 51.8 (7.8)8*	**Arm (B):** *n* = 30 CTX Tröger (2012): **Arm A + B** Zusatztherapien nach CTX: RTx (*n* = 37); AHT (tamoxifen; *n* = 32); Sonstige: trastuzumab (*n* = 4), goserelin (*n* = 2), docetaxel (*n* = 1), letrozole (*n* = 1)	Tröger (2012): **Endpunkt:** DFS (innerhalb 5 Jahre, 1xJahr Kontrolle)	Globaler Gesundheitszustand: 2.92 [-2.15, 7.98], *p* = 0.393 Körperliche Leistung: 3.56 [0.61, 6.51], *p* = 0.014 **Symptomskalen Arm A < Arm B** Schmerzen: -12.47 [-16.85, -8.08], *p* < .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 Obstipation: -1.12 [-6.53, 4.29], *p* = 1.00 Fatigue: -4.92 [-8.78, -1.05], *p* = 0.009 Dyspnoe: -3.70 [-6.79, -0.60], *p* = 0.015 Finanz. Schwierigkeiten: -8.94 [-14.21, -3.67], *p* < .001			Jeweils zwei Artikel, mit derselben Kontrollgruppe (s. Tröger 2014, 2016) Keine Verblindung Keine Kontrolle des multiplen Testens Große Konfidenztintervalle	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
additional treatment with viscum album (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast cancer: basic and clinical research.* Ref.ID: 387					**Zu 2.:** (Anzahl Fälle) Arm A: 3 (bei 3 Pat.) Arm B: 9 (bei 8 Pat.) *p* = 0.182 Tröger (2012) Median (Monaten): Keine Berechnung, max Rezidiv-/Metastasenwkt. nur 28% DFS-Rate Arm A: 6/28, Arm B: 8/29, *p* = 0.551 Getrent nach Zusatztherapien: RTx: Arm A: 4/19, Arm B: 3/18, *p* = 0.792 AHT: Arm A: 4/18, Arm B: 4/14, *p* = 0.659 **Schlussfolgerung der Autoren:** Tröger (2009): *This pilot study showed an improvement of quality of life by treating breast cancer patients with IMS additionally to CAF. CAF-induced*				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					neutropenia showed a trend to lower frequency in the IMS group. Tröger (2012): *VaL therapy in addition to chemotherapy increases the quality of life of patients with early stage breast cancer and may prevent neutropenia. In the current study no negative influence of additional Val therapy on the effectiveness of chemotherapy of patients with early stage breast cancer was detected, referring to the frequency of relapse or metastasis within 5 years.*				

Tröger (2009, 2012): In diesen beiden Studien wurden zwei Gruppen untersucht, wobei eine Gruppe zusätzlich zur Chemotherapie noch das Mistelpräparat Iscador® und die Kontrollgruppe nur Chemotherapie erhielt. In der ersten Studie wurden die Ergebnisse zur Lebensqualität und zu Neutropenie (verminderte Anzahl von Immunzellen, z.B. weiße Blutkörperchen im Blut) berichtet und in der zweiten Studie das krankheitsfreie Intervall der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Abschluss der Chemotherapie untersucht. Eine statistisch bedeutsamer Unterschied im positiven Verlauf der selbsteingeschätzten Lebensqualität fand sich zugunsten der Misteltherapie im körperlichen, emotionalen, sozialen und beruflichen Bereich, sowie hinsichtlich Schmerzen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung, Atembeschwerden und finanziellen Schwierigkeiten. Der Unterschied bezüglich Neutropenie konnte statistisch nicht betätigt werden. In der zweiten Studie wiesen beiden Gruppen eine vergleichbare Anzahl an Personen auf, die innerhalb von 5 Jahren einen Rückfall erlitten oder Metastasen entwickelten (Mistelgruppe: 21%, Kontrollgruppe: 28%). Ein Vorteil dieser Studien ist, dass sie eine

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
große Stichprobe untersuchen. Es gibt jedoch auch einige Kritikpunkte: Aufgrund der fehlenden Verblindung (das heißt kein Placebo für die Kontrollgruppe, Untersucher und Patienten wissen, dass sie Mistel/keine Mistel bekommen) kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den positiven Effekten lediglich um Placebo- oder Aufmerksamkeiteffekte handelt. Zusätzlich wurde vor allem in der ersten Studie in der Berechnung nicht berücksichtigt wurde, dass viele verschiedene Einzeltests durchgeführt wurden (Je mehr Einzeltests man macht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich fälschlicherweise Unterschiede in den Daten finden, obwohl sich die Gruppen eigentlich gar nicht unterscheiden). Abgesehen davon wurde in den Studien dieselbe Kontrollgruppe untersucht wie in Tröger (2014 und 2016). Aus diesem Grund können die Ergebnisse dieser insgesamt vier Studien nicht unabhängig voneinander betrachtet werden.									
Tröger (2014). Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial.	Prospektiv, Monozentrisch, offen, randomisiert, Pilotstudie + Follow-up, 2 Arme *(eigentlich 3 Arme → ein Arm hier nicht ausgewertet, Tröger (2009), Ref.ID* 914*),* <u>Tröger (2014):</u> Eingeschlossen: *N* = 65, Ausgewertet: *N* = 59, <u>Tröger (2016):</u> Ausgewertet:	Mammakarzinom $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ <u>Tröger (2014):</u> Postop Weiblich *Alter: Arm A: Mittelwert (SD) = 50.4 ± 6.9 Arm B: Mittelwert (SD) = 50.8 ± 8.0* CTX: Cyclophosphamide/Adriamycin/5-Fluoruracil <u>Tröger (2016):</u> Arm A: Post CTX+Mistel	<u>Tröger (2014):</u> **Arm A:** *n* = 34 CTX + Mistel Helixor® A (HxA), subkutan 3×1 mg, 3×5 mg, 3×10 mg, 3×20 mg, 3×30 mg, Rest 50mg 3xWoche; Durchschnittlich 52.3±2.8 Injektionen pro Pat. **Arm (B):** *n* = 31 CTX <u>Tröger (2016):</u> **Arm A + B**	<u>Tröger (2014):</u> **Primärer Endpunkt:** 1. QoL (EORTC QLQ-C30): vor jedem der 6 CTX Zyklen und mind. 3 Wochen nach CTX **Sekundärer Endpunkt:** Neutropenie (neutrophil <1,000/μL) <u>Tröger (2016):</u> **Endpunkt:**	<u>Tröger (2014):</u> **Zu 1.** (Mittelwert Unterschied zur Baseline; Arm A – Arm B (Effekt)) **Funktionsskalen Arm A > Arm B** 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), $p < 0.01$ Globaler Gesundheitszustand: 1.3 (0.1),ns Körperliche Leistung: 1.0 (0.1), ns **Symptomskalen**	<u>Tröger (2014):</u> Grad nach CTCAE 42 Lokale Hautreaktionen (Grad 1: 1; Grad 2: 13, Grad 3: 27) 1Konjunctivitis (Grad 2) <u>Tröger (2016)</u> Keine Angaben zu CoI	Unterstützt durch Helixor® Heilmittel GmbH & Co. KG, Rosenfeld, Germany. Tröger ist seit 1.1.2015 für klein. Forschung der Iscador® AG Schweiz tätig.	PRO Ethikvotum Adäquate Randomiserungsmethode Vergleichbare Gruppen zur Baseline Geringer Dropout und Intention to treat Analyse Große Konfidenzintervalle CONTRA Jeweils zwei Artikel, mit derselben	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM Ref.ID: 1279 **Tröger (2016). Fünf-Jahres-Nachbeobachtung von Patientinnen mit Brustkrebs nach einer randomisierten Studie mit Viscum album (L) Extrakt.**	*N* = 57, Serbien, Tröger (2014): 12.05-02.07 Tröger (2016): 06.06-05.12	Arm B: Post CTX *Alter:* *Arm A: Mittelwert (SD) = 50.2 ± 7.1* *Arm B: Mittelwert (SD) = 51.8 ± 7.8*	Zusatztherapien nach CTX: RTx (*n* = 28); AHT (tamoxifen; *n* = 20); Sonstige: trastuzumab (*n* = 4), docetaxel (*n* = 1)	DFS (innerhalb 5 Jahre, 1xJahr Kontrolle)	**Arm A < Arm B** 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 Fatigue: −1.33 (-0.1), ns Dyspnoe: -0.44 (-0.04), ns Finanz. Schwierigkeiten: -2.29 (-0.12), ns **Zu 2.:** (Anzahl Fälle) Arm A: 7 (bei 7 Pat.) Arm B: 9 (bei 8 Pat.) *p* = 0.628 Tröger (2016): Median (Monaten): Keine Berechnung, max Rezidiv/Metastasenwkt. nur 33% DFS-Rate: Arm A: 9/28			Kontrollgruppe (s. Tröger 2009, 2012) Keine Verblindung Keine Kontrolle des multiplen Testens Unterschiede in Altersangaben zwischen Tröger (2014) und Tröger (2016)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
Deutsche Zeitschrift für Onkologie Ref.ID: 389					Arm B: 8/29, $p = 0.746$ **Schlussfolgerung der Autoren:** Tröger (2014): *This pilot study showed an improvement of quality of life by treating breast cancer patients with HxA additionally to CAF. Although the open design may be a limitation, the findings show the feasibility of a confirmatory study using the methods described here.* Tröger (2016): *Die additive VaL-Therapie während der 18 Wochen andauernden Chemotherapie von Brustkrebspatientinnen in frühem Stadium hat in dieser Studie keinen Einfluss auf die Rezidiv- und Metastasenrate*				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)/WW	Finanzierung	methodische Bemerkungen/	Evidenz-klasse (Oxford)
					innerhalb von 5 Jahren gezeigt.				

Tröger (2014b, 2016): In diesen beiden Studien wurden zwei Gruppen untersucht, wobei eine Gruppe zusätzlich zur Chemotherapie noch das Mistelpräparat Helixor® und die Kontrollgruppe nur Chemotherapie erhielt. In der ersten Studie wurden die Ergebnisse zur Lebensqualität und zu Neutropenie (verminderte Anzahl von Immunzellen, z.B. weiße Blutkörperchen, im Blut) berichtet und in der zweiten Studie das krankheitsfreie Intervall der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Abschluss der Chemotherapie untersucht. Ein statistisch bedeutsamer Unterschied im positiven Verlauf der selbsteingeschätzten Lebensqualität fand sich zugunsten der Misteltherapie im beruflichen, emotionalen und sozialen Bereich, sowie hinsichtlich unangenehmer Beschwerden (Schmerzen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Verstopfung). Der Unterschied bezüglich Neutropenie konnte statistisch nicht betätigt werden. In der zweiten Studie wiesen beiden Gruppen eine vergleichbare Anzahl an Personen auf, die innerhalb von 5 Jahren einen Rückfall erlitten oder Metastasen entwickelten (Mistelgruppe: 32%, Kontrollgruppe: 28%). Ein Vorteil dieser Studien ist, dass sie eine große Stichprobe untersuchen. Es gibt jedoch auch einige Kritikpunkte: Aufgrund der fehlenden Verblindung (das heißt kein Placebo für die Kontrollgruppe, Untersucher und Patienten wissen, dass sie Mistel/keine Mistel bekommen) kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den positiven Effekten lediglich um Placebo- oder Aufmerksamkeitseffekte handelt. Zusätzlich wurde vor allem in der ersten Studie in der Berechnung nicht berücksichtigt, dass viele verschiedene Einzeltests durchgeführt wurden (Je mehr Einzeltests man macht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich fälschlicherweise Unterschiede in den Daten finden, obwohl sich die Gruppen eigentlich gar nicht unterscheiden). Abgesehen davon wurde in den Studien dieselbe Kontrollgruppe untersucht wie in Tröger (2009 und 2012). Aus diesem Grund können die Ergebnisse dieser insgesamt vier Studien nicht unabhängig voneinander betrachtet werden.

2.5.2.16. Rhabarber

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Morbidität									
Yu (2008) 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 Ref.ID: 1158	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert. Einschluss-Kriterien: Alter >18 Jahren; Biopsie oder Zytologie bestätigt inoperablen (nicht resezierbaren) Lungenkrebs im Stadium III; Lebenserwartung ≥6 Monate; Karnofsky Leistung-Score ≥80; Gute pulmonale Funktion (Verhältnis des forcierten Exspirationsvolumens bei 1 Sek. auf die Vitalkapazität ≥50%, Verhältnis der	N=80 Alter (in Jahren), Mittelwert (SD): 64,1 (6,85) (Rhabarber); 63,0 (6,91) (Placebo) Geschlecht: 24,3% Frauen (Rhabarber) 35,1% Frauen (Placebo) Land: China	Rhabarber (*Rheum officinale Baillon*) wässriger Extrakt. *Hersteller: Beijing Medicinal Material Company (Bejing, China)* Dosierung: 20mg/kg täglich Dauer: 6 Wochen Kontrolle: Placebo Beide Gruppen haben sich 6 Wochen lang einer 3D-CRT unterzogen. Gesamtdosis 60-70 Gy.	**Primär:** 1. Strahlungsinduzierte Lungentoxizität (RILT): Lent-Soma-Skala nach 6 Wochen und 6 Monaten. 2. Pulmonale Funktion a) Forciertes Exspirationsvolumens bei 1 Sekunde (FEV1) -b) Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO)	***1. Strahlungsinduzierte Lungentoxizität*** Signifikant geringeres Auftreten von RILT in der Rhabarbergruppe verglichen mit der Placebogruppe nach 6 Wochen (Rhabarber: 32.4%; Placebo: 56,7%, *p<0,05*), und 6 Monaten (Rhabarber: 27.0%; Placebo: 52,8%, *p<0,05*), ***2. Pulmonale Funktion*** FEV1: Signifikant höheres FEV1 Volumen in Rhabarbergruppe verglichen mit der Placebogruppe nach 6 Wochen (p<0,01), nicht jedoch nach 6 Monaten (n.s.) DLCO: Keine Unterschiede zwischen den Gruppen nach 6 Wochen, aber signifikant höhere DLCO in Rhabarbergruppe verglichen mit der Placebogruppe nach 6 Monaten *(p<0,05).*	Unerwünschte Ereignisse: 4 Patienten mit Diarrhöe in Rhabarbergruppe	Finanzierung: National Natural Science Foundation of China (No. 30472262); Traditional Chinese Medicine Drug Administration of Shandong Province (No. 2005-054); Natural Science Foundation of Shandong Province (No. Y2004C31). COI: keine	Nicht registriert. Studienqualität (Risk of Bias): SB: low PB: unclear DB: unclear AB: low RB: low	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid auf das alveoläre Volumen ≥50%). Ausschluss-Kriterien: Schwere Herzerkrankungen								

Yu (2008): Zusammenfassung: Eine häufige unerwünschte Nebenwirkung der Strahlentherapie bei Patienten mit Lungenkrebs ist die strahlungsinduzierte Lungentoxizität (RILT). Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch Husten, Kurzatmigkeit und Fieber. In dieser Studie testeten Forscher einen Extrakt aus der Rhabarberpflanze auf RILT und auf die Lungenfunktion während der Strahlentherapie. Nach der Strahlentherapie litten Patienten, die den Rhabarber-Extrakt einnahmen, weniger häufig an strahlungsinduzierter Lungentoxizität, dieser Effekt hielt auch noch bis zu 6 Monate an. Einige Aspekte der Lungenfunktion verbesserten sich nach 6 Wochen, nicht jedoch nach 6 Monaten. Vier Patienten, die das Rhabarber-Extrakt einnahmen, erlebten während der Studie einen Durchfall.

Abkürzungsverzeichnis: Biologische Therapien II

3D-CRT: three-dimensional conformal radiation therapy**;** 6 MWT: six minutes walk text; AB: Attrition bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch zu hohe Anzahl Studienabbrecher, keine Intention-to-treat Analyse); AC: Asymmetrie Koeffizient; AE: Adverse Events; AMSTAR: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews: 0 bis 11 mögliche Punkte: höhere Punkte = höhere Qualität; ARI: acute respiratory infections; AUC: area under the curve; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI: Brief Pain Inventory; BUN: Blut-Harnstoff-Stickstoff; CA125: Cancer Antigen 125; CG: Control Group; CI: 95% Konfidenzinterval; CIN bzw CINV: Chemotheray induced nausea vomiting; CoI: Conflict of Interest (Interessenskonflikt); CR: Cimicifuga racemosa; CRF: Cancer related fatigue; CSSP: Catterall-Skin-Scoring-Profil (1 keine sichtbare Reaktion; 2 Licht-Erythem; 3 mäßiges Erythem; 4 schweres Erythem; 5 trockene Schuppung < 50% der bestrahlten Haut; 6 trockene Schuppung > 50% der bestrahlten Haut; 7 Blasenbildung präsent; 8 feuchte Schuppung < 50% der bestrahlten Haut; 9 feuchte Schuppung > 50% der bestrahlten Haut; 10 Geschwüre präsent); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DB: Detection bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch fehlende Verblindung der Datenerheber); DFS: Desease Free Survival; DPOAEs: Distortion Product Otoacoustic Emissions; ECOG: Index der Eastern Co-operative of Oncology Group; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EF: Effectsize; EORTC: European Organisation for research and Treatment of Cancer; EORTC-CTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Common Toxicity Criteria; EORTC QLQ-C30:

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Nebenwirkungen (NW)	Finanzierung	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – 30 items: für Lungen CA: QLQ- CL-13, für Magen CA QLQ-STO-22; ESAS: Edmonton Symptom Assessment System; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-G/ L: Functional Assessment of Cancer Therapy – Global/ Lung; FAS: Full Analysis Set; FEMg: Fraction excretion of magnesium; FENa: fraction excretion of sodium; FLIC-Score: Functional Living Index; FLIE: Functional Living Index- Emesis; FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; FSI: Fatigue Symptom Inventory; 5-FU: 5-Fluoruracil; GBE: Ginkgo biloba Extrakt; GCFS: Global Chalder Fatigue Scale; GD: Mean Group difference; GFR: Glomerular filtration rate; GHQ: General Health Questionnaire-12; GLQ-8: Gobabal Life Quality; GSE: Global Symptom Evaluation; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HD: High Dose (hoher Dosis-Gruppe); HGS: hand grip strength; HP-A: High-Phytoestrogen (Gruppe) A; HP-B: High-Phytoestrogen (Gruppe) B; HR: Hazard Ratio; IG: Interventionsgruppe; IGF: insulin-like growth factor; IGFBP-3: insulin-like growth factor binding protein 3; INVR: Rhodes Inventory of Nausea, Vomiting and Retching; KCR: urine potassium to urea creatinine ration; KG: Kontrollgruppe; KI: Karnofsky Index; KMI: Kupperman Index; KPS: Karnofsky Performance Scale; LD: Low Dose (niedrige Dosis-Gruppe); LP: Low-Phytoestrogen (Gruppe); M: Mittelwert; M: Mistel; MC: Mean Change from Baseline; MD: Mittelwertsdifferenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSI-SF: Multidimensional Fatigue Symptom Inventory–Short Form; MMSE: Mini-mental State Examination; MOS-SS: Sleep Scale from the Medical Outcome Study; MRS: Menopause Rating Scale; MTX: Methotrexat; N: Anzahl; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE v 3, 4: National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3, 4; NGAL/Cr: urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to urine creatinine concentration; NHMRC: National Health and Medical Research Council Hierarchy of Evidence guidelines IV-I (I strongest level) https://nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-guidelines-prevention-and-control-infection-healthcare-2010#table_3__nhmrc_grades_of_evidence; NRS: numeric rating scale; n.s. : nicht significant; OB: Other bias (andere Gründe des Risikos für systematische Verzerrungen); OS: overall survival; PB: Performance bias (Risiko für systematische Verzerrungen Entblindung der Patienten oder Therapeuten); PFS: progression free survival; PG-SGA: Patient-generated Subjective Global Assessment; PNP: Periphere Neuropathie; PO: palonosetron; POMS: Profile of Mood States; PoSSe: postoperative symptom severity scale; PSA: prostate-specific antigen; PSADT: Prostate Specific Antigen doubling time; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; PTA: Pure Tone Audiometry; QoL: Lebensqualität; r: Effektstärke r; RB: Reporting bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch selektive Berichterstattung); RCT: Randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RoB: Risk of Bias; RoB 2 Tool: Cochrane Risk of Bias Tool 2019 - 5 Domains: https://drive.google.com/file/d/18Zks7k4kxhbUUlbZ51Ya5xYa3p3ECQV0/view; RR: Risk Ratio; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; s. significant; RTOG ARMSC: Radiation Therapy Oncology Group Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria – Grad 0 (keine Reaktion), 1 (schwaches Erythem oder trockenes Desquamation), 2 (mäßiges bis zügiges Erythem; unregelmäßiges feuchtes Desquamation, meist beschränkt auf Hautfalten; mäßiges Ödem), 3 (feuchtes Desquamation außer Hautfalten; Blutungen verursacht durch kleinere Traumata oder Abrieb), 4 (Hautnekrose oder Geschwürbildung der Dermis; spontane Blutungen von der betroffenen Haut); RTOG Diarrhöe, Proktitis und Zystitis: Radiation Therapy Oncology Group criteria for Diarrhoea, Proctitis and Cystitis – Grad 0 (keine Symptome), 1 (leichte Symptome, die keine Behandlung erfordern), 2 (Symptome, die auf eine einfache ambulante Behandlung ansprechen und den Lebensstil nicht beeinträchtigen), 3 (Distress-Symptome, die den Lebensstil beeinträchtigen; können eine Krankenhausaufnahme oder eine kleinere Operation erfordern), 4 (große Operation oder langer Krankenhausaufenthalt erforderlich), 5 (tödliche Komplikationen); SAS: Self-Rating Anxiety Scale; SB: Selection bias (Risiko für systematische Verzerrungen durch Fehler in der Erstellung der Randomisierungssequenz oder der verblindeten Gruppenzuordnung); SD: Standard deviation; SDS : Self-Rating Depression Scale; SF-36: Medical Outcome Scale Short Form-36; SGOT: serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SHBG: sex hormone-binding globulin; SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz mit [95% Konfidenzintervall bzw. Bayes'sches Glaubwürdigkeitsintervall]; SNR: Signal to Noise Ratio; Std.: Stunde; SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve (Fläche unter der kumulativen Rankingkurve); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWOG: Southwest Oncology Group; TAU: Treatment as usual (Weiterführung der bisherigen Therapie ohne aktive Studienintervention); TEC: Docetaxel, Epirubicin, Cyclophosphamid; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs: versus; W: Woche; WHO: World Health Organization; WHOQOL-BREF: World Health Organization Quality of Life Assessment-Bref; Wobenzym (Kasseroller): Pankreatin 100mgs, Papain 60mgs, Bromelain 45mgs, Trypsin 24mgs, Lipase 10mgs, Amylase 10mgs, a-Chymotrypsin 1mg, Rutoside 50mgs

2.6. Sekundäre Pflanzenstoffe

2.6.1. Curcumin

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hejazi (2013). A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. *Journal of Cancer Science and Therapy*. Ref.ID: 70	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 45 , Ausgewertet: N = 40, Iran, 03.11 – 03.13	Prostatakarzinom T1-2, M0 männlich Alter: Mittelwert (SD): 70.74 (8.21) RTX	**Arm A:** N = 20 RTX + Curcumin BCM95, Biocurcumin (500g Kapsel mit 440mg Curcumin und 38mg ätherischem Kurkuma-Öl) oral, 3xtäglich jeweils 2 Kapseln Beginn: Woche -1 RTX Dauer: bis RTX-Ende, insgesamt ca. 9 Wochen	T0: Woche-1 RTX, T1: 3 Monate nach RTX (20 Wochen nach T0) Hejazi (2016) **Prim. Endpunkt:** 1. PFS (innerhalb 1 Jahr) Hejazi (2013) **Sekundärer Endpunkt:** 2. QoL (EORTC QLQ-PR25)	Hejazi (2016) Zu 1. PSA-Spiegel (ng/ml) innerhalb 3 Monaten: Mittelwertsveränderung T1-T0 (SD) A: 0.12 (0.16), B: 0.13 (0.06); p = 0.78 → keine Angaben zum PFS innerhalb einem Jahr Hejazi (2013): Zu 2. T1 Mittelwertsunterschied A-B (kontrolliert für Baseline-Wert) (95% KI) Harn-Symptome: -14.1 (-24.7, -3.4); p = 0.011	Laut Angabe keine NW	Teil der Dissertation von Jalal Hejazi Finanziell unterstützt durch National Nutrition and Food Technology Research Institute, Iran National Science Foundation und Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Curcumin/Placebo-Kapseln	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Hohe Compliance Akzeptabler Dropout (A: 10%, B: 15%) Intention-to-treat Keine Baseline-Unterschiede hinsichtlich QoL **CONTRA:** Kleine Stichprobe, keine Poweranalyse gerechnet Gruppenunterschiede zur Baseline (Gesamte Antioxidant-Kapazität; p = 0.045)	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hejazi (2016). Effect of Curcumin Supplementation During Radiotherapy on Oxidative Status of Patients with Prostate Cancer: A Double Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrition and Cancer.* Ref.ID: 69			**Arm B:** N = 20 RTX + Placebo (500g Reismehl)		A sign. weniger Symptome als B Blasen-Symptome: 5.4 (-4.5, 15.4); p = 0.275 Behandlungsbezogene Symptome: 7.9 (-3.1, 18.9); 0.155 Sexuelle Aktivität: -3.5 (-19.0, 12.0); p = 0.652 **Zusammenfassung der Autoren:** Hejazi (2016) "PSA levels were reduced to below 0.2 ng/ml in both groups, 3 mo after treatment, however, no significant differences were observed between the 2 groups regarding treatment outcomes." Hejazi (2013):		von ArjunaNatural Extracts Ltd. bereitgestellt	Andere Endpunkte berechnet, als im Studienprotokoll beschrieben, dort primäre Endpunkte PFS und PSA nach einem Jahr, in der Studie nur QoL und PSA-Wert nach drei Montaten Schlechte Berichtqualität	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					"Curcumin can confer radioprotective effect in patients with prostate cancer who undergo radiation therapy through reducing the severity of radiotherapy related urinary symptoms. However supplementation with 3 g/ day curcumin could not reduce the severity of bowel symptoms or other treatment related symptoms."				

Hejazi (2013, 2016): In diesen beiden Studien wurden dieselben Prostatakarzinompatienten untersucht. Eine Hälfte nahm während der Radiotherapie drei Mal täglich Curcumin-Kapseln ein und die andere Hälfte stattdessen Placebo-Kapseln. In der ersten Studie wurde die Lebensqualität der Patienten betrachtet. Die Curcumin-Gruppe berichtete weniger harnbezogenen Symptome, die die Lebensqualität einschränkten. Keine Unterschiede fanden sich hinsichtlich blasenbezogenen und behandlungsbezogenen Symptome sowie hinsichtlich der sexuellen Aktivität. In der zweiten Studie zeigten sich zwischen den Gruppen keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des Prostataspezifisches Antigens (PSA; ein wichtiger Marker beim Prostatakrebs) im Blut über die Studie hinweg. Positiv an diesen Studien war die doppelte Verblindung (Patienten/Untersucher wissen nicht, welcher Gruppe sie angehören), die geringe Ausfallrate und dass die Mehrheit der Patienten das Curcumin/Placebo eingenommen hat, wie vorgegeben. Insgesamt war es jedoch nur eine sehr kleine Stichprobe und beiden Gruppen haben sich schon zur Beginn der Studie leicht unterschieden. Zudem wurden andere Endpunkte berichtet, als im Studienprotokoll beschrieben.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Mansouri an (2015). The effect of "curcuma Longa" topical gel on radiation -induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Internatio nal Journal of Radiation Research.* Ref.ID: 84	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 37, Ausgewertet: N = 37, Iran, 02.10 – 05.10	Kopf-Hals-Karzinom Stadium: kA 16% weiblich Alter: Mittelwert (SD): 51.34 (12.08) RTX	**Arm A:** N = 19 RTX + Curcumin Topisches Kurkuma-Gel (0.5%) 3xtäglich gesamten Mund mit Gel bestreichen Beginn: Tag 0 RTX Dauer: gesamte RTX (21 Tage) **Arm (B):** N = 18 RTX + Placebogel	T0. T1-T3: Tag 7, 14, 21 **Primäre Endpunkte:** 1. Mukositis 2. Brennen im Mund (VAS) 3. Mundschleim haut-Erythema 4. Orales Ulcus	Zu 1. <u>Max. Grad der Mukositis (Anzahl (%) der Pat.)</u> Grad 1: A: 15 (78.9%), B: 3 (16.7%) Grad 2: A: 4 (21.1%), B: 8 (44.4%) Grad 3: A: 0 (0%), B: 7 (38.9%) Grad 4: A und B: 0 Gruppenunterschied in Verteilung der Grade: $p < 0.001$ <u>Zeit zw. T0 und Auftreten von max. Mukositis:</u> kA zu Zahlen; $p = 0.315$ <u>Inzidenz max. Mukositis (Anzahl (%):</u> T1: A: 4 (21.1%), B: 8 (44.4%) T2: A: 6 (31.6%), B: 4 (22.2%) T3: A: 9 (47.4%), B: 6 (33.3%)	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung **CONTRA:** Kleine Stichprobe, keine Poweranalyse Mögliche Gruppenunterschiede zur Baseline können nicht ausgeschlossen werden, kaum Angaben zu Baseline-Charakteristiken (nur Geschlecht, Alter und RTX-Dosis) Schlechte Berichtqualität (z.B. keine Angaben, wie sich Krebsarten zwischen den Gruppen verteilen, keine Angaben zum Dropout und zur Compliance)	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 2. Mittelwert (SD) A: 3.7 (2.1), B: 7.9 (2.0); p < 0.001 Zu 3. Max. Größe in mm (Mittelwert [SD]): A: 4.9 (2.2), B: 8.9 (2.7); p < 0.001 Zu 4. Max. Größe in mm (Mittelwert [SD]): A: 1.3 (2.7), B: 6.4 (4.2); p < 0.001 **Zusammenfassung der Autoren:** “This study showed that the topical gel, containing curcuma longa’s derivate, can effectively reduce the oral symptoms of mucosits in patients undergoing head and neck cancer radiotherapy.				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					This herbal drug improves the grade of mucositis and reduces the size of oral lesions resulting from radiotherapy to the head and neck region."				
Mansourian (2015): In dieser Studie wurden Patienten mit Kopf-Hals-Tumor während der Radiotherapie untersucht. Die Patienten bekamen die Anweisung 3 Mal täglich den gesamten Mundraum mit einem Gel zu bestreichen, wobei die eine Hälfte ein Curcumin-Gel bekam und die andere Hälfte ein Placebo-Gel. In der Curcumin-Gruppe gab es mehr Fälle von schwerer Mukositis (eine Entzündung der Schleimhaut, eine häufige unerwünschte Nebenwirkung von Radiotherapie) als in der Placebo-Gruppe. Zudem berichteten die Patienten der Curcumin-Gruppe geringeres Brennen im Mund und hatten kleinere Hautrötungen der Mundschleimhaut und kleinere Geschwüre im Mund. An dieser Studie gibt es einige Kritikpunkte. Es wurde nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht und es ist nicht ausgeschlossen, dass sich die beiden Gruppen zur Beginn der Studie unterschieden haben, weil nur sehr wenige Charakteristiken der Patienten zu Beginn der Studie berichtet wurden. Zudem hat die Studie allgemein eine schlechte Berichtqualität, es fehlt zum Beispiel die Angabe, inwiefern die Patienten die Gels so verwendet haben, wie es vorgegeben war.									
Rao (2014). The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation -Induced Oral Mucositis	Prospektiv, monozentrisch, einfach (Beobachter), randomisiert, 2 Arme Eingeschlossen: N = 80, Ausgewertet: N = 79,	Kopf-Hals-Karzinom T1-TX, N0-NX, M0-MX Prä-RTX 20% weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 55.96 (12.25); Range: 26-85	**Arm A:** N = 40 Curcumin-Lösung 1 Kapsel mit 400g Curcuminpuder in ca. 80ml Wasser aufgelöst (von der Pflegekraft zubereitet)	**Primärer Endpunkt:** 1. Orale Mukositis (wöchentlich ab Beginn der RTX, 7 Wochen) **Sekundäre Endpunkt:** 2. Toxizität	Zu 1. Woche 1-7: A < B; $p < 0.001$, nur aus Grafik entnommen, keine Werte angegeben Fälle unerträglicher Mukositis: A: 14/39, B: 34/40; $p < 0.0001$ Zu 2. Anzahl (%) der Pat. bei denen	Keine Angaben zu NW	Laut Angabe keine CoI Keine finanzielle Unterstützung	**PRO:** Ethikvotum Aktive Kontrolle Große Stichprobe gemäß Poweranalyseberechnung Geringer Dropout (A: 2.5%, B: 0%) **CONTRA:**	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: *An Investigational Study. Integrative Cancer Therapies*. Ref.ID: 90	Indien, 01.12-09.12	Nur RTX, RTX + CTX oder RTX + CTX + OP	10ml als Mundspülung (4xje 2 Min. lang) Tag 1 RTX 6xtäglich Dauer: 7 Wochen **Arm (B):** N = 39 Povidon-Iod-Lösung (1:100; 1ml Betadine, 100ml Wasser) Mundspülung je 10ml 2xtäglich Dauer: 6 Wochen		Therapieunterbrechung nötig: A: 7 (17.95), B: 9 (24) ns. Anzahl der verlorenen Tage: Mittelwert (SD) A: 7(0), B: 7.25 (0.56) ns. Gewichtsverlust: Mittelwert (SD): A: 3.92 (2.13), B: 4.45 (2.15); p < 0.001 **Zusammenfassung der Autoren:** "Gargling with turmeric by head and neck cancer patients undergoing radiation therapy provided significant benefit by delaying and reducing the severity of mucositis. Turmeric is readily available, relatively inexpensive, and			Arm A muss sehr viel häufiger den Mund spülen als Arm B Schlechte Berichtqualität (z.B. kann man teilweise Zahlen nur Grafiken entnehmen)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					highly accepted making it useful in cancer treatment."				
Rao (2014): In dieser Studie wurden die Wirksamkeit einer Curcumin-Mundspülung im Vergleich zu einer Povidon-Iod-Mundspülung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor während der Radiotherapie untersucht. Über die gesamte Radiotherapie hinweg war Mukositis (eine Entzündung der Schleimhaut, eine häufige unerwünschte Nebenwirkung von Radiotherapie) in der Curcumin-Gruppe weniger schwerwiegend als in der anderen Gruppe. In der Curcumin-Gruppe gab es auch insgesamt weniger Fälle von unerträglicher Mukositis. Zudem verloren Curcumin-Patienten im Durchschnitt weniger Gewicht als die anderen. Keine Gruppenunterschiede fanden sich hinsichtlich der Anzahl an Patienten, bei denen eine Therapieunterbrechung nötig war und hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer der Unterbrechung.									
Ryan (2013). Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients.	Prospektiv, monozentrisch, doppelt, randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 35, Ausgewertet: N = 30, USA, 01.2008-01.2010	Mammakarzinom 0 – IV weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 58.1 (2.2) RTX	**Arm A:** N = 14 RTX + Curcumin Curcumin C3 Complex® oral 500mg Kapseln (≥95% Curcuminoide) 3xtäglich je 4 Kapseln Dauer: 7 Wochen (gesamte RTX) **Arm B:** N = 16 RTX + Placebo	**Prim. Endpunkte:** 1. Schwere der Radiodermatitis (Hautmessungen wöchentlich nach 5. RTX-Sitzung mit RDS-Skala) 2. Feuchte Desquamation **Sek. Endpunkte:** 3.: Dermatitis-Röte (mit	Zu 1. Mittelwertdifferenz A–B (SD; 95% KI) -0.8 (0.8, -1.4; -0.2); p = 0.008 <u>Modell über die Zeit:</u> A vs. B (ohne Berücksichtigung der Zeit): p = 0.963, aber sign. Arm/Woche-Interaktion p = 0.007, d.h. der Verlauf über die Zeit ist unterschiedlich, laut Graphik A und B bis Woche 4 ähnlichen Verlauf, dann steigen die Werte in A weniger	Lauf Angabe keine NW	Finanziert durch den FDA IND no. 75,444; NCI PHS grant 1R25CA10618; Dermatology Foundation Research Career Development Award; und URMC CTSI KL2-RR024136.	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung mit Kontrolle (A: 5/14 [35.7%] der Pat. denken, dass in Curcumin Arm, B: 2/16 [12.5%] der Pat. denken, dass in Placebo-Arm) Hohe vergleichbare Compliance-Raten (Mittelwert [SD]: A: 96.6% [6.6%], B: 98.4% [3.2%]; p = 0.344) Erfassung der erwarteten und der aktuellen Schmerzen zur Baseline	1b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Radiation research. Ref.ID: 92			500 mg Calciumhydrogenphosphat und gelbe Lebensmittelfarbe	Colorimeter ermittelt) 4.: Schmerzen (SI und MPQ-SF) 5. Toxizität (weitere Symptome des SI)	stark an und fallen in Woche 7 sogar ein wenig ab; B steigt kontinuierlich an Zu 2. (Anzahl in %) A: 28.6%, B: 87.5%; p = 0.002 Zu 3. A vs. B (ohne Berücksichtigung der Zeit): p = 0.328, Arm/Woche Interaktion: p = 0.588 d.h. keine sign. Unterschiede des Röte-Verlaufs Zu 4. Mittelwertveränderung Baseline - RTX-Ende (95% KI) Schmerzen an RTX-Stelle: A: 1.929 (0.855, 3.002), B: 1.313 (0.365, 2.260); p = 0.504			**CONTRA:** Sehr kleine Stichprobe Dropoutrate: A: 18%, B: 11%, keine intention-to-treat-Analyse Keine Kontrolle des multiplen Testens	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Anderer Schmerz: A: −0.286 (-1.309, 0.738), B: −0.563 (-1.432, 0.307); p = 0.967 MPQ-SF: MPQ -gesamt: A: 4.643 (2.045, 7.241), B: 2.875 (1.543, 4.207); p = 0.144 Wahrgenommener Schmerz: A: 0.857 (0.358, 1.356), B: 0.813 (0.523, 1.102); p = 0.644 Sensorischer Schmerz: A: 3.286 (1.217, 5.354), B:1.750 (0.827, 2.673); p = 0.081 Affektiver Schmerz: A: 0.500 (0.061, 0.939), B: 0.375 (-0.008, 0.758); p = 0.550 Keine sign. Unterschiede zw. Arm A und B				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Betrachtung der Schmerzarten: Bohrend („gnawing), schmerzend („aching“), zersplitternd („Splitting) (A > B, p < 0.021), sonst kein sign. Unterschiede Zu 5. Keine sign. Unterschiede (Übelkeit, Erbrechen, Depressivität, Kurzatmigkeit, Gedächtnis, Appetit, Diarrhö, Miktion, Haut, Schlaf, Fatigue, Aktivität, Stimmung, Arbeit, Beziehungen, Laufen, Lebensqualität) **Zusammenfassung der Autoren:** “In conclusion, oral curcumin, 6.0 g daily during radiotherapy,				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					reduced the severity of radiation dermatitis in breast cancer patients."				

Ryan (2013): In dieser Studie wurden Brustkrebspatientinnen während der Radiotherapie untersucht, wobei eine Hälfte parallel zur Radiotherapie Curcumin einnahm und die andere Hälfte ein Placebo. In der Curcumin-Gruppe wurde die Schwere von Radiodermatitis (eine häufige Hautkrankheit, die mit Radiotherapie assoziiert ist) am Ende der Radiotherapie deutlich geringer eingeschätzt als in der Placebo-Gruppe. Die beiden Gruppen wiesen unterschiedlicher Verläufe der Radiodermatitis-Schwere auf. Ab der vierten Woche stieg die Intensität in der Curcumin-Gruppe weniger steil an als in der Placebo-Gruppe und nahm von Woche sechs bis sieben sogar leicht ab. Zudem traten in der Curcumin-Gruppe weniger Fälle von feuchter Hautablösung auf. Hinsichtlich der Röte der Dermatitis, des erlebten Schmerzes und weiterer unerwünschter Symptome wie z.B. Übelkeit und Erbrechen fanden sich so gut wie keine Unterschiede zwischen den Curcumin- und den Placebo-Patienten. Positiv an dieser Studie war die doppelte Verblindung (Untersuchter/Patienten wissen nicht, welcher Gruppe sie angehören). Negativ war jedoch, dass nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht wurde und dass sehr viele Einzeltests durchgeführt wurden. Das erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass man zufällig einen bedeutsamen Unterschied berechnet, obwohl eigentlich kein Gruppenunterschied vorhanden ist.

2.6.2. Epigallocatechingallat (EGCG)

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Crew (2012): Phase IB Randomized,	Multizentrisch Doppelt verblindet Randomisiert	Brustkrebs (Östrogen- und Progesteron-Rezeptor-negativ),	**Arm A:** N=16, Polyphenon E-Kapsel, inkl. 400mg EGCG,	T0: Baseline, T1: nach 6 Monaten	Zu 1. Dosis-limitierende-Toxizitäten:	Erfassung: Verwendung der CTCAE	P. Brown (Coautor) ist Berater/Beirats mitglied von Susan G.	**PRO:** Multizentrische Studie Ethikvotum	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study of Polyphenon E in Women with Hormone Receptor-Negative Breast Cancer. *Cancer Prevention Research.* Ref.ID: 803	4 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=40 (Ausgewertet: N=40, intent-to-treat; Drop-out: N=6) USA (Houston und New York), Juli 2007 bis August 2009	Stadium I-III (nicht metastasiert), letzte CTx, RTx oder OP vor mind. 6 Monaten Geschlecht: 100 % weiblich Alter: Median=52; Range=36-64	2 x tgl., für 6 Monate **Arm B**: N=11, Polyphenon E-Kapsel, inkl. 600mg EGCG, 2 x tgl., für 6 Monate **Arm C:** N=3, Polyphenon E-Kapsel, inkl. 800mg EGCG, 2 x tgl., für 6 Monate **Arm D:** N=10, Placebo, k.A. außer „passend“	**Prim. Endpunkt:** 1. Maximal tolerierte Dosis (Toxizitätsniveau von 25% der Teilnehmer mit Toxizität ≥ Grad II nach CTCAE) Weiterhin erhoben wurden Präklinische Outcomes.	Arm A: 6.25% (Grad III Rektalblutung – Tag 18), Arm B: 27% (Grad II Gewichtszunahme – Tag 138, Grad III Verdauungsstörung – Tag 40, Grad III Schlafstörung – Tag 6), Arm C: 33% (Grad III Transaminasenerhöhung (ALT) - Tag 91) Die Rektalblutung traf bei einer Frau mit bereits bestehender Divertikulose mit Krankenhausaufenthalt auf. Daraufhin Änderung des Protokolls mit Ausschluss von Frauen mit Magen-Darm-Blutung in der Vorgeschichte. **Zusammenfassung der Autoren:**	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A+B+C und D Anzahl der Nebenwirkungen (Anzahl der betroffenen Patienten in %): Arm A+B+C: Übelkeit: 8 (27) Durchfall: 3 (10) Verstopfung: 3 (10) Verdauungsstörungen: 10 (33) Bauchschmerzen: 1 (3) Blähungen: 1 (3)	Komen (Brustkrebsorganisation USA) Der Chefredakteur von Cancer Prevention Research ist ein Autor des Artikels Laut Angabe keine CoI der anderen Autoren	Wash-out und Kontrolle von Störfaktoren: Verzicht auf Teesubstanzen und eingeschränkter Konsum von Koffein ab 30 Tage vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie Verwendung von CRM (continual reassessment method) und damit auch Erfassung von Langzeiteffekten **CONTRA:** Erfassung der hormonellen NW wie unregelmäßige Menstruation eher schwierig, da auch postmenopausale Frauen in Studie Intent-to-treat-Analyse bei NW führt dazu, dass NW unterschätzt werden können (hier	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					„Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die Dosisstufe 2 (600mg zweimal täglich) als maximal tolerierte Dosis für Polyphenon E definiert.“	Magen-Darm-Blutung: 1 (3) Gewichtszunahme: 1 (3) Herzrasen: 1 (3) Luftnot: 0 (0) Husten: 0 (0) Erhöhte Transaminasen: 3 (10) Erhöhtes Bilirubin: 0 (0) Erhöhte Alkalische Phosphatase: 2 (7) Erhöhte Lipase: 2 (7) Erhöhte Harnsäurewerte: 1 (3) Proteinurie: 3 (10) Anämie: 2 (7) Kopfschmerzen: 2 (7) Verwirrtheit: 0 (0)		wäre per protocol besser) Statistischer Vergleich der NW nicht nach Dosis und Grad getrennt (das Studiendesign sorgt per Definition dafür, dass sich die Gruppen hinsichtlich Grad II und Grad III NW nicht zu stark unterscheiden, da vorher festgelegt ist, dass die Dosis verringert wird, wenn Grad II NW auftreten) Baseline augenscheinliche Unterschiede: in Gruppe A+B+C waren 47% der Patientinnen Stage I und 30% Stage II, in Gruppe D 20% Stage I und 60 % Stage II)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						Schlaflosigkeit: 4 (13) Unregelmäßige Menstruation: 1 (3) Hitzewallungen: 1 (3) Erröten: 0 (0) Vaginale Beschwerden: 0 (0) Arm D: Übelkeit: 2 (20) Durchfall: 2 (20) Verstopfung: 0 (0) Verdauungsstörungen: 2 (20) Bauchschmerzen: 2 (20) Blähungen: 1 (10) Magen-Darm-Blutung: 0 (0)			

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						Gewichtszunahme: 0 (0) Herzrasen: 1 (10) Luftnot: 1 (10) Husten: 1 (10) Erhöhte Transaminasen: 0 (0) Erhöhtes Bilirubin: 1 (10) Erhöhte Alkalische Phosphatase: 0 (0) Erhöhte Lipase: 0 (0) Erhöhte Harnsäurewerte: 1 (10) Proteinurie: 1 (10) Anämie: 0 Kopfschmerzen: 2 (20) Verwirrtheit: 1 (10)			

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						Schlaflosigkeit: 0 (0) Unregelmäßige Menstruation: 1 (10) Hitzewallungen: 0 (0) Erröten: 1 (10) Vaginale Beschwerden: 1 (10) Insgesamt überwiegend Grad I NW im Bereich Magen-Darm-Trakt.			

Crew (2012): In dieser Dosis-eskalierenden-Studie wurde zunächst einigen Teilnehmern 400mg EGCG (in Form von Polyphenon E-Kapseln) zweimal tgl. 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 NW 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. Insgesamt wurden es 40 weibliche Patientinnen mit einem ehemaligen Hormon-Rezeptor-negativen Brustkrebs. Letztendlich erhielten 16 Teilnehmer 400mg, 11 Teilnehmer 600mg und 3 Teilnehmer 800mg EGCG zweimal tgl. für 6 Monate (insgesamt 30 Teilnehmer EGCG). Die Kontrollgruppe mit insgesamt 10 Teilnehmern erhielt ein passendes Placebo. Das Verhältnis von 3:1 (EGCG:Placebo) wurde im Vorhinein festgelegt. Am Ende der Studie wurde neben den NW auch die maximal tolerierte Dosis ermittelt. Insgesamt wurden 5 dosis-limitierende-Nebenwirkungen in den EGCG-Gruppen berichtet, aufgrund derer die Dosisstufe 2 (600mg EGCG zweimal tgl.) als maximal tolerierte Dosis definiert wurde. Im Durchschnitt hatten die Teilnehmerinnen 513mg EGCG bekommen. Statistisch zeigte sich kein Unterschied in den Nebenwirkungen zur Placebogruppe. Allerdings tendieren die angewandten Berechnungen dazu, Unterschiede zu unterschätzen. Eine Teilnehmerin, die EGCG nahm und in der Vorgeschichte eine bestehende

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Divertikulose mit Krankenhausaufenthalt hatte, bekam eine starke Rektalblutung (Grad III). Von den Studienleitern wurde daher beschlossen, Frauen mit Magen-Darm-Blutung in der Vorgeschichte in Zukunft auszuschließen.									
Emami (2014): Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of green tea in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Journal of research*	Prospektiv Monozentrisch Doppelt verblindet Randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=42 (Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: N=42) Iran, Februar 2013 bis September 2013	Standardisierte Bestrahlung mit 5000cGy (1000cGy wöchentlich) bei Becken- und Bauchmalignitäten (Prostata, Gebärmutter, Gebärmutterhals, Blase, Rektum und Dickdarm); Krebsart und Stadium: k.A. RTx, Ctx, Post-OP Geschlecht: 45% weiblich Alter: Arm A: MW=65.7; SD=9.3, Arm B:	**Arm A:** N=21, Grüner-Tee-Tablette oral, 450mg, 1 x tgl. für 5 Wochen während der Bestrahlung **Arm B**: N=21, Placebo-Tablette, Einnahme s.o.	**Prim. Endpunkte** 1. Häufigkeit und Schwere von Durchfall (Häufigkeit mit Tagebuch, Einstufung der Schwere mittels CTCAE) 2. Häufigkeit und Schwere von Erbrechen (Häufigkeit mit Tagebuch, Einstufung der Schwere mittels FLIE) Tgl. Erfassung mittels Tagebuchführung (Anzahl,	Zu 1. Woche 2: kein Unterschied der Häufigkeit ohne Durchfall, Arm A: N=16, Arm B: N=18 (p=0.4); Woche 3-5: Signifikant geringere Häufigkeit von Durchfall in Arm A im Vergleich zu Arm B, Woche 3: Ohne Durchfall, Arm A: N=14, Arm B: N=9 (p=0.04) Woche 4: Ohne Durchfall, Arm A: N=16, Arm B: N=7 (p=0.002) Woche 5: Ohne Durchfall, Arm A: N=17, Arm B: N=8 (p=0.002) Zu 2.	Laut Angabe keine NW/WW	Laut Angaben keine CoI Studie wurde vom Forschungskanzler der Medizinischen Universität Isfahan finanziert	**PRO:** Ethikvotum Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben Poweranalyse durchgeführt und Kriterien erfüllt Ausschluss bei Einnahme anderer Medikamente gegen Durchfall **CONTRA:** Insgesamt kleine Stichprobe Kein Test auf Normalverteilung Keine detaillierten Informationen über Randomisierungsprozess	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. Ref.ID: 800		MW=58.7; SD=13.6; Gemeinsamer MW=62.2		Konsistenz des Stuhls, Auftreten von Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Magen-Darm-Krämpfen) vom 1. Tag der 2. Woche bis zum Ende der 5. Woche	Kein signifikanter Unterschied zwischen Armen u./o. Zeitpunkten **Zusammenfassung der Autoren:** „Unsere detaillierte Analyse deutet darauf hin, dass die Verabreichung von grünem Tee die Häufigkeit und Schwere von akutem strahleninduziertem Durchfall bei Patienten mit Becken- und Bauchmalignität reduziert.“			Kaum demographische Variablen (Krebsart, Stadium, Erstdiagnose, Medikamenteneinnahme, Komorbiditäten, vorherige Erfahrungen mit etc. fehlt) Angaben im Text nur „p<“, wenig aussagekräftig und unstimmig mit Angaben aus Tabelle (vgl. Alter, Gruppenvergleiche) Unklar, zu welchem Vergleich der p-Wert in der Tabelle gehört, bzw. was verglichen wurde (Auftreten von Erbrechen oder das nicht-Auftreten?), Unzureichende Beschreibung der Ergebnisse im Text Angabe im Text, dass über die 4 Wochen im Durchschnitt öfter Erbrechen und Diarrhöe	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								in Placebogruppe auftaucht. Dies ist statistisch nicht hinterlegt und somit eine irreführende Berichterstattung. Diskussion gibt an, dass die Intervention Diarrhöe senken konnte – doch dafür gibt es keinen statistischen Beweis. Im Text wird nur angegeben, dass Friedman Analyse keine Erhöhung finden konnte. Korrekt wäre: Senkung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Ergebnisteil wird von der Häufigkeit des Erbrechens und Durchfall während der 1. Woche berichtet, aber die Messung begann offiziell erst in der 2. Woche – irreführende Zeitangaben.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Sehr kurze Berichterstattung, mit wenig Details und Unstimmigkeiten. Statistische Ergebnisse nicht nachvollziehbar und Interpretation der Ergebnisse durch Autoren fehlerhaft und missverständlich.	
Emami (2014): In dieser Studie wurden 42 Patienten, die eine standardisierte Bauch- oder Beckenbestrahlung erhielten, zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine Tablette mit 450mg Grünen Tee, die andere Gruppe eine Placebo-Tablette, jeweils einmal täglich für 5 Wochen. Weder die Teilnehmer noch die Studienleiter wussten, ob sie die Tablette mit grünem Tee oder ohne Wirkstoff bekommen. Die Häufigkeit und Schwere von Durchfall und Erbrechen wurde mittels Tagebuchführung vom ersten Tag der zweiten Woche bis zum Ende der fünften Woche ermittelt. Es zeigten sich Gruppenunterschiede bezüglich der Häufigkeit von Durchfall, eine Reduktion des (Bestrahlung-induzierten) Durchfalls durch Grünen Tee konnte statistisch aber nicht nachgewiesen werden. Bei der Reduktion von Erbrechen zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Des Weiteren war die Grüner-Tee-Tablette gut verträglich. Insgesamt ist die Berichterstattung in der Studie mangelhaft und es ergeben sich einige Widersprüche. Auch die Interpretation der Ergebnisse durch die Autoren ist fehlerhaft und missverständlich und lässt zu wünschen übrig.									
Henning (2015): Randomized Clinical Trial of Brewed Green and Black Tea	Prospektiv Multizentrisch Offen (Block-)Randomisiert 3 Arme	Prostata-Adenokarzinoms Prä-OP (Radikale Prostatektomie) Geschlecht: 100% männlich	**Arm A:** N=34, 6 Tassen Grünen Tee pro Tag, inkl. 562mg EGCG, bis zur OP (durchschnittliche Dauer=33 Tage)	T0: Baseline, T1: nach der Intervention **Sekund. Endpunkte** 1. Teepolyphenol-Aufnahme im	Zu 1. Nachweis von Teepolyphenolen im Prostatagewebe bei 32 von 34 Männern in Arm A, aber nicht in den anderen Armen; Nachweis von EGC, EC und Methyl-EGC	Laut Angabe gab es keine schwerwiegenden NW im Zusammenhang mit der Intervention, keine Angaben zur	Sponsor: National Institutes of Health (NIH) Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum Gruppenvergleichbarkeit ist gegeben Wash out und Kontrolle von Störfaktoren: Die Probanden wurden angewiesen, auf alle	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
in Men With Prostate Cancer Prior to Prostatectomy. *The Prostate*. Ref.ID: 804	Phase II Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=113 (Anzahl Teilnehmer, die die Intervention abgeschlossen haben: N=93; Attrition: N=9 in Arm A, N=7 in Arm B, N=4 in Arm C) USA (Los Angeles), 2008-2012	Alter: Arm A: MW=62.1; SD=6.9; Arm B: MW=61.4; SD=7.4; Arm C: MW=62.8; SD=6.2; Gemeinsamer MW=62.2; Range=40-70	**Arm B**: N=26, 6 Tassen Schwarzer Tee pro Tag, inkl. 28mg EGCG, bis zur OP (durchschnittliche Dauer=31 Tage) **Arm C:** N=33, 6 Tassen Wasser pro Tag, bis zur OP (durchschnittliche Dauer=29 Tage)	Prostatagewebe und Urin 2. Serum-PSA-Werte Weiterhin erhoben wurden Prostata Tumormarker und Urinoxidation als eigentlich primäre Endpunkte der Studie.	im frühen Morgenurin im gesamten Verlauf der Studie in Arm A und in deutlich niedrigeren Konzentrationen in Arm B ($p<0.01$); Keine Polyphenole in Arm C Zu 2. Mittelwert ± Standardabweichung ; Rückgang der Serum-PSA-Werte höher in Arm A im Vergleich zu Arm C ($p=0.04$), PSA in Arm A (N=30): T0=9.6±5.2 zu T1=8.4±4.3 vs. Arm C (N=30): T0=9.9±8.5 zu T1=10.0±9.0; Kein signifikanter Unterschied der Veränderungen	Erfassung der NW		Tees und Tee enthaltende Produkte (außer den Untersuchungstee) zu verzichten und keine Nahrungsergänzungsmittel oder Kräutertherapien zu konsumieren (d.h. Lycopin, Selen, Vitamin E, Fischöl und Sägepalme). Kontrolle der Therapieadhärenz (Tagebucheinträge: Arm A=95%, Arm B=92%, Arm C= 93%) Die Polyphenonzusammensetzung von dem gebrühten Tee (ein Beutel in 240 ml kochendem Wasser für 5 Minuten) wurde mittels HPLC mit elektrochemischem CoulArray-Nachweis bestimmt.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					zwischen Arm B und Arm C; p>0.05: PSA Arm B (N=23): T0 =9.2±4.3 zu T1=9.6±6.0 vs. Arm C (N=30) s.o. **Zusammenfassung der Autoren:** "Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der tägliche Verzehr von sechs Tassen gebrühtem Grüntee zur Aufnahme von Teepolyphenolen in der Prostata führte […] zukünftige Studien sind notwendig, um die Rolle des Grünen Tees für die Prävention und Behandlung von Prostatakrebs und eventuell für andere Prostatabeschwerde			Poweranalyse Testung auf Normalverteilung, Beachtung der Möglichkeit der α-Kumulierung durch multiples Testen und adäquate Anwendung statistischer Verfahren **CONTRA:** Nicht verblindet, aber aufgrund des unterschiedlichen Geschmacks der Tees auch eher schwierig. Auswertung per-protocol (intention-to-treat wäre besser) Unstimmigkeiten bezüglich Gruppengröße für PSA-Werte (anscheinend nicht alle ausgewertet?, keine Informationen über fehlende Daten)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					n wie Prostatitis zu untersuchen.“			Hohe Attrition Multiple Endpunkte, die gesamte Falscherkennungsrate betrug 10.8%.	
Henning (2015): In dieser Studie wurden 113 Patienten mit Prostatakrebs zufällig in eine von drei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe trank täglich 6 Tassen Grünen Tee (inkl. 562mg EGCG), die zweite 6 Tassen Schwarzen Tee (inkl. 28mg EGCG) und die dritte 6 Tassen Wasser als Kontrollgruppe. Die Teilnehmer und Studienleiter wussten, ob Sie Tee oder Wasser getrunken haben, da es aufgrund des Geschmacks nicht möglich war, dies zu verhindern. Die Patienten tranken den Tee bis zur operativen Entfernung der Prostata, wonach auch das Gewebe untersucht wurde. Neben der Erhebung von verschiedenen Laborparametern wurde auch nach der Tee-Polyphenol Aufnahme im Prostatagewebe und Urin geschaut. Es zeigte sich nur in der Grüntee-Gruppe eine Tee-Polyphenol Aufnahme im Prostatagewebe bei 94% der Teilnehmer, was ggf. auf die durchgängige Zufuhr des Grünen Tees über den gesamten Tag zurückzuführen ist (im Vergleich zu einer Kapsel pro Tag). Im Morgenurin fanden sich bei allen Teilnehmern in der Grüntee- und Schwarztee-Gruppe (allerdings signifikant geringer) ebenfalls Tee-Polyphenole. In den Urinproben aus der Kontrollgruppe und in den Urinproben aus allen drei Gruppen vor der Intervention fanden sich keine Tee-Polyphenole. Des Weiteren wurde der PSA-Wert zu Beginn der Studie und nach der Intervention bestimmt. Hierbei zeigte sich eine kleine, aber signifikante Abnahme des Serum-PSA-Wertes in der Grüntee-Gruppe im Vergleich zur Kontroll- bzw. Wassergruppe. In der Schwarztee-Gruppe gab es keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Positiv anzumerken sind unter anderem die Kontrolle der Therapieeinhaltung und die gegebene Gruppenvergleichbarkeit. Kritisch anzumerken ist, dass nur die Studienteilnehmer ausgewertet wurden, die die Studie auch beendet haben, was nicht zwangsläufig der Realität entspricht. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der Intervention führen (bspw. in Hinblick auf die Abnahme des Serum-PSA-Wertes in der Grüntee-Gruppe). Außerdem wurden anscheinend nicht alle Studienteilnehmer bezüglich des Serum-PSA-Wertes ausgewertet, wozu genauere Gründe jedoch fehlen.									
Kessels (2017): Topical sinecatechins, 10%, ointment for	Monozentrisch Doppelt verblindet Randomisiert 2 Arme	Oberflächliches Basalzellkarzinom Prä-OP Geschlecht: k.A.	**Arm A:** N=21, topische Sinecatechinsalbe, 10% mit 55-72mg EGCG pro 1g Salbe	T0: Baseline, T1: nach 3 Wochen, T2: nach 6 Wochen, T3: nach 8 Wochen	Zu 1. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (Arm A: 1 Fall [5 %], Arm B: 2 Fälle [10%]; p>0.99)	Erhebung durch Arzt und wöchentliche Tagebucheintragungen der Patienten:	Laut Angabe keine CoI Unterstützung durch Willpharma BV zur Bereitstellung	**PRO:** Ethikvotum Poweranalyse durchgeführt und Kriterien erfüllt	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
superficial basal cell carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology.* Ref.ID: 805	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N= 42 (Drop-out: N= 3) Niederlande, Jan. 2014- Mai 2016	Alter: k.A.	(2x täglich, 6 Wochen lang, von Patienten selbst aufgetragen) **Arm B:** N=21, Placebosalbe, Anwendung s.o.	(direkt vor der OP) **Prim. Endpunkte** 1. Anteil der Patienten mit Tumorfreiheit durch histologische Untersuchung (T3) 2. Größe des Tumors (T1, T2, T3) Weiterhin erhoben wurden Präklinische Outcomes.	Zu 2. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (p=0.015) **Zusammenfassung der Autoren:** „Zusammenfassend konnte keine Evidenz dafür gefunden werden, dass 10% topische Sinecatechinsalbe in dieser Zusammensetzung zur Behandlung des oberflächlichen Basalzellkarzinoms wirkt.“	In Arm A signifikant höhere Häufigkeit von moderaten bis ernsthaften Hautrötungen (Zu T1/T2/T3 in %: Arm A: 10/12/9, Arm B: 6/2/2), Ödemen (Arm A : 2/6/3, Arm B: 0/0/0), Erosionen (Arm A: 5/7/4, Arm B: 1/0/0), Verkrustungen (Arm A: 3/10/6, Arm B: 2/0/0) und Juckreiz (Arm A: 10/13/12, Arm B: 3/0/1)	der Salben. Der Sponsor war nicht an der Konzeption und Durchführung der Studie beteiligt.	1 Woche Wash-out von Grünen Tee vor Studienbeginn Kontrolle von Ko-Interventionen (kein weiterer Konsum von Grünen Tee, immunsuppressive Medikation) Kontrolle der Therapieadhärenz **CONTRA:** Keine Angabe von demographischen Daten. Vergleichbarkeit der Gruppen zur Baseline? Bei so kleiner Stichprobe reicht Randomisierung möglicherweise nicht aus, um Vergleichbarkeit sicherzustellen. Intent-to-treat Analyse? Wegen geringem Drop-	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
								Out allerdings nicht gravierend. Verblindung könnte durch NW gestört worden sein, allerdings sind die Outcomes objektiv	
Kessels (2017): In dieser Studie wurden 42 Patienten mit einem oberflächlichen Basalzellkarzinom zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe bekam eine Salbe mit 55-72mg EGCG pro Gramm, die andere Gruppe eine Placebosalbe. Weder die Teilnehmer noch die Studienleiter wussten, ob sie die Salbe mit oder ohne Wirkstoff benutzten. Tumorgröße und Nebenwirkungen wurden nach 3, 6 und 8 Wochen untersucht. Am Ende der Studie wurde der Tumor herausgeschnitten und die Gewebeprobe untersucht. Hierbei wurden neben der Erhebung von Laborparametern auch festgestellt, inwiefern sich der Tumor zurückgebildet hatte. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen in Tumorgröße oder Tumorfreiheit. Allerdings traten bei der Salbe mit Wirkstoff einige Nebenwirkungen auf, nämlich moderate bis ernsthafte Hautrötungen, Ödeme, Erosionen, Verkrustungen und Juckreiz. Die Studie wurde nach allen Regeln der Kunst durchgeführt. Der einzige Mangel ist eine sehr kurze Berichterstattung ohne Angabe der demographischen Merkmale der Studienteilnehmer (Geschlecht, Alter usw.). Bei der sonst sehr guten Studienplanung und Qualität ist allerdings anzunehmen, dass die Vergleichbarkeit der Gruppen überprüft wurde.									
Lian (2014): Comparing the effectiveness of green tea versus topical metronidazole powder	Prospektiv Monozentrisch Verblindung: k.A. (wahrscheinlich nicht verblindet) (Block-) Randomisiert 2 Arme	Übelriechend bösartige Wunden Geschlecht: 90% weiblich Alter: Arm A: Median=55; Range=33-81; Arm B:	**Arm A:** N=15, Grüner Tee, täglicher Verbandswechsel für 7 Tage, Wunde mit Grüntee-Lösung spülen (1 Teebeutel auf 250 ml kochendes	**Prim. Endpunkte** 1. Geruch der Wunden: Erhebung mittels VNS (0="kein Geruch" und 10="der schlimmste Geruch, den man sich	Zu 1. Alle Patienten zeigten innerhalb von sieben Tagen nach der Behandlung eine Verringerung des Geruchs-Scores, es gab keinen signifikanten Unterschied in der Verbesserung des Geruchs in beiden	Laut Angabe keine NW, keine Angaben zur Erfassung der NW (wahrscheinlich nur Berichterstattung)	Die Studie wurde vom Ministerium für Gesundheit und Pflege finanziert.	**PRO:** Ethikvotum Poweranalyse durchgeführt und Kriterien erfüllt Block-Randomisierung mit versiegelten undurchsichtigen Umschlägen (durch einen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
in malodorous control of fungating malignant wounds in a controlled randomised study. *Proceedings of singapore healthcare.* Ref.ID: 802	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=30 (Anzahl Teilnehmer, die die Studie beendet haben: N=29; Attrition: N=1 in Arm A, Patient starb an Tag 5) Singapur, November 2005 bis Oktober 2008	Median=46; Range=35-81	Wasser für 10 Minuten), Wunde mit saugfähigem Kissen aus trockenen Grünteebeutel (1 bis 50 cm^2-1 Teebeutel, 51 bis 100 cm^2-2 Teebeutel) abdecken und mit Klebeband befestigen **Arm B**: N=15, Metronidazolpuder, täglicher Verbandswechsel für 7 Tage, Wunde mit normaler Kochsalzlösung 0.9% spülen, Metronidazolpuder in das Wundbett streuen (1 bis 50cm^2-400mg	vorstellen kann"), täglich von Patient und Krankenschwester 2. QoL: Erhebung mittels Fünf-Punkte-Fragebogen, der mit der VNS eingeschätzt wurde (0 ist das gesündeste Attribut und 10 das schlechteste), durchgeführt an Tag 1 und Tag 7 3. Wundheilung: Erhebung durch Aufnahme	Gruppen in eigener Bewertung, als auch durch Krankenschwester (p>0.05) Zu 2. Alle Patienten berichteten über eine Verbesserung der Geruchskontrolle nach Tag 7 (p=0.00), Beeinträchtigung des täglichen Lebens (p=0.00), körperliche Beschwerden (p=0.00), Appetit (p=0.00) und soziale Aktivitäten (p=0.00); aber es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen (p>0.05), außer für Q5 zugunsten von Arm A zu Tag 1 (Interferenz des Geruchs mit sozialen Aktivitäten) (p=0.04)			wissenschaftlichen Mitarbeiter) Wash out: Patienten, die systemisches Metronidazol erhalten oder Patienten, die länger als 30 Tage mit topischem Metronidazol behandelt wurden, wurden ausgeschlossen Kontrolle von Störfaktoren (wie Wundgröße, nekrotisches Gewebe und nekrotische Menge): Die Eigenschaften der Wunden in beiden Gruppen waren vergleichbar (außer Patienten in Arm A hatten signifikant größere Wundgrößen) Um die interne Konsistenz der Datenerhebung zu gewährleisten, nahmen	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Metronidazol, 51 bis 100cm²-800mg Metronidazol), Wunde mit saugfähigem Kissen abdecken und mit Klebeband befestigen	eines Bildes mit einer Digitalkamera, durchgeführt an Tag 1 und Tag 7	Zu 3. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen (p>0.05) Anmerkung: Acht Patienten in Arm A berichteten von einer "kühlenden" Wirkung auf das Wundbett nach der Reinigung mit der Grünteeflüssigkeit Zusammenfassung der Autoren: „Diese Studie hat ein vorteilhaftes alternatives Verfahren zur Behandlung von übelriechenden, fungierenden, bösartigen Wunden gezeigt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass Grüner Tee genauso effektiv			alle Datensammler an strukturierten Schulungen teil, die vom leitenden Prüfer durchgeführt wurden. Intention-to-treat Analyse **CONTRA:** Insgesamt kleine Stichprobengröße Wahrscheinlich nicht verblindet (k.A.) Gruppenvergleichbarkeit nicht hinreichend gegeben, Unterschied zur Baseline: größere Wunden in Arm A im Vergleich zu Arm B (p<0.04) Tool zur Bewertung der QoL wurde nicht validiert und wirkt suggestiv	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					ist wie Metronidazolpuder. Grüner Tee ist billig, leicht verfügbar und hat kein Risiko einer Arzneimittelresistenz über einen längeren Zeitraum."			Die Studie ist nicht für alle Krebspatienten repräsentativ (da nur schwerkranke, hospitalisierte Patienten aufgenommen wurden). Kurze Nachbeobachtungszeit	
Lian (2014): In dieser Studie wurden 30 Patienten mit übelriechenden bösartigen Wunden zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Bei der einen Gruppe wurden die Wunden täglich für 7 Tage mittels Grüntee-Beutel behandelt und in der anderen Gruppe mittels Metronidazol-Puder (=Antibiotikum in Puderform). Es wurden Daten bezüglich des Geruchs der Wunden, der Lebensqualität der Patienten und der Wundheilung erhoben. Insgesamt zeigten alle Patienten aus beiden Gruppen eine Reduzierung des Geruchs und eine Verbesserung der Lebensqualität. Unterschiede zwischen der Grüntee- und Metronidazol-Gruppe gab es diesbezüglich nicht. Es gab auch keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Heilungsprozesses. Somit hat sich gezeigt, dass die Behandlung der Wunden mit Grüntee genauso effektiv ist wie die mit Metronidazol. Außerdem berichteten 8 Patienten aus der Grüntee-Gruppe, dass sie nach der Reinigung mit der Grünteeflüssigkeit eine kühlende Wirkung im Wundbett verspürten. Insgesamt überzeugt die Studie durch ihre gute Berichterstattung und kritische Selbstbetrachtung. Dennoch ist die kurze Nachbeobachtungszeit und die nicht hinreichend gegebene Gruppenvergleichbarkeit bezüglich der Größe der Wunden kritisch anzumerken. Außerdem ist die Studie nicht für alle Krebspatienten repräsentativ, da es sich hier um schwer kranke hospitalisierte Patienten handelt.										
Nguyen (2012): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphen	Prospektiv Mono- oder Multizentrisch: k.A. Doppelt verblindet Randomisiert	Prostatakrebs Prä-OP (Radikale Prostatektomie) Geschlecht: 100% männlich Alter: Arm A:	**Arm A:** N=25, Polyphenon E (inkl. 800mg EGCG), 4 Kapseln (a 200mg EGCG) jeden Morgen zum Essen	T0: Baseline, T1: nach der Intervention **Sekund. Endpunkt:** 1. Serum-PSA-Wert	Zu 1. PSA-Werte zeigten eine stärkere Verringerung in Arm A als in Arm B, diese waren aber statistisch nicht signifikant (Arm A: -0.66±2.56, Arm B: -	Beschreibung und Einstufung mittels NCI CTCAE Version 3.0, Häufigkeit mittels Tagebucheintragungen	Laut Angabe keine CoI Finanzielle Unterstützung der Arbeit durch das National Cancer Institute und	**PRO:** Ethikvotum Wash out: Patienten, die innerhalb eines Monats nach Einschreibung regelmäßig Tee getrunken haben, wurden ausgeschlossen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
on E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities. *Cancer prevention research.* Ref.ID: 801	2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=50 (Anzahl Teilnehmer, die die Studie beendet haben: N=48, Attrition: N=1 in jedem Arm, OP abgesagt, Drop-Out: 2-23% fehlende Daten) USA, März 2007 bis Juli 2010	MW=63.4; SD=5.9, Arm B: MW=61.3; SD=5.7, Gemeinsamer MW=62.35	**Arm B**: N=25, Placebo, Einnahme s.o. Dauer: für 3 bis 6 Wochen vor der OP	Weiterhin erhoben wurden Bioverfügbarkeit von Grünteepolyphenolen im Prostatagewebe nach Intervention (als eigentlich primärer Endpunkt der Studie), Plasmakonzentration und weitere systemische und Gewebe-Biomarker.	0.08±1.28ng/ml; p=0.26); N (%), Reduzierung des PSA Arm A: 14 (58.3), Arm B: 8 (36.4), kein signifikanter Gruppenunterschied (p=0.15) **Zusammenfassung der Autoren:** "In dieser Studie fanden wir heraus, dass die Bioverfügbarkeit von Polyphenolen im Prostatagewebe gering war [...] die Polyphenon E-Intervention in Tablettenform wurde mit minimalen Nebenwirkungen gut vertragen."	NW waren alle Grad I oder II Insgesamt traten 18 (Arm A) und 39 (Arm B) NW auf. Zusammenfassung der NW, die bei mehr als 4% der Patienten in Arm A und B auftraten, unabhängig von der Zuordnung (Anzahl der Nebenwirkungen (Anzahl der betroffenen Patienten in %)): Arm A: Übelkeit: 4 (16)	das Arizona Cancer Center „Es mussten Seitengebühren bezahlt werden und deswegen muss dieser Artikel mit Werbung gekennzeichnet werden.“	Kontrolle der Therapieadhärenz (Kapselzahl und Einnahmekalender) Testung der Normalverteilung der Daten und Anwendung adäquater Tests **CONTRA:** Insgesamt kleine Stichprobengröße (Post-hoc Poweranalyse durchgeführt und Kriterien nicht erfüllt) Intention-to-treat Auswertung der NW (Unterschätzung von NW, per-protocol wäre besser, aber nur 4% haben die Studie nicht beendet) Per-protocol Auswertung der Endpunkte (intention-to-treat wäre besser)	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						Durchfall: 2 (8) Kopfschmerzen: 1 (4) Fieber: 0 (0) Gliederschmerzen: 0 (0) Muskelschmerzen: 0 (0) Arm B: Übelkeit: 4 (16) Durchfall: 5 (20) Kopfschmerz: 2 (8) Fieber: 3 (12) Gliederschmerzen: 2 (8) Muskelschmerzen: 2 (8)		Unklarer Randomisierungsprozess („participants were randomized…“; „the two groups were well matched…“) Keine Korrektur für multiples Testen für Vergleich zwischen Gruppen für Veränderungen (aber zumindest Einsicht dessen und vorsichtige Interpretation) Keine Angabe des Erhebungsortes Keine Erläuterungen zur Verblindung	

Nguyen (2012): In dieser Studie wurden 50 Patienten mit Prostatakrebs zufällig in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe nahm täglich jeden Morgen vier Polyphenon E Kapseln (insgesamt 800mg EGCG) ein, die andere Gruppe bekam ein passendes Placebo. Weder die Teilnehmer noch die Studienleiter wussten, ob sie die Kapsel mit oder ohne Wirkstoff einnahmen. Die Patienten nahmen die Kapsel so lange ein bis ihre Prostata operativ entfernt wurde. Danach wurde unter anderem das Prostatagewebe untersucht und verschiedene Laborparamater ausgewertet. Der Wirkstoff (Intervention) war nur in geringem Ausmaß im Prostatagewebe nachweisbar. Der PSA-Wert wurde zu Beginn der Studie und nach der Intervention bestimmt. Hierbei zeigte sich eine stärkere Abnahme des Serum-PSA-Wertes in der Polyphenon E-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Insgesamt traten hauptsächlich gering bis mäßig starke Nebenwirkungen auf (Grad I und II nach CTCAE), worunter Übelkeit die häufigste Nebenwirkung darstellte. Kritisch anzumerken ist die kleine Stichprobengröße. Außerdem wurden alle Patienten in die Auswertung der Nebenwirkungen miteinbezogen,

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
auch wenn sie die Studie gar nicht abgeschlossen haben. Dies kann zur Unterschätzung von Nebenwirkungen führen, allerdings ist nur jeweils ein Studienteilnehmer pro Gruppe ausgeschieden. Insgesamt lässt die Berichterstattung etwas zu wünschen übrig.									
Stendell-Hollis (2010): Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: a pilot study in overweight breast cancer survivors. *Journal of human nutrition and dietetics: the official*	Pilotstudie Prospektiv Mono- oder multizentrisch: k.A. Doppelt verblindet Randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer: N=54 (Anzahl Teilnehmer, die die Studie beendet haben: N=39; Attrition: N=6 in Arm A, N=9 in Arm B) USA, Zeitraum k.A.	Brustkrebsüberlebende Übergewichtig/fettleibig (BMI= 25-40kg/m²) Abschluss der Erstbehandlung für invasiven Brustkrebs im Frühstadium (I-III) mindestens 12 Monate vor und nicht mehr als 10 Jahre vor der Aufnahme in die Studie Geschlecht: 100% weiblich Alter: Arm A: MW=56.6; SD=8.1, Arm B:	**Arm A:** N=29, Grüner Tee, koffeinfrei, 960ml täglich (=4 Beutel, inkl. 128.84mg EGCG); 1 Teebeutel mit 240ml Wasser aufbrühen und für 3 Minuten ziehen lassen **Arm B**: N=25, Placebo, Zitrus-basierter Kräutertee, Einnahme s.o., beinhaltet kein EGCG Dauer: 6 Monate	T0: Baseline, T1: nach 6 Monaten **Prim. Endpunkte** 1. Körpergewicht: Messung unter Verwendung standardisierter Protokolle 2. Körperzusammensetzung (BMI, Körperfettanteil): Messung mittels Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung (DXA) nach standardisierten Verfahren	Zu 1. Arm A: Das durchschnittliche Körpergewicht wurde zu T1 um 1.2 kg reduziert, Arm B: Das durchschnittliche Körpergewicht stieg zu T1 leicht um 0.2 kg, diese Unterschiede waren nicht signifikant (p=0.23) Zu 2. Arm A: Der BMI wurde zu T1 um 0.5 kg/m² reduziert, der Körperfettanteil zu um 0.6%, Arm B: Der BMI ist zu T1 gleichgeblieben, der Körperfettanteil stieg zu leicht um 0.4%, diese	Keine Angaben zu NW Abbruch von 4 Probanden aufgrund von Intoleranz bzw. nicht Mögens des Tees (unklar welche Gruppe)	Laut Angabe keine CoI Die Arbeit wurde von der National Susan G. Komen Foundation (Brustkrebsorganisation) und dem Arizona Cancer Center unterstützt.	**PRO:** Ethikvotum Run-in Periode Kontrolle der Therapieadhärenz (durch die Verwendung von täglichen Teeprotokollen und die Teilnehmer mussten alle benutzten und unbenutzten Teebeutel an die Klinik zurückgeben, Compliance war mit > 94% in beiden Gruppen sehr gut) Testung der geschmacklichen Vergleichbarkeit der Teesorten (auch wenn nur mit n=6) Kontrolle der generellen Nahrungsaufnahme	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
journal of the British Dietetic Associatio n. Ref.ID: 806		MW=57.8; SD=8.5; Gemeinsamer MW=57.1; SD=8.2		Weiterhin erhoben wurden Metabolische Parameter und Lipidprofile.	Unterschiede waren nicht signifikant (p=0.22 für BMI, p=0.21 für Körperfett) **Zusammenfassung der Autoren:** „Die Ergebnisse dieser Pilotstudie zeigen eine Verbesserung des Stoffwechsels bei täglichem koffeinfreien Grünteekonsum über einen Zeitraum von 6 Monaten ohne signifikante Reduktion von Körpergewicht, BMI oder Körperfett bei übergewichtigen Brustkrebsüberleben den."			über AFFQ und Einbezug in Analyse Testung auf Normalverteilung der Daten (Baseline) **CONTRA:** Insgesamt kleine Stichprobengröße Hohe Attrition Per-protocol Auswertung (Intention-to-treat wäre besser)	

Stendell-Hollis (2010): In dieser Studie wurden 54 übergewichtige Patientinnen mit einer überlebten Brustkrebserkrankung in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe trank täglich 960ml koffeinfreien Grünen Tee (inkl. 128.84mg EGCG) für 6 Monate und die Kontrollgruppe trank Kräutertee. Weder die Teilnehmer noch die Studienleiter wussten, zu welcher Gruppe sie gehören. Sowohl vor Beginn der Studie als auch nach den 6 Monaten wurde neben verschiedenen Laborparametern auch das Gewicht, der BMI und der Körperfettanteil untersucht und miteinander verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gewicht, BMI und Körperfettanteil zwischen beiden

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Gruppen. Positiv anzumerken ist die insgesamt gute Berichterstattung und die Kontrolle der Therapieeinhaltung mittels Teeprotokoll und Rückgabe der benutzten und unbenutzten Teebeutel. Nachteilig sind allerdings die kleine Stichprobengröße und die relativ hohe Anzahl an Teilnehmern, die die Studie nicht beendet haben.									

2.6.3. Isoflavone

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Van Die (2014): Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU international.*	MA Suchzeitraum bis Februar 2013 MEDLINE, EMBASE, AMED, CINAHL, Cochrane CENTRAL	6 RCTs (7 Veröffentlichungen - Kumar 2007 I und II beziehen sich auf die gleiche Studie) PCa im Frühstadium mit geplanter Prostatektomie (Lazarevic 2011,	Arten der Intervention: Isoflavonpräparat 40-80mg täglich für 4-12 Wochen (Prevastein HC®) (Kumar 2010, Kumar 2007),	**Prim. Endpunkte:** 1. 5-Jahres Überlebensrate 2. Progression **Sekund. Endpunkt:** 3. PSA	Zu 1. Keine Ergebnisse in den Primärstudien Zu 2. In einer Studie wurde der Gleason-Score untersucht (Kumar 2010). Es gab keine sig.	Sieben der acht Studien berichteten über NW; Zwei davon haben es jedoch versäumt, den Arm anzugeben, in dem die Ereignisse	Primärstudien: Keine Angaben zu den CoI Übersichtsarbeit: Folgende CoI: Autor K.B. arbeitet als beratender Direktor für Forschung und Entwicklung bei MediHerb (Integria)	Primärstudien: Cochrane Tool zur Erfassung des Verzerrungsrisikos: Dalais (2004): U/U/L/L/U/L/U DeVere White (2010): U/L/L/L/L/L/U	1a

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 838 Eingeschlossene Primärstudien: Dalais (2004), deVere White (2010), Kumar (2004), Kumar (2010), Kumar (2007 I und II), Lazarevic (2011) Nicht relevante Primärstudien: Hamilton-Reeves (2007 I, 2007 II/2008)- Pat. mit Krebsrisiko, Miyanaga (2012)- Pat. mit Krebsrisiko	Einschlusskriterien: RCTs, soy/ isoflavones für sekundäre Prävention oder Behandlung des Prostatakarzinoms an Männern mit hohem Risiko oder bereits vorhandenen Prostatakarzinom Ausschlusskriterien: Multipräparate Anzahl Studien insgesamt: 8 RCTs	Kumar 2010, Kumar 2007, Dalais 2004), Watchfull waiting (Kumar 2004), Active surveillance (DeVere White 2010) Geschlecht 0% weiblich Alter k.A. Durchführungsländer USA (4 Studien), Norwegen (1 Studie), Australien (1 Studie)	Synthetisches Genistein-Aglycon 30mg täglich für 3-6 Wochen (Lazarevic 2011), Genistein-kombiniertes Polysaccharid mit 450mg Genistein und 300mg Daidzein täglich für 6 Monate (DeVere White 2010), Sojaproteingetränk mit 60mg Genistein täglich für 12 Wochen (Kumar 2004), Brot mit Sojaproteinkörnern mit 117mg Isoflavone	Andere nicht-patientenrelevante Outcomes: Stereoidhormon Serum-Level	Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Wert k.A.) Zu 3. In einer von fünf Studien gab es einen sig. Gruppenunterschied zugunsten der Isoflavone-Gruppe (Dalais 2004: Veränderung des PSA-Levels -12.4% vs. 40%; p=0.02) Meta-Analyse über 7 Studien (1 weitere RCT mit PC-Risiko noch enthalten) zeigte keinen sig. Effekt (Mittelwertsdiff. = -0.01; 95% KI: -0.74, 0.72; p= 0.98; I2= 0%).	auftraten. Die berichteten NW waren überwiegend mild, obwohl in einer Studie Bauchschmerzen gemeldet wurden, die als (mittelschwere) Ereignisse des Grades II eingestuft wurden (Kumar 2007). In Studien, in denen beide Arme untersucht wurden, traten NW mit ähnlicher	Australia, die eine Sojatablette herstellen. K.B und D.v.D. sind miteinander verwandt.	Kumar (2004): L/L/L/L/U/L/U Kumar (2007): L/L/L/L/L/L/L Lazarevic (2011): U/U/L/L/L/L/U Kumar 2010: k.A. da Studie zur Dosisfindung Ein Publikationsbias kann von den Autoren nicht ausgeschlossen werden Aufgrund der theoretischen Heterogenität der Studien (Präparat, Dosierung, Population) sind Ergebnisse der Meta-Analysen mit Vorsicht zu interpretieren	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			täglich für 22-27 Tage (Dalais 2004) Arten der Kontrollgruppe: Placebo (DeVere White 2010, Kumar 2007, Lazarevic 2011, Kumar 2004), Weizenbrot (Dalais 2004), Keine Kontrollgruppe ohne Isoflavone (Kumar 2010) Anzahl untersuchter Personen insg. N= 316 (in den relevanten Studien),		Subgruppenanalyse (nur Studien zum bestehenden Karzinom) zeigte ebenso keine sig. Effekte (p-Wert k.A.) Subgruppenanalyse (Tabletten vs. Nahrungsmittel) ergab keine sig. Effekte (p-Wert k.A.) In einer Studie (Dalais 2004) wurde eine Änderung des Verhältnisses von freiem PSA zu Gesamt-PSA festgestellt, die bei Brot mit Soja-Körnern eine signifikant größere	Häufigkeit sowohl im Behandlungs- als auch im Placebo-Arm auf (Kumar 2007, Lazarevic 2011). In einer Studie waren die NW, die als „wahrscheinlich mit der Intervention verbunden“ eingestuft wurden, häufiger im Placebo-Arm (Kumar 2007).		Stichprobengrößen gering Die Interventionsdauer war < 6 Monate Poweranalyse gab es in 3 Studien (Lazarevic 2011, deVere White 2010, Kumar 2004), nur eine hat die errechnete Teilnehmeranzahl erreicht (Lazarevic 2011), aber in allen Studien waren die Effekte kleiner als erwartet. D.h. Studien waren möglicherweise unterpowert. Übersichtsarbeit: **PRO:** Vier-Augen-Prinzip bei der Studienauswahl und Datenextraktion	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Anzahl ausgewerteter Personen: N= 274 (Drop-out/ Attrition = 13%) Durchschnittl. Stichrpobengröße: N= 53; Range 29-76		Änderung ergab als bei Weizenbrot (27.4% gegenüber -15.6%; P = 0.01). **Zusammenfassung der Autoren:** „Aus den Daten konnte aufgrund der Einschränkungen durch kleine Stichproben und kurze Studiendauer kein klares Verständnis der Auswirkungen von Soja / Isoflavone auf den PSA- […] Spiegel bei Männern mit […] Prostatakarzinom gewonnen werden. Ein gutes			Ausführliche Evidenztabellen Beurteilung des Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien mit Cochrane Tool Metaanalysen: theoretische Homogenität wird in Frage gestellt, aber offen diskutiert **CONTRA:** Kein Studienprotokoll Suchstrategie zu eng: 1 weitere relevante Studie wurde nicht gefunden (Sharma 2009) Keine Angabe der COI der Primärstudien	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Sicherheitsprofil konnte gezeigt werden.“				

Van Die (2014): Die Autoren haben selbst auf verschiedenen Datenbanken nach Studien mit Phytoöstrogenpräparaten bei Männern mit Prostatakarzinom gesucht und dabei insgesamt acht Studien gefunden. Die Dosierungen und Präparate in den gefundenen Studien waren unterschiedlich: zwischen 30 bis 300 mg Isoflavone täglich für 1 Woche bis 6 Monate. Die Kontrollgruppen haben meistens ein Placebo bekommen. Die Stichprobengrößen lagen zwischen 29 und 76 Teilnehmern. Eine Studie (Kumar 2010) untersuchte die Tumorentwicklung (Gleason-Score) und konnte keine bedeutsamen Effekte finden. Fünf Studien untersuchten den PSA –Wert (Lazarevic 2011, Kumar 2004, Kumar 2010, Dalais 2004, DeVere White 2010), wobei nur eine einen statistischen Effekt für das Isoflavone-Präparat zeigte (Dalais 2004). Nachdem die Ergebnisse von 7 Studien zusammengerechnet wurden, konnte kein mehr gefunden werden. Die methodische Qualität der gefundenen Studien wurde von den Autoren detailliert bewertet und als insgesamt gut befunden. Als Einschränkung der Studien wurde diskutiert, dass diese insgesamt nur wenigen Teilnehmer hatten. In statistischen Berechnungen lassen sich dann Effekte nur schwer finden. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der Studienlage keine klaren Aussagen zur Wirkung einer Isoflavone-Gabe auf die Entwicklung des Prostatakarzinoms oder den PSA-Spiegel getroffen werden können. Die Recherche der Autoren ist insgesamt von guter Qualität, da die Studienauswahl und Datenextraktion im Vier-Augen-Prinzip durchgeführt, die Studien sehr ausführlich in den Evidenztabellen dargestellt, die methodische Qualität der gefundenen Studien detailliert ausgewertet und methodische Einschränkungen offen diskutiert wurden. Nachteile sind, dass eine Studie übersehen wurde, die zum damaligen Zeitpunkt bereits veröffentlicht war (Sharma 2009, s.u.) und dass mögliche Interessenskonflikte der Autoren der gefunden Studien 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.

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Leggett (2015) : 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. *Nutrition and Cancer.* Ref.ID: 841 Eingeschlossene Primärstudien: MacGregor (2005), Nikander (2003), Quella	SR bis Juli/August 2012 Web of Knowledge, Scopus, OVID (Medline), PubMed, Cochrane Trials, Handsuche der Literaturverzeichnisse und grauer Literatur Einschlusskriterien: Brustkrebs, KAM, Englisch, klinische Stichproben. Ausschlusskriteri	4 RCTs Brustkrebs in der Vorgeschichte In 3 RCTs Tamoxifen Geschlecht 100% weiblich Alter k.A. Schottland, Finnland, USA, Kanada	Arten der Intervention: MacGregor (2005): „Phytosoya“-Tabletten mit 70mg Isoflavone täglich, für 12 Wochen Nikander (2003): Tabletten mit 114 mg Phytoestrogren-Isoflavone täglich, für 3 Monate Quella (2000): Soya mit 150 mg Isoflavone täglich für 4 Wochen Van Patten (2002):	MacGregor (2005): 1. QoL mit EORTC-QLQ-30 Brustkrebs-Modul, globaler Wert 2. Menopausale Symptome mit selbstentwickeltem Fragebogen Nikander (2003): 1. Klimakterische Symptome z.B. Hitzewallungen mit Kupperman	MacGregor (2005): Zu 1. und 2.: Keine sig. Unterschiede (p>0.05) zwischen den Armen zu allen Zeitpunkten Nikander (2003): Zu 1und 2: Keine sig. Unterschiede (p>0.05) zwischen den Armen auf den Skalen und Unterskalen nach 3 Monaten Quella (2000): Zu 1.: Keine sig. Unterschiede (p>0.05) zwischen den Armen	Keine Angaben zu NW/WW im Review	Primärstudien: Laut Angabe keine CoI bei MacGregor (2005) und Van Patten (2002) Keine Angaben zu den CoI bei Nikander (2003) und Quella (2000) Übersichtsarbeit: Keine Angaben zu den CoI Finanziert durch das Institut für Nutrition and Dietetics der Flinders Universtität in Australien	Primärstudien: Bewertung des Verzerrungsrisikos nach Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Manual (positive/neutral/negative validity): Alle 4 Studien haben eine positive Bewertung mit klarer Randomisierung, doppelter Verblindung, adäquater Power, validierten Outcomes und Intention-to-treat Analysen Übersichtsarbeit: **PRO:** Umfassende Beurteilung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien **CONTRA:**	1a

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
(2000), Van Patten (2002) Nicht relevante Primärstudien: Rostock (2011), Jacobsen (2001), Hemandez& Pluchino (2003) u.a. zu Traubensilberkerze, Traubenkernextrakt, Guarana u.a. KAM-Interventionen	en: Stichprobe verschiedener Krebsarten, Vitamine, Mineralien Anzahl Studien insgesamt= 22, davon zu Soya/ Isoflavone= 4, Anzahl untersuchter Personen für Soya/Isoflavone = 432		250 ml Soya-Getränk mit 90 mg Isoflavone täglich, für 12 Wochen Arten der Kontrollgruppe: Immer Placebotablette oder Placebo-Getränk in gleicher Dosierung wie Intervention	index und VAS 2. QoL mit Fragebogen zu Arbeitsfähigkeit, Depression, Ängstlichkeit, Selbstbewusstsein Quella (2000): 1. Anzahl und Intensität von Hitzewallungen mit selbstentwickeltem Fragebogen Van Patten (2002):	Van Patten (2002): Zu 1: Für die Anzahl der Hitzewallungen und für die Kombination aus Anzahl und Intensität wurde jeweils ein Mittelwert über die ersten vier Wochen vor Intervention berechnet und ebenso über die letzten vier Wochen der Intervention. Es ergaben sich keine sig. Unterschiede (p>0.05) zwischen den Armen für die Anzahl oder die Kombination aus Anzahl und			Kein Studienprotokoll Kein Vier-Augen-Prinzip bei der Studienauswahl und Datenextraktion, aber alle relevanten Studien zum Thema wurden gefunden Keine Angabe der Erhebungszeitpunkte und des Drop-outs Keine Darstellung der Adverse Events	

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				1. Anzahl und Intensität von Hitzewallungen mit Tagebuchführung der Patientinnen	Intensität der Hitzewallungen. **Zusammenfassung der Autoren:** „Zwei Studien berichteten über eine leichte Verringerung der Wechseljahresbeschwerden, insbesondere Hitzewallungen in beiden Gruppen (Nikander 2003, Van Patten 2002). Eine andere Studie ergab, dass Soja die Symptome der Menopause im Vergleich zur Placebogruppe nicht reduzierte (MacGregor 2005), während Quella et al. (2001) über				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					einen leichten Trend zur Verbesserung der Hitzewallungen in der Placebogruppe berichteten. Die Ergebnisse aller Studien waren jedoch nicht signifikant. Alle Studien erhielten eine positive Qualitätsbewertung.“				

Referenz/ Referenz Primärstudien	Studientyp	Merkmale untersuchter Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Leggett (2015): Diese Arbeit fasst alle vier relevanten Studien zum Thema Soja/Isoflavone bei Brustkrebspatientinnen zusammen. Die Patientinnen hatten alle Brustkrebs in der Vorgeschichte, in drei Studien nahmen sie weiterhin Tamoxifen. Es wurden die Symptome der Menopause, v.a. Hitzewallungen, und Lebensqualität untersucht. Die Teilnehmerzahlen reichten von 62 bis 175 und die Isoflavone-Dosis (teilweise direkt durch Tablettengabe, teilweise durch ein Sojagetränk) von 70 bis 342 mg über einen Zeitraum von 4 bis 12 Wochen. Es gab jeweils eine Gruppe von Patienten, die einen Placebo bekam, ohne dies jedoch zu wissen. Die Zuteilung von Präparat und Placebo war immer rein zufällig. Zwei Studien zeigten keinen Unterschied in den Wechseljahrsbeschwerden, insbesondere der Hitzewallungen, da eine Abnahme sowohl bei den Teilnehmern mit Soja/Isoflavone als auch mit Placebo stattfand (Nikander 2003, Van Patten 2002). Eine andere Studie ergab, dass Soja/Isoflavone die Symptome der Menopause im Vergleich zur Placebogruppe nicht verringerte (McGregor 2005), während Quella (2001) über einen leichten Trend zur Verbesserung der Hitzewallungen in der Placebogruppe berichtete. Alle Ergebnisse der Gruppenvergleiche waren jedoch statistisch nicht vom Zufall unterscheidbar. Die methodische Qualität der Studien wurde ausführlich bewertet und alle 4 Studien haben eine insgesamt positive Bewertung bekommen.									

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ahmad (2010): Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in	Monozentrisch Doppelte Verblindung Randomisiert 2 Arme, Eingeschlossen: N = 42	Prostatakrebs (T1c, T2a, T2b) RTX (externe Bestrahlung) 0% weiblich Alter: Median A = 60, B = 65	**Arm A:** N=20 200mg Soja Isoflavone-Tabletten täglich, für 6 Monate, beginnend mit erstem Tag der RTX	T0: Baseline T1: 3 Monate T2: 6 Monate **Prim. Endpunkte:** 1. Urogenitale Symptome mit selbstentworf	Zu 1. Harninkontinenz zu T1: A = 15.4% vs. B = 23.1%; zu T2: A = 7.7 % vs. B = 28.6%; Große/mittlere Probleme mit der Miktionsfrequenz zu	Erhebung der NW mit CTCAE: keine NW, die im Zusammenhang zum Wirkstoff standen	Keine Informationen über COI Brent Flickinger (Archer Daniels Midland, Decatur, IL) hat das Soja-	**PRO:** Ethikvotum Doppelte Verblindung Nach Angabe 100% Compliance bezüglich Tabletteneinnahme (aber keine Informationen wie	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
patients with prostate cancer. *Nutrition and cancer*. Ref.ID: 844	(Ausgewertet: Outcomes 1-3: N= 27, Attrition: 36%, Outcome 4: k.A.) Land: USA, Zeitraum: 11/2002 – 09/2006		**Arm B:** N=22 Placebo Tabletten, Dosis und Dauer s.o.	enen Fragebogen 2. gastrointestinale Symptome mit selbstentworfenen Fragebogen 3. erektile/ sexuelle Symptome mit selbstentworfenen Fragebogen Sekundärer Endpunkt: 4. PSA-Wert	T1 : A = 38.5% vs. B = 38.5%; zu T2: A = 0% vs. 7.1%; 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% Zu 2: Krämpfe oder Diarrhöe zu T1: A = 15.4% vs. B = 7.7%; zu T2: A = 7.7% vs. B = 21.4%; Großer/ mittlerer Schmerz beim Stuhlgang zu T1: A= 7.7% vs. B = 0%; zu T2: A = 7.7% vs B = 14.3%		Isoflavon und die Placebotabletten beigesteuert	Compliance ermittelt wurde) Selbstkritische Autoren: Studie nur zum Hypothesengenerieren statt Hypothesentesten, da Stichprobe zu klein bzw. Anzahl der Ereignisse zu gering für adäquate statistische Analysen **CONTRA:** Kleine Stichprobe Hohe Attrition: 36% Möglichkeit der täglichen Gabe von Multivitaminsupplementen, jedoch keine weiteren Informationen (Wie viele Patienten haben Supplemente bekommen?) Wenige demographische Angaben	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zu 3: Erektile Funktion: 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% Zu 4. Deutliche Reduktion in beiden Gruppen. Median, Reduktion in %:			Aufgrund fehlender statistischer Tests bleibt unklar ab welcher Größe des Unterschieds in den Häufigkeiten, diese als wichtig genug erachtet werden um im Text erwähnt zu werden Keine Verwendung standardisierter Fragebögen PSA-Ermittlung mit Median statt Mittelwert Cochrane RoB 2.0 LR/HR/SC/LR/SC	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					A Prä: 3.7 ng/ml, Post: 0.9 ng/ml, 75.70% vs. B Prä:4.9 ng/ml, Post: 2.0 ng/ml, 59.20% **Zusammenfassung der Autoren:** "Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse unserer Pilotstudie darauf hindeuten, dass die nachteiligen Auswirkungen der EBRT durch die Verabreichung von Soja-Isoflavonen bei Patienten mit Prostatakrebs gelindert werden konnten."				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ahmad (2010): 42 Patienten mit Prostatakrebs nahmen mit Beginn einer Radiotherapie 6 Monate lang täglich Tabletten mit 200mg Soja-Isoflavonen oder Placebos. Die Zuteilung von Wirkstoff oder Placebo war zufällig und verdeckt. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie, nach 3 und nach 6 Monaten bezüglich urogenitaler, gastrointestinaler und erektiler/sexueller Symptome mit (durch die Autoren selbsterstellten) Fragebögen befragt. Nach 3 Monaten schickten nur 26 der insgesamt 42 Teilnehmer die Fragebögen zurück, nach 6 Monaten nur 27 Teilnehmer. Die Autoren entschieden sich daher, keine statistischen Analysen durchzuführen, sondern die Ergebnisse nur zu beschreiben. In der Soja-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe bereits nach 3 Monaten eine positivere Entwicklung der Inkontinenz, des Harndrangs und des Erektionsvermögens und nach 6 Monaten auch bezüglich Darmkrämpfe/Durchfall und Schmerzen bei der Verdauung. Ein großer Nachteil der Studie ist, dass diese Ergebnisse nur auf einer sehr kleinen Teilnehmeranzahl beruhen und die Ergebnisse rein zufällig entstanden sein könnten. Es fehlen jegliche statistische Tests, um dies besser einschätzen zu können.									
Bosland (2013) : Effect of soy protein isolate supplementation on biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a randomiz	Prospektiv Multizentrisch doppelt verblindet + Verblindung der Datenauswertung randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N= 177 (Anzahl ausgewerteter Teilnehmer: N=159, Attrition Arm A= 7%, Arm B=13%,	Prostatakrebs (T1c/ T2) mit Prostataentfernung innerhalb der letzten 4 Monate und mit hohem Risiko für Rezidiv Geschlecht: 0 % weiblich Alter MW (SD): 61 (6.9)	**Arm A:** N= 87 Getränk mit 20 g Sojaprotein (mit allen Arten von Isoflavonen, auch Genistein, Daidzein, Glycitein), täglich, 2 Jahre **Arm B**: N= 90 Getränk mit 20 g Kalzium Kaseinate, täglich, 2 Jahre	PSA-Messungen alle 2-3 Monate **Prim. Endpunkte** 1. Biochemische Rezidivrate von Prostatakrebs (Entwicklung eines PSA-Spiegels von ≥ 0,07 ng/ml) 2. Zeit bis zum Rezidiv	Zu 1. Kein sig. Unterschied zwischen den Gruppen (Anzahl der Betroffenen mit Rezidiv n [%]: Arm A: 22 [27.2%], Arm B: 23 [29.5%]; hazard ratio HR [KI 95%] = 0.96 [0.53, 1.72]; p=0.89) Subgruppen-Analyse (As-treated-Analyse nur mit den adhärenten Teilnehmern): Kein sig. Unterschied zwischen den Gruppen (HR [KI	NW mit den CTCAE 4.0 erhoben: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen	Finanzierung durch das National Institute of Health, Prevent Cancer Foundation, United Soybeen Board. Solae LLC stellte das Interventionsmaterial zur Verfügung und prüfte Teile des Manuscripts Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum Soja-Konsum vor Studie und zur Baseline wurde überprüft und überdurchschnittlicher Konsum (mehr als 1x pro Woche) war Ausschlusskriterium Große Stichprobe Poweranalyse Doppelte Verblindung Genaue und transparente Berichterstattung	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
ed trial. *JAMA.* Ref.ID: 843	modifizierte intention-to-treat-Analyse) USA, July 1997-Mai 2010			**Zusätzlicher Moderator:** 3. Adhärenz mit Isoflavone-Blutspiegel, Tagebuch und Fragebogen	95%]: 0.97 [0.50, 1.75] p=0.81) Zu 2. Kein sig. Unterschied zwischen den Gruppen (Arm A: 31.5 Wochen, Arm B: 44 Wochen; p=0.62) Zu 3. Sehr gute Adhärenz (96% der Teilnehmer haben mehr als 90% der Präparate eingenommen, 8 Teilnehmer waren definitiv nicht adhärent, 13 Teilnehmer waren möglicherweise nicht-adhärent) **Zusammenfassung der Autoren:** „Diese […] Studie zeigte, dass die Entwicklung eines biochemischen Rezidivs von			Drop-Out Gründe, Raten und Zeitpunkte in beiden Armen vergleichbar Cochrane RoB 2.0 LR/LR/LR/LR/LR	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Prostatakrebs nach radikaler Prostatektomie [...] nicht verringert oder verzögert wurde. Die Intervention schien jedoch sicher zu sein und wurde gut vertragen.“				
Bosland 2013: Diese Studie wurde mit Prostatakrebspatienten gemacht, deren Prostata innerhalb der letzten vier Monate vor Studienbeginn entfernt wurde, die aber ein hohes Risiko dafür hatten, dass die Erkrankung erneut auftritt. 177 entsprechende Patienten wurden angewiesen, täglich ein Getränk entweder mit Isoflavonen oder mit Calcium (Placebo) zu sich zu nehmen. Die Zulosung der Getränkeart war zufällig und verdeckt, so dass weder Patienten noch Ärzte wussten, wer welches Getränk zu sich nahm. Die Studie ging zwei Jahre lang und wurde nach allen Regeln der Wissenschaft durchgeführt: Die Patienten wurden z.B. dazu angehalten, keine weiteren Sojaprodukte (die Isoflavone enthalten) zu sich zu nehmen und die Zuverlässigkeit der Einnahme wurde durch den Isoflavone- Blutspiegel, Tagebucheinträgen und Fragebögen kontrolliert. Zudem sind Berichterstattung und statistische Berechnungen gut nachvollziehbar und transparent. Für beide Getränkearten wurde bestimmt, wie viele Teilnehmer nach zwei Jahren von einer erneuten Erkrankung betroffen waren und wie lange die erkrankungsfreie Zeit angedauert hatte. Dabei zeigten sich in den statistischen Berechnungen keinerlei Unterschiede, d.h. dass die Patienten, die das Isoflavon-Getränk zu sich genommen hatten weder besser noch schlechter abschnitten als die anderen. Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden keine Unterschiede gefunden.									
Hamilton-Reeves, (2013) : Short-term soy isoflavone intervention in	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert Arme	Prostatakrebs lokal (T1-T2), bis zu 6 Wochen vor Prostatektomie Keine CTX, RTX oder Hormontherapie	**Arm A:** N= 42 Kapseln mit 51 mg Isoflavone, täglich für 2 bis 6 Wochen **Arm B**: N= 44	**Prim. Endpunkte** 1. PSA Moderator 2. Phytoöstrogen Blutspiegel-Equol-	Zu 1. Keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen nach 2 Wochen. Arm A: N=31, MW(SD)= 8 (5), Arm	Folgende NW wurden berichtet: In Arm A: 2 Fälle mit milden (Grad 1) gastrointestinalen	Laut Angabe keine CoI Finanzierung durch VA Merit Review und University of Kansas Cancer Center Pilot	**PRO:** Ethikvotum Studien-Protokoll Poweranalyse Vergleichbarkeit der Rahmenbedingungen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
patients with localized prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PloS one.* Ref.ID: 842	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=86 (Anzahl ausgewerteter Teilnehmer für PSA zur Halbzeit nach 2 Wochen: N= 68, nach 4 Wochen: N= 15, Attrition nach 2 Wochen 21%, nach 4 Wochen 82%) USA, April 2006-Mai 2009	Geschlecht: 0% weiblich Alter: MW (SD)= 62 (10)	Placebo, s.o.	Produzenten-Phänotyp Weitere nicht patientenrelevante Outcomes	B: N= 37, MW (SD)= 8 (4); p>0.05 Weitere Ergebnisse zu den Wochen 1-6 werden hier nicht angegeben, da Attrition immer größer war als 50%. Zu 2. 29 % der Teilnehmer wurden als Equol-produzierend eingestuft. Keine Subgruppenanalyse dazu **Zusammenfassung der Autoren:** „Diese Daten legen nahe, dass die kurzfristige Einnahme von Soja-Isoflavonen […] den PSA-Spiegel nicht beeinflusst.“	Beschwerden, 2 Fälle mit milden (Grad 1) „generellen“ Beschwerden In Arm B (Placebo) allerdings 6 Fälle mit milden gastrointestinalen Beschwerden und 3 Fälle mit milden „generellen“ Beschwerden Keine Angaben zur Erhebungsart	Grant program (JHR)	Soja-Konsum 90 Tage vor Studie war Ausschlusskriterium (Wash-out) und weiterer Konsum von Soja, Vitaminpräparaten und pflanzlichen Mitteln während Studie wurde untersagt **CONTRA:** Großer Drop-out/Attrition. Beste Teilnehmerrate nach 2 Wochen mit einer Attrition von 21% Nicht klar nachvollziehbar, ob intent-to-treat Analyse durchgeführt wurde Keine Systematische Erhebung der NW mit CTCAE Cochrane RoB 2.0 LR/HR/SC/LR/SC	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hamilton-Reeves (2013): In dieser Studie wurden über 80 Patienten mit lokalem Prostatakrebs untersucht, die noch vor einer Prostataentfernung standen. Sie sollten bis zum Zeitpunkt der OP täglich Kapseln mit Isoflavonen oder einen Placebo zu sich nehmen. Die OP lag zwischen 2 und 6 Wochen in der Zukunft. So nahmen manche Teilnehmer die Kapseln nur 2, andere 6 Wochen lang. Die Zuteilung der Kapselart war zufällig und verdeckt. 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 aus anderen Gründen die Studie abgebrochen haben. Die meisten Daten zum PSA-Wert liegen zum Zeitpunkt nach 2 Wochen vor. Hier konnte kein Unterschied zwischen der Isoflavone-Einnahme oder dem Placebo gefunden werden.									
Napora (2011) : High-dose isoflavones do not improve metabolic and inflammatory parameters in androgen-deprived men with prostate cancer. *Journal of*	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=39 (Anzahl ausgewerteter Teilnehmer N=33, Attrition 8%, modifizierte intent-to-treat Analyse) USA, Zeitraum k.A.	Prostatakrebs Hormontherapie ADT und RTX (>80%), keine CTX Geschlecht: 0 % weiblich Alter MW = 69	**Arm A:** N= 17 Getränkepulver mit 120 mg Isoflavone, täglich, 12 Wochen **Arm B**: N= 16 Placebo mit Milch-Protein, s.o.	**T0=** Baseline, T1= nach 6 Wochen, T2= nach 12 Wochen **Prim. Endpunkte** 1. PSA, BMI, Weight 2. **Moderator** 3. Adhärenz mit Ernährungstagebuch Andere nicht-patientenrelev	Zu 1. Keine sig. Veränderungen in den Gruppen zu beiden Zeitpunkten (k.A. der Daten) **Zusammenfassung der Autoren:** „Die Verabreichung von hochdosierten Isoflavonen bei Männern mit PCa unter ADT zeigte keine vorteilhaften Auswirkungen auf metabolische oder entzündliche Parameter.“	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu den CoI oder zur Finanzierung	**PRO:** Ethikvotum 3 Monate Wash-out Teilnehmer wurden gebeten keine weiteren Sojaprodukte zu sich zu nehmen Vergleichbarkeit der Rahmenbedingungen **CONTRA:** Kleine Stichprobe Konkrete Daten zu den patientenrelevanten Outcomes fehlen Multiples Testen (gemeinsam mit	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
andrology. Ref.ID: 840				ante Outcomes				Veröffentlichung von Sharma 2009 sind es über 100 statistische Tests ohne Korrektur) Auswahl der Outcomes nicht theoriegeleitet und sehr breit gefächert Intransparente Berichtsqualität (v.a. bei Sharma 2009: Erwähnte Outcomes werden in den Ergebnissen nicht gezeigt, andere Outcomes tauchen ohne Ankündigung in den Ergebnissen auf Cochrane RoB 2.0 LR/LR/LR/LR/HR	
Sharma (2009) : Lack of an effect of high	Gleiche Stichprobe wie Napora 2011	s.o.	s.o.	1. Kognition a) Generelle Intelligenz mit National	Zu 1a, 1d, 1g, 2a, 2b, 3 und 4: Keine sig. Unterschiede	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
dose isoflavones in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *The Journal of urology.* Ref.ID: 839				Adult Reading Test b) Visuell-räumliche Orientierung mit Cube Comparison Test (3 Skalen) c) Identical Pictures Test d) Verbal fluency test e) Trail Making Test f) Feinmotorik mit Grooved Pegboard Test (4 Unterskalen) g) Hopkins verbal learning memory test	zwischen den Armen zu T1 oder T2 Zu 1b: Sig. bessere Ergebnisse in Arm B (Placebo) als Arm A zu T2 in der mentalen 3-D Rotations-Verarbeitung (MW [SD]: Arm A: 13.69 [2.06], Arm B: 8.27 [0.74]; p=0.015). Keine sig. Unterschiede zu T1 und auf den anderen 2 Unterskalen weder zu T1 noch zu T2. 1c und 1e: Keine Angaben von Daten 1f) Sig. bessere Ergebnisse in Arm A als Arm B zu T1 auf der Skala „Schnelligkeit mit				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
				2. Sexuelles Funktionsniveau mit a) Watts Fragebogen (4 Unterskalen) b)International Index of Erectile Function (5 Unterskalen) 3. QoL mit SF-36 (10 Unterskalen) 4. Schlafqualität mit Epsworth Sleepiness Skala 5. Vasomotorische Symptome mit Blatt-Kupperman Fragebogen	der dominanten Hand“, aber nicht mehr zu T2 (MW Sekunden (SD): Arm A: 89.93 (4.32), Arm B: 78.73 (3.34); p=0.049). Sig. schlechtere Ergebnisse in Arm A als Arm B zu T1 auf der Skala „Fehler mit der nicht-dominanten Hand“, aber nicht mehr zu T2 (Anzahl Fehler MW [SD]: Arm A: 0.07 [0.07], Arm B: 0.4 [0.13]; p=0.04). Keine sig. Unterschiede auf den anderen 2 Unterskalen Zu 5. Unterschiede zur Baseline. Keine sig. Veränderung innerhalb der Gruppen.				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: „Wir fanden keinen Vorteil der Behandlung gegenüber einem Placebo“				
Napora (2011) und Sharma (2009): Diese zwei Veröffentlichungen berichten von der gleichen Studie. 39 Patienten mit Prostatakrebs unter einer ADT-Hormontherapie nahmen über einen Zeitraum von 12 Wochen entweder ein Getränk mit Isoflavone-haltigem Pulver oder mit Milch-Protein (Placebo). Die Zulosung der Getränkeart war zufällig und verdeckt für alle Teilnehmer. Es wurde eine ganze Batterie von Tests und Fragebögen angewendet, um mögliche Effekte ausfindig zu machen: neben verschiedenen Laborparametern wurde der PSA-Wert, BMI, Gewicht, kognitive Leistung (generelle Intelligenz, visuell-räumliche Orientierung, sprachliches Lernen und Gedächtnis, Feinmotorik), sexuelle Schwierigkeiten, vasomotorische Symptome (Hitzewallungen), Schlafqualität und die allgemeine Lebensqualität mit vielen Tests jeweils nach 6 und nach 12 Wochen erhoben. Die einzigen 3 statistischen Unterschiede wurden in folgenden Merkmalen gefunden: kognitive 3-D-Rotations-Verarbeitung zugunsten der Placebogruppe nach 12 Wochen; feinmotorische Schnelligkeit mit der dominanten Hand zugunsten der Isoflavone-Gruppe, feinmotorische Fehler mit der nicht-dominanten Hand zugunsten des Placebogruppe, jeweils nach 6, aber nicht nach 12 Wochen. Da über 100 statistische Tests ohne eine geeignete Korrektur durchgeführt wurden, können diese Ergebnisse allein durch Zufall erklärt werden. Auch laut der Autoren konnten keinerlei nennenswerte Effekte gefunden werden. Anzumerken ist, dass es sich um eine sehr kleine Stichprobe handelte und dass nicht überprüft wurde, inwiefern sich die Teilnehmer an die Studienanweisungen gehalten haben.									
Vitolins, (2013) : Randomized trial to assess the impact of venlafaxine and soy	Prospektiv Monozentrisch doppelt verblindet randomisiert 4 Arme	Prostatakrebs Hormontherapie ADT, keine RTX/CTX/OP Geschlecht: 0% weiblich	**Arm A:** N= 30 Soja alleine: Soja-Pulver (20 g Sojaproetein mit 160 mg Isoflavone) mit Placebo-Pille, täglich, 12 Wochen	T0-T12: wöchentliche Erhebungen **Prim. Endpunkte** 1a. Anzahl der täglichen Hitzewallunge	Zu 1a und 1b: Keine sig. Unterschiede zwischen den 4 Armen zu allen Zeitpunkten Zu 1c: Keine sig. Unterschiede	Folgende NW/WW wurden berichtet: Keine sig. Unterschiede zwischen den Armen	Folgende CoI: M.Z. Vitonlins (Erstautorin) durch eine Beraterfunktion bei Soy Connection Finanzierung durch das	**PRO:** Ethikvotum Protokoll Poweranalyse Detailliertes CONSORT Diagramm:	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
protein on hot flashes and quality of life in men with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Ref.ID: 837	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=120 (Anzahl ausgewerteter Teilnehmer N=119, Drop-out N=35, 29%, intent-to-treat-Analyse) USA, April 2007-Mai 2010	Alter: Median (Range): 69 (46-91)	**Arm B:** N= 30 Venlaflaxin alleine: Venlaflaxin (75 mg) mit Placebo-Pulver (20 g Milch-Protein), täglich, 12 Wochen **Arm C**: N= 30 Soja mit Venlaflaxin Kombination: Soja-Pulver (20 g Sojaprotein mit 160 mg Isoflavone) mit Venlaflaxin (75 mg), täglich, 12 Wochen Arm D: N= 30 Nur Placebos:	n und nächtlichen Schweißattacken 1b. Durchschnittliche Intensität der täglichen Hitzewallungen (Skala 1= mild, 2=moderat, 3= stark) 1c Hot flash symptom severity score (HFSSS): Anzahl x Intensitäts-Durchschnitt über 1 Woche 3. QoL mit FACT **Moderator**	zwischen den 4 Armen zu allen Zeitpunkten Zusätzlicher Vergleich Soja (Arm A+ Arm C) vs. kein Soja (Arm B+ Arm D): Keine sig. Unterschiede zu allen Zeitpunkten Zusätzliche Berechnungen mit Baseline-Merkmalen als Kovariaten: Keine Veränderung der o.g. Ergebnisse Zu 3: Sig. bessere Werte für Soja (Arm A+ Arm C) vs. kein Soja (Arm B+ Arm D) auf den Unterskalen emotionale QoL (MW [SD]: Soja: 21.1 [1.3[, Kein-Soja: 19.0 [1.4]; p= 0.29),		National Cancer Institute/ Division of Cancer Prevention (Grant No. U10 CA 081851), National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM, Grant No. U10 CA 081851-06S2) und Physicians Pharmaceuticals. EffexorXR und Placebo-Tabletten wurden ebenso durch das NCCAM finanziert (Grant No. U10	Darstellung der Drop-out Gründe und -verteilung Statistische Verfahren zur Messwiederholung, um multiples Testen zu verhindern Subgruppenanalysen unter Einbezug der Baseline-Werte und Adhärenz **CONTRA:** Knappe Berichterstattung in den Ergebnissen (konkrete Zahlen fehlen oft) Keine Angaben zur klinischen Relevanz der Ergebnisse Cochrane RoB 2.0 LR/LR/LR/LR/LR	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Placebo-Pulver (20 g Milch-Protein) und Placebo-Tablette, täglich, 12 Wochen	4. Adhärenz mit täglichen Tagebuch	funktionale QoL (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) und die Prostata spezifische Skala FACT-P (Soja: 112.5 [6.0], Kein-Soja: 103.8 [6.2]; p=0.048) Zu 4: Subgruppenanalyse für Teilnehmer mit mind. 80% Adhärenz: Keine Veränderung der o.g. Ergebnisse Zusätzliche Vergleiche für Venlaflaxin (Arm B + Arm C) vs. kein Venlaflaxin (Arm A + Arm D) sind hier nicht aufgeführt		CA081851-06S2)		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Zusammenfassung der Autoren: „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.“				

Vitolins (2013): In dieser Studie wurden Patienten mit Prostatakrebs unter Hormontherapie zufällig in eine von 4 Gruppen eingeteilt: Venlaflaxin-Tabletten und Sojaprotein-Getränk mit Isoflavonen in Kombination, jeweils alleine mit einem entsprechenden Placebo oder nur Placebos. Die Studie ging über 12 Wochen. Die Teilnehmer sollten täglich die Anzahl und Intensität ihrer Hitzewallungen notieren und wurden hinsichtlich ihrer Lebensqualität mit einem Fragebogen befragt. Es wurden komplexe statistische Analysen nach allen Regeln der Wissenschaft durchgeführt. Dabei wurden alle vier Gruppen miteinander verglichen, sowie auch zusammengerechnete Gruppen mit/ohne Soja und mit/ohne Venlaflaxin. Hinsichtlich der Hitzewallungen konnten keine bedeutsamen Effekte gefunden werden. Hinsichtlich der Lebensqualität schnitten die Patienten, die Soja bekommen haben, in einigen Bereichen besser ab, als die Patienten, die kein Soja bekommen haben. Dies betrifft die emotionale und die funktionale Lebensqualität, aber auch Prostatakrebs-spezifische Beeinträchtigungen. Leider gibt es keine Angaben dazu, ob diese Effekte so groß sind, dass nicht nur statistisch nachweisbar, sondern auch für den Alltag der Betroffenen relevant sind. Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass es bisher widersprüchliche Ergebnisse zum Einfluss von Soja/Isoflavonen auf die Lebensqualität von Krebspatienten gibt und dass der Zusammenhang in weiteren Studien untersucht werden sollte.

2.6.4. Lycopin

Systematische Reviews/ Metaanalysen

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Hackshaw-McGeagh (2015): A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the preven	SR Suchzeitraum: Anfang offen bis Juli 2014 Datenbanken: AMED, CINCH, the Cochrane library, Embase, MEDLINE, Web of Science + Handsuche Einschlusskriterien: RCTs+ Prostatakrebs + Ernährungsinterventionen oder Sport/ Bewegung oder Kombinationen +	RCTs (3) Prostatakrebs Ansari (2003); Patienten: N= 54 Alter: Mittelwert (SD) = k.A. Stadium III/IV Post-OP, Indien Kucuk (2001): Patienten: N = 35 (ausgewertet N = 26) Alter:	Ansari (2003): **Arm A:** OP+ Lycopin (2x2 mg/tägl) **Arm B:** OP, Dauer: k.A. Kucuk (2001): **Arm A:** Lycopin (2x 15 mg/tägl.) **Arm B:** usual care; Dauer insg.:3 Wochen Kumar (2008):	**Endpunkte:** 1. PSA (prostate specific antigen)-Veränderung: vor und nach Intervention 2. Gleason Score 3.Metastasierung 4. Mortalität 5. Uroflowmetrie	Ansari (2003): 1. Kein sig. Unterschied zwischen den Gruppen nach 6 Monaten, aber nach 2 Jahren (Mittelwert [SD]: Arm A: Baseline: 250.7 [857.3] , nach 6 Monaten: 9.1 [29.7], nach 2 Jahren: 3.0 [1.9]; Arm B: Baseline 259.7 [860.5], nach 6 Monaten: 26.4 [66.3], nach zwei Jahren: 9.0 [7.7]). Gruppenunterschied nach 6 Monaten: p=0.9,	Keine separate Auswertung für Lycopin. Insgesamt wurden am häufigsten gastrointestinale Beschwerden, wie leichte Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall und Übelkeit berichtet, aber auch Myalgie,	Laut Angabe keine COI. Finanzierung durch das National Institute for Health Research (NIHR) Bristol Nutritional Biomedical Research Unit an der University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust and the University of Bristol.	SR **PRO:** Ethikvotum angegeben, Ausführliche systematische Suche, Studienprotokoll, Verzerrungsrisikoermittlung mit standartisiertem Instrument von Cochrane, Diskussion bezieht Verzerrungsrisiko ein **CONTRA:** Keine der Primärstudien hat einen Placebo k.A. von COI der Primärstudien	1a-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
tion of prostate cancer progression and mortality. *Cancer Causes and Control*. Ref.ID: 179 Ansari (2003); Kucuk (2001); Kumar (2008); Ausgeschlossen(Mul	Surrogatparameter oder klinische Parameter für Prostatakrebs als Outcome Studien insgesamt: 52 (davon 44 RCTs) Patienten insgesamt: N=3418 (aus 13 Ländern)	Mittelwert (SD) = 62.2 (1.9) Stadium k.A. Prä-OP, USA <u>Kumar (2008):</u> Patienten: N= 45 Alter: Mittelwert (SD) = 59.73 (6.80) Stadium:„ 100 % localized“ Prä-OP USA	**Arm A:** 15 mg Lycopin/Tag **Arm B:** 30 mg Lycopin/Tag **Arm C:** 45 mg Lycopin/Tag **Arm D:** kein Ergänzungsmittel, Dauer insg. 4-6 Wochen		nach 2 Jahren p<0.001. Sig. bessere Werte hinsichtl. PSA, Knochenszintigramm und Uroflowmetrie in der Interventionsgruppe (% Progression: Arm A: 7, Arm B: 25; p<0.05). 2. Nicht erhoben 3. Weniger Knochenmetastasen in der Interventionsgruppe (Progression n [%]: Arm A: 2 [7], Arm B: 4 [15]; p<0.02)	einschließlich Schmerzen und fieberähnliche Symptome wie Schüttelfrost.	RMM and JAL wurden unterstützt durch das Cancer Research UK (C18281/A19169) Programme Grant (Integrative Cancer Epidemiology Programme).	**Primärstudien (nach Hackshaw-McGeagh):** <u>Ansari (2003):</u> Cochrane RoB: 1/7 Punkten erfüllt, d.h. hoher Gesamt-RoB. Methodische Qualität: 3/7 Punkten. Unklare Power, Attrition und Drop-out <u>Kucuk (2001):</u> Cochrane RoB:: 5/7 Punkten erfüllt, d.h. relativ geringer Gesamt- RoB. Aber methodische Qualität: 1/7 Punkten. Unklar, ob Gruppen zur Baseline vergleichbar waren, zudem keine Angabe von Attrition und Drop-out <u>Kumar (2008):</u>	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
tipräparate): Grainger (2008); Vaishampayan (2007); Schroder (2005); Nayan (2012)					4. Geringere Mortaliät (Todesfälle n [%]: Arm A: 7 [13], Arm B: 12 [22]; p<0.001) <u>Kucuk (2001):</u> 1. ns (Mittelwertsdiff. Prä-Postintervention [SD]: Arm A: 6.89 [0.81], Arm B: 6.74 [0.88]; p= k.A.) 2. Gleason, % < 6, Arm A: 73.3, Arm B:45.4; p=k.A.;Gleason, % > 6: Arm A:26.6, Arm B: 54.5; p=k.A.			Cochrane RoB:: 4/7 Punkten erfüllt, relativ gute methodische Qualität. Methodische Qualität: 5/7 Punkten: keine Poweranalyse. <u>Insgesamt:</u> keine Verblindung, nur Kucuk (200)1 Verblindung der Datenerhebung	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Kumar (2008): 1. keiner der Arme war im Vergleich zum Placebo signifikant (p = 0.28) **Zusammenfassung der Autoren**: “Von den verbleibenden Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial […] ergab eine Studie, bei der die Patienten zu 15 mg Lycopin oder zur Standardtherapie randomisiert wurden, keine Gruppenunterschiede zwischen den PSA-Veränderungen, IGF-I-				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					Veränderungen oder der Zellantwort. […] Bei den meisten anderen überprüften Studien wurde ein hohes oder unklares Verzerrungspotenzial festgestellt, oft mit geringer methodischer Stärke, sodass aus diesen Studien keine Schlussfolgerungen gezogen werden können.“				

Hackshaw-McGeagh (2015): Die Autoren haben eine ausführliche und gut nachvollziehbare Recherche durchgeführt und letztendlich drei Studien gefunden, welche eine Lycopin-Gabe bei Prostatakrebspatienten untersucht haben. Alle drei Studien haben eine oder mehrere Lycopin-Gruppen (mit verschiedenen Dosen) mit einer Kontrollgruppe verglichen, die nichts bekommen hat, auch kein Placebo. Alle drei Studien haben ein sehr hohes Verzerrungsrisiko (Unklarheiten über die verdeckte Zuordnung der Teilnehmer zu den Gruppen, keine Verblindung, selektives Berichten von Ergebnissen) oder gravierende methodische Mängel (keine Vergleichbarkeit der Gruppen, keine Angaben zu den Studienabbrechern usw.). Die Autoren schließen selbst, dass auf Grundlage dieser Evidenz keine Aussagen über die Wirksamkeit von Lycopin getroffen werden kann.

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Chan (2011). Nutritional supplements, COX-2 and IGF-1 expression in men on active surveillance for prostate cancer. *Cancer Causes & Control : CCC.*	Prospektiv Mono-zentrisch doppelt randomisiert, 3 Arme, Eingeschlossen: N = 92, Ausgewertet: N=84 (Attrition N= 8, Drop-out N=2, keine Intent-to-Treat-Analyse) Land: kA, Zeitraum: kA	Geringe Belastung für Prostatakarzinom 100% männlich Alter: Mittelwert (SD) = 61(7.8) Active Surveillance	**Arm A:** N = 22 Lyc-O-Mato® (Lycopin auf Sojaöl-Basis) oral 2x 15mg täglich Dauer: 12 Wochen, **Arm B:** N = 21 Fischöl + Docosahexan-Fettsäure oral 3x 1g täglich + 549mg Dauer:	**Endpunkt:** 1. PSA („vor der Intervention“ und „nach der Intervention“)	Zu1. (Mittelwertsdiff. [SD]): ns (Arm A: 0.53 ng/ml, Arm B: 0.20 ng/ml, Arm C: -0.46 [k.A] ng/ml; p[AC]= 0.26, p[BC]= 0.39)	Arm A: Verdauuungsstörung (N=2), Migräne (N=1) Arm B: keine	Keine Angaben zu CoI. Lyc-O-Mato® wurde von Lyco-Red, Israel, und Fischöl wurde von Dr. Howard Fine von Roche Vitamins, Parsippany, NJ, gesponsert	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Aktive Kontrollgruppe Compliance wurde überprüft (food protocol) **CONTRA:** Poweranalyse bezog sich auf andere Outcomes. Power für PSA unklar. Withdrwal (9%) nach Randomisierung wird zwar im Text erwähnt, aber in der Darstellung der Stichprobengröße und den Berechnung einfach weggelassen	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 579			12 Wochen, **Arm C:** N = 26 Placebo (isokalorisch, Sojaöl)					Keine Angabe, wann genau die Erhebungszeitpunkte T1 und T2 waren Lyc-O-Mato und Placebo enthielten beide auch Sojaöl, was ebenso einen Effekt haben könnte Keine Angaben, ob NW nach CTCAE	
Chan (2011): In dieser Studie wurden drei Gruppen von Patienten miteinander verglichen, welche alle Prostatakrebs hatten und in einem aktiven Überwachungsprogramm waren. Sie haben 3 Monate lang zwei Mal am Tag eine Lycopin-Tablette (15mg), eine Fischöl-Tablette oder einen passenden Placebo bekommen. Das „prostataspezifische Anitgen“ (PSA) ist ein wichtiger Hinweis auf die Entwicklung des Prostatakrebses und wurde daher bei allen Teilnehmern vor und nach der Intervention erhoben. Die Gruppen waren vor der Behandlung vergleichbar. Nach der Behandlung konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen in der PSA-Entwicklung gefunden werden. Allerdings war die Stichprobe insgesamt sehr klein, was die statistische Berechnung unzuverlässig macht. Man kann einen Effekt also auch nicht ausschließen. Darüber hinaus hat die Studie andere methodische Mängel: 9% 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. Zudem enthielten sowohl das Lycopin-Produkt wie auch der Placebo zusätzlich Sojaöl. Dies könnte wiederum einen möglichen Effekt von Lycopin abgemildert oder sogar umgekehrt haben.									
Mahmoodnia (2017): Ameliorative	Prospektiv Mono-zentrisch doppelt	k.A. 48.3% weiblich Alter:	**Arm A:** N = 60 CTX + Standardbehandlung zur	T1: Beginn der Studie, T2: Tag 7 CTX, T3:	Zu 1. (Mittelwert [SD], p-Wert der Interaktion zw. Zeit und Gruppe):	Keine Angaben zu NW/WW	Laut Angabe keine CoI	**PRO:** Ethikvotum vorhanden.	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
effect of lycopene effect on cisplatin-induced nephropathy in patient. *Journal of nephropathology.* Ref.ID: 581	randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N = 120, Ausgewertet: N =k.A. (Attrition k.A., Drop-Out k.A., Intent-to-treat-Analyse k.A.) Iran, Zeitraum: kA	Mittelwert (SD) = 57.5 (12.65); Range: 18-82 Jahre CTX: Cisplatin	Prävention von Nierenschäden (Hydration + Magnesiumsulfat) + Lycopin oral Von Stunde -24 bis 72 CTX: 25mg aller 12 Stunden Dauer: 4 Tage **Arm (B):** N = 60 CTX + Standardbehandlung zur Prävention von Nierenschäd	Tag 21 CTX **Endpunkte:** 1. Nierentoxizität: Harnstoff mg/dL (T1, T2, T3) 2. Nierentoxizität: Serumkreatinin mg/dL (T1, T2, T3) 3. Nierentoxizität: glomeruläre Filtrationsrate cc/min	Sig. unterschiedliche Entwicklung der Gruppen. Werte in Arm A sinken/verbessern sich von T1 zu T2 erheblich, steigen dann aber zu T3 fast aufs Ausgangsniveau wieder an. Werte in Arm B steigen tendenziell leicht an/verschlechtern sich (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). Zu 2. (Mittelwert (SD), p-Wert der		Unterstützung durch das Deputy of research and technology of Shahrekord University of Medical Sciences (#1394-01-90-2773)	Große Stichprobe, so dass von einer ausreichenden Power und Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden kann **CONTRA:** Keine Angaben zu Attrition und Drop-Out Keine aktive Kontrolle, aber doppelte Verblindung (eine Pille mehr oder weniger macht wahrscheinlich keinen merklichen Unterschied in der Behandlung, Placeboeffekt unwahrscheinlich) Keine Angaben zu den Krebsarten und	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			en (Hydration + Magnesiumsulfat)	(T1, T2, T3)	Interaktion zw. Zeit und Gruppe): Kein sig. Unterschiede in den Gruppen (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) Zu 3. (Mittelwert (SD), p-Wert der Interaktion zw. Zeit und Gruppe): Sig. unterschiedliche Entwicklung der Gruppen. Werte in Arm A bleiben tendenziell gleich, Werte in Arm B sinken/ werden schlechter			Stadien in der Stichprobe.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
					(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). **Zusammenfassung der Autoren:** „Lycopene can be considered a useful adjuvant therapy to decrease the complications due to cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with cancer."				

Mahmoodnia (2017): In dieser Studie wurde eine große Stichprobe von 120 Krebspatienten, die eine Cisplatin-Chemotherapie bekommen haben, untersucht. Die Hälfte der Patienten hat zusätzlich zur Chemotherapie und Standardbehandlung zur Prävention von Nierenschädigungen auch Lycopin bekommen. Weder die Teilnehmer noch die Studienleiter

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
wussten, wer zusätzlich Lycopin bekommt. Die zur Bestimmung der Nierentoxizität erhobenen Werte entwickelten sich in der Gruppe der Patienten, die zusätzlich Lycopin bekommen haben, tendenziell etwas besser als in der anderen Gruppe: Werte des Harnstoffs verbesserten sich in der ersten Woche, stiegen dann aber fast aufs Ausgangsniveau wieder an. In der anderen Gruppe stiegen die Werte direkt vom Ausgangsniveau weiter leicht an. Hinsichtlich des Serumkreatinins gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Und die glomeruläre Filtrationsrate als genauestes Maß für die Nierenfunktion blieb in der Lycopin-Gruppe unverändert, während sie sich in der anderen Gruppe verschlechterte. Die Effekte sind allerdings in einer sehr geringen Größenordnung und sind in der Praxis nicht bedeutsam. Ein Nachteil der Studie ist, dass nicht beschrieben wird, wie viele Teilnehmer die Studie wirklich beendet haben und wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde.									
Paur (2017): Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA. *Clinical Nutrition.*	Prospektiv Mono-zentrisch offen, Verblindung der Datenerhebung randomisiert, 3 Arme, Eingeschlossen: N =86 , Ausgewertet: N = 79 (Attrition N=7, bei PSA zusätzlicher Drop-out N= 4, keine intent-to-treat-Analyse)	Prostatakarzinom N0, M0 100 % männlich Alter: Mittelwert: 63.49; Range:48-75 Prä-RTX/OP	**Arm A:** N = 28 Tomatenprodukte (30 mg Lycopin täglich) oral Dauer: Woche -3 RTX/OP bis RTX/OP Median (Range)= 21.5 (12 – 24) Tage **Arm B:** N = 28	**Primärer Endpunkt:** 1. PSA (vor der Intervention und nach der Intervention, was direkt vor RTX/OP war) **Sekundärer Endpunkt:** 2. Plasmakonzentration von	Zu 1. (Median-Differenz; Range): keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (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) Subgruppenanalyse (post-hoc) für mittlere Risikopatienten: Sig. bessere Werte in Arm A	Keine NW/ WW bei Lycopin Ein Fall von Erbrechen wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Fischöl-Supplement in Arm B	RB has interests in Vitas AS. Vitas AS was established by Oslo Innovation Center. Unterstützung durch Throne Holst Foundation, Research Council of Norway und The Norwegian	**PRO:** Ethikvotum vorhanden Poweranalyse (berechnet N=28, erreicht N=27) Compliance wurde überprüft (Arm A= 99%, Arm B= 96-99%) Statistische Berechnungen sind nachvollziehbar **CONTRA:** Keine Verblindung der Teilnehmer oder Studienleiter (aber objektive Outcomes)	1b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Ref.ID: 582	Norwegen, 06.2007-03.2012		Tomatenprodukte (30 mg Lycopin täglich)+ 1 Tasse Grün- und Schwarztee+ 330ml Granatapfel- und Traubensaft + 200mg Sojaisoflavone + 200µg 1-Selenemethionin + 3.13g n-3 Fettsäuren täglich oral Dauer: Woche -3 RTX/OP bis RTX/OP	Carotenoiden	als in Arm C. Keine sig. Unterschiede zwischen Arm B und C (Arm A: -0.23 [-1.12, 1.90], Arm B: 0.28 [-0.78, 1.20], Arm C: 0.45 [-0.26, 2.24]; p[AC]= 0.016, p[BC]=0.094). Keine sig. Unterschiede in den anderen Risikogruppen (k.A. der Zahlen) Zu 2. Plasma-Lycopin-Werte haben sich in Arm A und B mehr als verdoppelt, während die Werte der Kontrollgruppe		Cancer Society		

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
			Median (Range)= 22 (20- 24) Tage **Arm C:** N = 30 gewohnte Ernährung		gleich geblieben sind. Dieser Unterschied ist signifikant (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) **Zusammenfassung der Autoren:** "Unsere Beobachtung legt nahe, dass der Effekt sowohl von der Aggressivität der Erkrankung als auch von den Blutspiegeln von Lycopin, Selen und Omega-3-Fettsäuren abhängen kann."				

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Paur (2017): In dieser gut durchgeführten Studie wurden Prostatakrebspatienten jeweils drei Wochen vor der geplanten Prostataentfernung oder Radiotherapie in eine von drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe sollte täglich eine Mindestangabe von Tomatenprodukten zu sich nehmen, die zweite Gruppe zusätzlich noch andere Mittel wie grünen Tee, Granatapfel- und Traubensaft und die dritte Gruppe sollte ihre normale Essgewohnheit beibehalten. Es wurden verschiedene Blutwerte und das prostataspezifische Antigen (PSA) erhoben, welches ein wichtiger Hinweis auf die Entwicklung des Prostatakrebses ist. Die Gruppen waren vor Beginn dieser Ernährungsumstellung in allen Belangen vergleichbar. Kurz vor der OP/Radiotherapie 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, konnten kein Unterschiede im PSA-Wert zwischen den Gruppen gezeigt werden. In einer nachträglichen Analyse konnte allerdings gezeigt werden, dass bestimmte Patienten von der Ernährungsumstellung womöglich doch profitiert haben, nämlich die Patienten im mittleren Risikobereich und die Patienten, die einen besonders starken Lycopin-Anstieg im Blut hatten (die Lycopin also besonders gut in ihren Körper aufnehmen konnten). Bei ihnen sank der PSA-Wert. Da diese Zusammenhänge allerdings erst in nachträglichen Analysen gefunden wurden, lässt sich nicht bestimmen, inwiefern sie nur ein reines Zufallsprodukt sind. Dies müsste in weiteren Studien überprüft werden.									
Puri (2010): Lycopene in treatment of high-grade gliomas: A pilot study. Neurology India. Ref.ID: 583	Prospektiv Mono-zentrisch k.A. randomisiert, 2 Arme, Eingeschlossen: N =50 , Ausgewertet: N = 44 (keine Intent-to-treat-Analyse)	High-grade gliomas Stadium k.A. 24 % weiblich Alter: Mittelwert (SD) = 38.28 (14.07); Median: 38; Range: 10-66 Post-OP RTX + CTX (Paclitaxel)	**Arm A:** N = 25 RTX + CTX+ Lycopin oral 8mg täglich Tag 0 RTX Dauer: 6 Wochen **Arm (B):** N = 25	**Primäre Endpunkte:** 1. Ansprechrate MRT, SPECT und McDonald Kriterien: complete response (CR), partial response (PR), progressive desease	Zu 1. (Anzahl CR/PR/PD/SD/NA): kein sig. Unterschied zwischen den Gruppen (Arm A: 10/10/3/1/1, Arm B: 5/6/8/1/5; p= 0.100) Zu 2. (Mittelwert der Wochen): Keine signifikanten	Keine Angaben zu NW/WW	Keine Angaben zu CoI	**CONTRA:** Keine Poweranalyse McDonald Kriterien sind mittlerweile überholt Sehr knappe Berichterstattung: keine Angaben zum Randomisierungsverfahren, Verblindung, Standardabweichungen oder Range der Ergebnisse.	2b

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
	Indien, 11.2002-11.2003		RTX + CTX + Placebo	(PD), stable desease (SD) 2. Progressionsfreies Überleben	Unterschiede zwischen den Armen (Arm A: 40.83, Arm B: 26.74; p= 0.089) **Zusammenfassung der Autoren**: „Die ermutigenden Ergebnisse, die in unserer Studie erzielt wurden und die Belege aus neueren Übersichtsarbeiten über die Aufnahme von Nährstoffen in die Krebsbehandlung haben möglicherweise neue Perspektiven im Krebsmanagement eröffnet.“			Keine Angabe zum Ethikvotum.	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Puri (2010): In dieser Studie wurden 50 Patienten mit einem hochgradigen Gliom nach der OP sechs Wochen lang mit einer Radiotherapie und begleitender Chemotherapie behandelt. Eine Gruppe der Patienten hat zusätzlich Lycopin bekommen, die andere Gruppe einen Placebo. Die Gruppen waren zum Beginn der Behandlung vergleichbar. Sechs Monate nach der Intervention wurde anhand der McDonald Kriterien überprüft, wie sich die Entwicklung des Glioms verändert hat. Tendenziell sprachen mehr Patienten in der Lycopin-Gruppe auf das Treatment an und weniger Patienten hatten eine Progression zu verzeichnen. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen konnten aber statistisch nicht bestätigt werden (nicht vom Zufall unterschieden werden). Das könnte an der relativ kleinen Stichprobe gelegen haben, da es in kleinen Stichproben schwieriger ist, einen Effekt auch statistisch nachzuweisen oder daran, dass es keinen relevanten Effekt gibt. Aus dieser Studie lassen sich keine Aussagen über die Wirksamkeit von Lycopin ableiten.									

2.6.5. Resveratol

Einzelstudien

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Haupter-gebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
Howells (2011): Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized	Multizentrisch doppelt verblindet randomisiert 2 Arme Eingeschlossene Patienten: N=9	Kolorektales Karzinom Stadium IV, Lebermetasta-sen Keine Krebstherapie 6 Wochen vor Studienbeginn	**Arm A:** N=6 SRT501 (mikronisiertes Resveratrol) Oral (Suspension)	Diverse Präklinische Outcomes	/	Erfassung: Tägliche Tagebuchführung unter Verwendung der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Anzahl der Adverse Events (Anzahl der	Laut Angabe keine COI Studie wurde von Sirtris gesponsert	**PRO:** Ethikvotum Doppelt verblindet Messung der Adverse Events mit validiertem Verfahren **CONTRA:**	2b-

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Haupter-gebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
ed resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.). Ref.ID: 678	Ausgewertete Patienten (für Adverse Events): N=9 Land: Vereinigtes Königreich Zeitraum: kA	Lebenserwartung weniger als 3 Monate Geplante Resektion der Lebermetastasen 33.3 % weiblich Alter: Mittelwert (SD): 67.1 (9.32)	1 x 5,0 g täglich Dauer: 14 Tage vor OP **Arm B**: N=3 Placebo Art und Dauer der Einnahme wie in Arm A Dosis: kA			betroffenen Patienten): **Arm A:** Magen-Darm-Störungen: 12 (5) Analer Juckreiz: 1 (1) Durchfall: 7 (5) Übelkeit: 4 (1) Allgemeine Störungen: 1 (1) Schüttelfrost: 1 (1) Nervensystem-Störungen: 1 (1) Periphere Neuropathie: 1 (1) Haut-/Gewebe-Störungen: 2 (2) Ausschlag: 1 (1) Hautirritationen: 1 (1) Gefäßstörungen: 1 (1) Hitzewallung mit Hautrötung: 1 (1) **Arm B:** Magen-Darm-Störungen: 2 (1) Durchfall: 2 (1)		Sehr kleine Stichprobe (N=9), daher trotz Randomisierung kein statistischer Gruppenvergleich möglich Keine präzise Angabe der Grade der Adverse Events	

Referenz	Studientyp	Patienten-merkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Haupter-gebnisse	Neben-/ Wechselwir-kungen	Finanzierung / Interessens-konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz-klasse (Oxford)
						Nervensystem-Störungen: 1 (1) Abgeschlagenheit: 1 (1) Hauptsächlich milde Grade (Grad 1), nur vorübergehend, ohne Folgen (k. weiteren Angaben). Ein Studienabbruch aus Arm A wegen Durchfall. Ein Todesfall durch postoperative Bauchfellentzündung und Leberversagen, allerdings „kein Zusammenhang zu Resveratrol“.			

Howells (2011): In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Patienten miteinander verglichen, welche alle ein kolorektales Karzinom (Stadium IV) mit Lebermetastasen und eine Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten hatten. 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. Es wurden verschiedene Laborwerte und die Nebenwirkungen von Resveratrol mittels täglicher Tagebuchführung nach festen Kriterien erhoben. Die beiden Gruppen waren vor der Behandlung vergleichbar. Es traten verschiedene Nebenwirkungen v.a. Durchfall auf, allerdings waren die Nebenwirkungen überwiegend mild ausgeprägt (Grad 1). Ein Patient brach die Studie wegen Durchfall ab. Ein Patient starb nach der OP an einer Bauchfellentzündung und Leberversagen, was aber laut des Studienleiters nicht durch Resveratrol verursacht war. Die Autoren schließen, dass eine 14 tägige Einnahme von Resveratrol (5,0 g) bei Darmkrebspatienten gut verträglich ist. Allerdings war die Stichprobe sehr klein, so dass die Ergebnisse nicht zu verallgemeinern sind.

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

Abkürzungsverzeichnis: Sekundäre Pflanzenstoffe

AAFQ: Arizona Activity Frequency Questionnaire; AFFQ: Arizona Food Frequency Questionnaire; AHT: Antihormontherapie; BSC: bestmögliche unterstützende (= supportive) Behandlungsmaßnahmen (engl. best supportive care)20; CoI: Conflicts of Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTx: Chemotherapie; DFS: Krankheitsfreies Intervall (engl. Disease-free survival); FLIE: Functional Living Index Emesis; kA: keine Angabe; NCI National Cancer Institute; ns: nicht significant; NSCLC: Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (engl. Non-small cell lung cancer); NW: Nebenwirkungen; OS: Gesamtüberleben (engl. Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben; PSA: Prostataspezifisches-Antigen (=Eiweiß, welches ausschließlich von Prostatazellen gebildet wird); QoL: Quality of Life; RTx: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; Tgl.: täglich; T0: erster Zeitpunkt der Erhebung/ Baseline; T1/T2: weitere Zeitpunkte der Erhebung, eventuell Follow-up; VNS: Verbal Numerical Scale; WW: Wechselwirkungen

Versionsnummer: **1.0**

Erstveröffentlichung: **07/2021**

Nächste Überprüfung geplant: **07/2026**

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online