

Faktenblatt: Supportive Therapie

Dezember 2021

In diesem Faktenblatt sind verschiedene Symptome alphabetisch sortiert.

Angst

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit (Bae, 2015; Carlos Lopes-Júnior, 2016; Chao, 2009; Chen, 2017; Chien, 2015; Chien, 2017; Chiu, 2017; Chiu, 2016; Choi, 2012a; Choi, 2017; Choi, 2012b; Ernst, 2010; Franconi, 2013; Garcia, 2015; Hu, 2016; Kim, 2018; Lee, 2010; Lui, 2014; O'Sullivan, 2010; Paley, 2011; Paley, 2015; Peng, 2010; Posadzki, 2013; Salehi, 2016; Wang, 2018; Wu, 2015; Zeng, 2014). Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Bezüglich Angst gibt es eine Untersuchung, bei der der Einfluss von Akupunktur auf Angst untersucht wurde. Es wurden hierbei 172 Patienten, die in einer Klinik eine Akupunktur bekommen hatten, nach dem Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS; 0-10 scale) vor und nach jeder Sitzung befragt. 30 % erhielten mindestens eine weitere Akupunktursitzung. Bei Patienten mit einem Ausgangsscore von ≥ 1 zeigte sich eine der stärksten Verbesserung bei Angst (Änderung im Mittel = -0.8; Standardabweichung = 1.8; $p = 0,01$), Für Patienten, die mindestens eine Follow-up

Behandlung erhalten hatten, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Angst (Änderung im Mittel = -2.4; Standardabweichung = 1.7; $p = 0,002$) (Garcia, 2018).

Cannabidiol (CBD)

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde die Verträglichkeit von zwei Cannabispräparaten bei 88 Personen mit rezidiviertem Glioblastom untersucht. Die beiden Präparate verwendeten unterschiedliche Verhältnisse von Cannabidiol (CBD) zu Tetrahydrocannibidiol (THC); 1:1 (5,8 mg/ml:5,6 mg/ml) und 1:4 (3,8 mg/ml:15 mg/ml). Die täglichen Abenddosen wurden individuell überwacht und titriert. Die Ergebnisse umfassten das Ansprechen der Krankheit durch FACT-Br, MRT-Bildgebung, Blutpathologie, NCI-CTC und klinische Überwachung. Symptombewertungen wurden 4 wöchentlich für 12 Wochen durchgeführt. Beide Cannabisöle wurden gut vertragen, wobei das Verhältnis 1:1 als die geeignetste Kombination identifiziert wurde. Beim Vergleich der Gesamtkohorte im Vergleich zum Ausgangswert berichteten die Teilnehmer über eine Verbesserung von Schlaf ($p = 0,0001$), Schmerzen ($p = 0,046$), Übelkeit ($p = 0,017$), **Angst** ($p = 0,005$) und Anfallsaktivität ($p = 0,022$). Es gab keine größeren Nebenwirkungen, die dem Cannabis zuzuschreiben waren, mit den wichtigsten Nebenwirkungen, die als Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Mundtrockenheit bezeichnet wurden. Es wurden keine pathologischen Laborwerte oder Einfluss auf die NCI-CTCAE-Werte beobachtet (Lacey, 2020).

Cimifuga

In einer prospektiven Beobachtungsstudie erhielten 50 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Tamoxifen Cimicifuga. Menopausenbeschwerden wurden auf der menopause rating scale (MRSII) festgehalten. Der Score verminderte sich signifikant von 17,6 auf 13,6. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Angst verbesserten sich, während urogenitale und muskuloskeletale Beschwerden keine Veränderung zeigten. 22 Patienten berichteten Nebenwirkungen, von denen jedoch keine mit der Studienmedikation assoziiert war (Rostock, 2011).

Hypnose

In einer randomisierten Studie erhielten 170 Patientinnen vor einer Biopsie bei Verdacht auf Mammakarzinom eine Hypnose, Musik oder warteten einfach. Es zeigte

sich durch Musik und Hypnose mit einer mittleren Effektstärke eine signifikante Reduktion von Stress ($p < 0,001$) und Angst ($p < 0,001$). Mit einer geringen Effektstärke wurden signifikant weniger Schmerzen ($p < 0,01$), Depression ($p < 0,001$) in der Hypnose und in der Musikgruppe im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. Vor der Biopsie ergaben sich im direkten Vergleich von Musik und Hypnose hinsichtlich Schmerzes und Depression signifikante Verbesserungen durch Hypnose. Nach der Biopsie unterschieden sich die Gruppen nicht (Sanchez-Jauregui, 2019).

Massage

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Wirkung von Massagen auf Nebenwirkungen der Therapie bei Mammakarzinom ergab 18 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 950 Teilnehmerinnen. Massage hat keinen Einfluss auf Depression oder Angst (Pan, 2014).

In einer randomisierten Studie erhielten 63 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren und einer chemotherapie-induzierten Polyneuropathie eine Aroma-Reflexzonenmassage, die sie selber durchführten. Es zeigte sich bezüglich Angst und Depression kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Noh, 2019).

Melatonin

In einer randomisierten Studie wurde die Auswirkung von von Zolpidem und Melatonin auf die Schlafqualität, Depression und Angst von Patienten mit Darmkrebs untersucht. Die Studienmedikation hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Angst (Shahrokhi, 2021).

Mind-Body-Therapie

Mind-Body-Therapien konzentrieren sich auf die Interaktionen zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten. Ziel solcher Therapien ist es, die Fähigkeit zur Selbsterkenntnis und Selbstwirksamkeit zu verbessern. Darüber hinaus werden Techniken gelehrt, mit denen die Bewältigung einer Krankheit, Stimmung und Lebensqualität verbessert werden können.

Es handelt sich um Gesundheits- und Fitnessinterventionen, die auf körperlicher und geistiger Ebene wirken sollen, wie u.a. Yoga oder Tai Chi

(<https://www.nccih.nih.gov/grants/mind-and-body-research-information-for-researchers>).

Generell gilt, dass die meisten Studien zu Mind-Body-Therapien häufig kleine Kollektive betrachten und auch ansonsten methodische Einschränkungen haben (z.B. häufig keine adäquate Kontrollgruppe), was eine niedrige wissenschaftliche Validität der Aussagen bedeutet und eine Generalisierbarkeit bzw. Translation der Ergebnisse in die Praxis erschwert. Dennoch wurden positive Auswirkungen, inzwischen auch in systematischen Übersichtsarbeiten, für viele psychologische bzw. psychosomatische Symptome bzw. Komorbiditäten beschrieben. Unerwünschte Wirkungen von Mind-Body-Therapien sind im onkologischen Kontext bisher nicht beschrieben worden.

Ein systematisches Review und Metaanalyse aus 15 Studien mit insgesamt 885 Brustkrebsteilnehmerinnen belegt im Vergleich zu Usual Care einen signifikanten Einfluss von Tai Chi auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen (SMD = 0,37, 95 % CI 0,15–0,59, $p = 0,001$). Die Subgruppenanalyse ergab, dass TCC innerhalb von 12 Wochen eine positive Wirkung zeigte und über 25 Wochen anhielt (12 Wochen: SMD = 0,40, 95 % CI 0,19–0,62, $p = 0,0003$; 25 Wochen: SMD = 0,38, 95 % CI 0,15–0,62, $p = 0,002$). Metaanalysen der sekundären Endpunkte zeigten, dass 3 Wochen TCC neben der Schulterfunktion, die Schmerzen und die Angst verbesserte (MD = -4,90, 95 % KI -7,83 bis -1,98, $p = 0,001$) (Luo, 2020).

Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion / Mind-Body-Stress-Reduction

In einem ersten systematischen Review wurden 2018 signifikante Verbesserungen bezüglich Angst durch achtsamkeitsbasierte Übungen nachgewiesen (Zimmermann, 2018).

Inzwischen gibt eine systematische Untersuchung mit 14 randomisierten und kontrollierten Studien bei Frauen mit Brustkrebs, die den Einfluss von achtsamkeitsbasierter Stressreduktion auf Angst detaillierter beschreibt (Schell, 2019). In den meisten Studien wurden Frauen in frühen Tumorstadien eingeschlossen. 10 RCTs mit 1571 Teilnehmerinnen konnten zu einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Alle Studien haben ein hohes Risiko für Performance und Detection Bias, da eine Verbindung nicht möglich ist und nur 3 der 14 Studien hatten ein niedriges Risiko für einen Selection Bias. 8 der 10 Studien in der Metaanalyse schlossen nur Frauen mit frühem Mammakarzinom ein, die übrigen 2 waren nicht auf eine bestimmte

Tumorart beschränkt. In den meisten Fällen wurden nur Frauen mit abgeschlossener Therapie eingeschlossen.

Kurzfristig reduziert MBSR Angst (SMD -0,29, 95% CI -0,50 bis -0,08; moderate-certainty evidence; 6 Studien; 749 Teilnehmerinnen). Wahrscheinlich vermindert es auch mittelfristig Angst (SMD -0,28, 95% CI -0,49 bis -0,07; moderate-certainty evidence; 7 Studien; 1094 Teilnehmerinnen). Langfristig hat MBSR wahrscheinlich einen geringen oder keinen Effekt bezüglich Angst (SMD -0,09, 95% CI -0,35 bis 0,16; moderate-certainty evidence 2 Studien; 360 Teilnehmerinnen). Keine Studie berichtet etwas zum Überleben oder zu Nebenwirkungen (Schell, 2019).

Zwei weitere systematische Reviews aus jeweils 29 Studien belegen, dass mindfulness-based Programme das Potential haben signifikant Stress, Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit und Schmerzen zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Das gilt auch für eHealth basierte Interventionen. Die stärksten Effekte wurden bei Angst und Depression dokumentiert (Matis, 2020; Xunlin, 2020). Achtsamkeitsbasierte Kunsttherapie erzielte den stärksten Interventionseffekt bei Angst (SMD = -2,48) und Depression (SMD = -2,21).

Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2017a; Hilfiker, 2018). Rein methodisch ist anzumerken, dass die meisten qualitativ hochwertigen Studien, die Yoga gegen andere körperliche Aktivität resp. physiotherapeutisch begleitete Interventionen untersuchen, meist keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu überhaupt keiner körperlichen Aktivität oder nicht näher bezeichneter Standardversorgung ist Yoga stets signifikant besser.

Deswegen ist in einer äußerst kritischen bis kontroversen Auseinandersetzung mit diesem Thema in Erwägung zu ziehen, ob positive Effekte weniger in einer speziellen Bewegungsform, in diesem Fall Yoga, begründet liegen, sondern vielmehr generell durch körperliche Aktivität entstehen. Diese Annahme wird durch eine Übersichtsarbeit mit Metaanalyse gestärkt, die ausschließlich Vergleiche von Yoga mit anderer körperlicher Aktivität aus randomisierten und kontrollierten Studien untersucht hat. In besagter Arbeit wurden 8 Studien mit 545 Daten von Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich langfristig kein statistisch signifikanter Vorteil für Yoga im Vergleich zu anderer körperlicher Aktivität hinsichtlich der globalen

Lebensqualität oder psychischer Begleiterscheinungen, wie Angst oder depressiver Symptomatik (Cohen's d-Index 0 bis 0,05; 90%CI -0,21 bis 0,11) (El-Hashimi, 2019).

Für die Untersuchung der Wirksamkeit von Yoga bei Angst wurden in einem systematischen Review mit Metaanalyse 24 Studien mit 2166 Teilnehmern zusammengefasst. 17 Studien verglichen Yoga gegen keine Therapie. Dabei zeigte sich, dass Yoga keinen kurzzeitigen Einfluss auf Angst hatte (pooled SMD -0,53, 95% CI -1,10 bis 0,04; 6 Studien, 346 Teilnehmer; Evidenz von sehr niedriger Qualität). 4 Studien verglichen Yoga gegen psychosoziale/edukative Interventionen und zeigten Evidenz moderater Qualität, dass Yoga kurzfristig Angst (pooled SMD -2,21, 95% CI -3,90 bis -0,52; 3 Studien, 195 Teilnehmer) verbessern kann (Cramer, 2017a).

Zusätzlich erschien eine randomisierte und kontrollierte Studie mit Tumorpatienten mit unterschiedlichen Entitäten, bei denen langfristige Auswirkungen (6 Monate nach Abschluss der Intervention) eines Yogatrainings auf Angst, Depression und Fatigue untersucht wurde. Angst wurde mit der Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7), depressive Symptome mit dem Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), und Fatigue mit der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Fatigue Scale (EORTC QLQ-FA13) gemessen. Yoga wurde in Gruppen über 60 Minuten einmal wöchentlich für acht Wochen unterrichtet. Die Unterrichtseinheiten enthielten körperliche Übungen und Atemübungen sowie Meditation. 58 Patienten nahmen an der Studie teil. Sechs Monate nach Beendigung des Yogatrainings waren Angst, Depression und Fatigue im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant reduziert. Angst und Fatigue hatten jedoch wieder leicht zugenommen während depressive Symptome stabil blieben (Lundt, 2019).

Aszites

In einer taiwanesischen Studie konnte gezeigt werden, dass eine leichte abdominelle Massage Beschwerden durch Aszites wie Blähungen und das allgemeine Wohlbefinden verbessern können. Schmerzen, Übelkeit, Appetitmangel, Kurzatmigkeit und Bewegungseinschränkungen werden ebenso wenig wie das Körpergewicht beeinflusst (Wang, 2016).

Cystitis

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten Patienten mit Strahlentherapie wegen Harnblasen- oder Zervixkarzinom Cranberrysaft mit dem Ziel Blasenbeschwerden und Harnblaseninfekte zu vermindern. Die Probanden erhielten 2 x täglich Cranberrysaft während der Bestrahlungszeit für 2 Wochen oder ein Placebogetränk. Die Inzidenz für Beschwerden oder Infekte lag bei 82,5 % im Cranberry- und 89,3 % im Placeboarm (O = 0,240). Die Autoren schließen jedoch, dass die Power der Studie dadurch reduziert war, dass die beabsichtigte Patientenzahl nicht erreicht wurde und die Compliance gering war (Cowan, 2012).

Diarrhoe

Akupunktur

In einer randomisierten, kontrollierten Studie erhielten 200 Patienten die traditionelle penetrierende Verum-Akupunktur oder Scheinakupunktur mit einer teleskopischen nicht penetrierenden Scheinnadel 2-3mal pro Woche während der Abdominal-Becken-Strahlentherapie (12 Needling-Sitzungen während durchschnittlich 5 Strahlentherapiewochen). Die Patienten registrierten einmal pro Woche die Stuhlfrequenz und registrierten die Kapazität der täglichen Aktivitäten und der Lebensqualität zu Beginn und am Ende der Strahlentherapie sowie bei einem einmonatigen Follow-up. In der Verum-Akupunktur-Gruppe hatten 29 von 96 antwortenden Patienten (30 %) häufigen Stuhlgang und 7 (7 %) seltenen Stuhlgang nach mindestens einer Woche Strahlentherapie. In der Scheinakupunkturgruppe hatten 21 von 97 (22 %) häufigen Stuhlgang ($p = 0,175$) und 10 (10 %) seltenen Stuhlgang ($p = 0,613$). Patienten mit geringer Behandlungserwartung hatten häufiger als andere Patienten häufigen Stuhlgang (60 % versus 26 %, $p = 0,014$), aber nicht seltenen Stuhlgang (25 % versus 12 %, $p = 0,334$). Akupunktur kann daher nicht zur Behandlung der Strahlentherapie bedingten Diarrhoe empfohlen werden (Efverman, 2020).

Bromelain

Durch Bromelain konnten bei einer Bestrahlung des Beckenraums keine positiven Effekte nachgewiesen werden. Tendenziell resultierte durch die Enzymtherapie ein

höherer Anteil an Patienten mit moderater und schwerer Diarrhoe (57 versus 36 %, $p = 0,11$ (Martin, 2002).

Glutamin

In zwei randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studien konnte mit einem oralen Glutaminsupplement (30 g/Tag) keine Verbesserung von Diarrhöen unter Radiatio oder Radiochemotherapie des Beckens erreicht werden (Rotovnik Kozjek, 2011). Eine weitere Arbeitsgruppe berichtet sogar über eine stärkere Enteritis als im Placeboarm (Vidal-Casariago, 2015).

Da Glutamin möglicherweise die Wirkung einer Chemotherapie vermindern kann, ist die Anwendung nicht indiziert.

Probiotika

In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse wurden 21 RCTs mit 2982 Teilnehmern und für die Sicherheitsanalyse nicht-randomisierte kontrollierte Studien und Fallberichte eingeschlossen. Endpunkte waren Reduktion der Diarrhö und Nebenwirkungen. Probiotika reduzieren die Häufigkeit von Diarrhö (OR 0,52, 95% CI 0,34-0,78, 5 Studien). 5 Studien mit 2242 Teilnehmern wurden in die Safety Analyse aufgenommen 5 Fälle von Bakteriämie/Fungämie/positiven Blutkulturen wurden beschrieben (Hassan, 2018).

In einem Cochrane Review mit Metaanalyse aus 92 RCTs mit über 10.000 Teilnehmern mit pelviner Radiotherapie wurden Interventionen zur Verminderung der Nebenwirkungen untersucht. Bei den komplementären Methoden liegt für Selen eine niedrige Evidenz vor. Orales Magnesium kann die Situation verschlechtern. Positive Effekte auf die Diarrhö wurden gefunden für Proteinsupplemente (RR 0,23, 95% CI 0,07 - 0,74; 74 Teilnehmer in einer Studie), Ernährungsberatung (RR 0,04, 95% CI 0,00 - 0,60; 74 Teilnehmer, 1 Studie) und Probiotika (RR 0,43, 95% CI 0,22 - 0,82; 923 Teilnehmer; 5 Studien). Ernährungsberatung kann die Diarrhö auch langfristig beeinflussen (nach 5 Jahren RR 0,05, 95% CI 0,00 - 0,78; 61 Teilnehmer in 1 Studie). Für eine ballaststoffreiche Diät ist die Evidenz aus einer Studie mit 108 Teilnehmern bzgl. gastrointestinaler Symptome und Lebensqualität nach einem Jahr niedrig. Glutamin vermindert die Diarrhö nicht (hohe Evidenz) (Lawrie, 2018).

Zur Prävention der Diarrhö unter Radio(chemo)therapie lagen 5 heterogene placebokontrollierte Studien mit 926 Patienten für ein Cochrane Review vor, eine Metaanalyse war nur für 2 Endpunkte möglich. Bzgl. Nebenwirkungen der Probiotika zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Armen. 3 placebokontrollierte Studien mit 128 Patienten zeigen eine Verminderung der Diarrhörate unter Chemotherapie durch Probiotika (RR 0,59; 95% CI 0,36 - 0,96; 2 Studien mit 106 Patienten; niedrige Evidenz) (Wei, 2018).

Selen

Eine randomisierte Studie bei Patientinnen mit Korpus- und Zervix-Karzinomen und einem prätherapeutischem Selenmangel (Selen im Vollblut < 85 µg/ l) wurde die Rate an Diarrhöen CTC Grad 1-3 signifikant gesenkt (Muecke, 2014; Muecke, 2010).

Vitamin D

In einer retrospektiven Analyse wurde das Kolitisrisiko von Melanompatienten, die zwischen Mai 2011 und Oktober 2017 PD-1, CTLA-4 oder kombinierte ICIs erhielten analysiert. Die Kohorte umfasste 213 Patienten, von denen 37 eine ICI-Kolitis entwickelten (17 %). Die Einnahme von Vitamin D wurde bei 66/213 Patienten (31 %) vor Beginn der ICI erfasst. In der multivariablen Regressionsanalyse führte die Einnahme von Vitamin D zu einer signifikant verringerten Wahrscheinlichkeit, eine ICI-Kolitis zu entwickeln (OR 0,35, 95 %-KI 0,1-0,9). Diese Ergebnisse wurden auch in einer konfirmatorischen Kohorte (OR 0,46, 95% CI 0,2-0,9) von 169 Patienten gezeigt, von denen 49 eine ICI-Kolitis entwickelten (29 %). Sie sollten in einer prospektiven randomisierten Studie überprüft werden (Grover, 2020).

Zeolithe

20 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und therapierefraktären Durchfällen erhielten in einer Dosis von 3g 1-3x täglich ein Präparat, das die beiden Zeolithe Klinoptilolith und Mordenit enthielt. Alle Patienten nahmen nur dieses Präparat als Antidiarrhoikum. Die Autoren berichten, dass es mehrere Tage dauerte, bis die Patienten eine Wirkung wahrnahmen. 14 der 20 Patienten (70 %) waren mit der Behandlung zufrieden und berichteten eine signifikante Reduktion der Diarrhö. Dosis und Dauer der Einnahme variierten (Langbein, 2019). Ein mögliches Problem dieser Substanzen ist die Bindung von Medikamenten im Darm an die Oberfläche der

Zeolithe und damit eine erhöhte Ausscheidung und verminderte Wirkung ähnlich wie bei der Heilerde.

Depression

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt. Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt (Bae, 2015; Carlos Lopes-Júnior, 2016; Chao, 2009; Chen, 2017; Chien, 2015; Chien, 2017; Chiu, 2017; Chiu, 2016; Choi, 2012a; Choi, 2017; Choi, 2012b; Ernst, 2010; Franconi, 2013; Garcia, 2015; Hu, 2016; Kim, 2018; Lee, 2010; Lui, 2014; O'Sullivan, 2010; Paley, 2011; Paley, 2015; Peng, 2010; Posadzki, 2013; Salehi, 2016; Wang, 2018; Wu, 2015; Zeng, 2014).

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Inhaltlich gibt es eine Untersuchung, bei der der Einfluss von Akupunktur auf Depression untersucht wurde. In besagter randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten Patientinnen mit muskuloskelettalen Symptomen unter Aromataseinhibitoren 8 wöchentliche Verum- oder Scheinakupunkturen. Im Akupunkturarm verbesserten sich signifikant Depressionen ($p = 0,022$) (Bao, 2014).

Massage

In einer randomisierten Studie erhielten 63 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren und einer chemotherapie-induzierten Polyneuropathie eine Aroma-Reflextherapie, die sie selber durchführten. Es zeigte sich bezüglich Angst und Depression kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Noh, 2019).

Melatonin

Eine randomisierte einfach verblindete klinische Studie untersuchte die Auswirkungen von Zolpidem und Melatonin auf die Schlafqualität, Depression und Angst bei Patienten mit Darmkrebs. Eine Gruppe wurde vor dem Schlafengehen mit 10 mg Zolpidem behandelt, und die andere Gruppe erhielt 30 Tage lang 6 mg Melatonin vor dem Schlafengehen. Sowohl Zolpidem als auch Melatonin hatten signifikante Auswirkungen auf die Schlafqualität in Woche 4 ($p < 0,05$). Keines der beiden Studienmedikamente hatte einen nennenswerten Einfluss auf Angst und Depression (Shahrokhi, 2021).

Hypnose

In einer randomisierten Studie erhielten 170 Patientinnen vor einer Biopsie bei Verdacht auf Mammakarzinom eine Hypnose, Musik oder warteten einfach. Es zeigte sich durch Musik und Hypnose mit einer mittleren Effektstärke eine signifikante Reduktion von Stress ($p < 0,001$) und Angst ($p < 0,001$). Mit einer geringen Effektstärke wurden signifikant weniger Schmerzen ($p < 0,01$), Depression ($p < 0,001$) in der Hypnose und in der Musikgruppe im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. Vor der Biopsie ergaben sich im direkten Vergleich von Musik und Hypnose hinsichtlich Schmerzes und Depression signifikante Verbesserungen durch Hypnose. Nach der Biopsie unterschieden sich die Gruppen nicht (Sanchez-Jauregui, 2019).

Mind-Body-Therapie

Mind-Body-Therapien konzentrieren sich auf die Interaktionen zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten. Ziel solcher Therapien ist es, die Fähigkeit zur Selbsterkenntnis und Selbstwirksamkeit zu verbessern. Darüber hinaus werden Techniken gelehrt, mit denen die Bewältigung einer Krankheit, Stimmung und Lebensqualität verbessert werden können.

Es handelt sich um Gesundheits- und Fitnessinterventionen, die auf körperlicher und geistiger Ebene wirken sollen, wie u.a. Yoga oder Tai Chi (<https://www.nccih.nih.gov/grants/mind-and-body-research-information-for-researchers>).

Generell gilt, dass die meisten Studien zu Mind-Body-Therapien häufig kleine Kollektive betrachten und auch ansonsten methodische Einschränkungen haben (z.B. häufig keine adäquate Kontrollgruppe), was eine niedrige wissenschaftliche Validität

der Aussagen bedeutet und eine Generalisierbarkeit bzw. Translation der Ergebnisse in die Praxis erschwert. Dennoch wurden positive Auswirkungen, inzwischen auch in systematischen Übersichtsarbeiten, für viele psychologische bzw. psychosomatische Symptome und Komorbiditäten beschrieben. Unerwünschte Wirkungen von Mind-Body-Therapien sind im onkologischen Kontext bisher nicht beschrieben worden.

Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion / Mind-Body-Stress-Reduction

In einem ersten systematischen Review wurden 2018 signifikante Verbesserungen der Lebensqualität durch Mind-Body-Stress-Reduktion (MBSR) nachgewiesen (Zimmermann, 2018). Auch in einer anderen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, die sich mit nicht-pharmakologischen Interventionen generell befasste und die 7 randomisierte und kontrollierte Studien zu MBSR einschloss, zeigten sich signifikante Verbesserungen durch eine achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Differenz = -0,241; 95%CI: -0,412 bis -0,070; $I^2 = 28,6\%$) (Coutino-Escamilla, 2019).

Inzwischen gibt es eine systematische Untersuchung mit 14 randomisierten und kontrollierten Studien bei Frauen mit Brustkrebs, die den Einfluss von achtsamkeitsbasierter Stressreduktion auf depressive Symptome detaillierter beschreibt (Schell, 2019). In den meisten Studien wurden Frauen in frühen Tumorstadien eingeschlossen. 10 RCTs mit 1571 Teilnehmerinnen konnten zu einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Alle Studien haben ein hohes Risiko für Performance und Detection Bias, da eine Verbindung nicht möglich ist und nur 3 der 14 Studien hatten ein niedriges Risiko für einen Selection Bias. 8 der 10 Studien in der Metaanalyse schlossen nur Frauen mit frühem Mammakarzinom ein, die übrigen 2 waren nicht auf eine bestimmte Tumorart beschränkt. In den meisten Fällen wurden nur Frauen mit abgeschlossener Therapie eingeschlossen.

Kurzfristig verbessert MBSR Depression (SMD -0,54, 95% CI -0,86 bis -0,22; high-certainty evidence; 6 Studien; 745 Teilnehmerinnen). Wahrscheinlich vermindert es auch mittelfristig Depression (SMD -0,32, 95% CI -0,58 bis -0,06; moderate-certainty evidence; 7 Studien; 1097 Teilnehmerinnen). Langfristig hat MBSR wahrscheinlich einen geringen oder keinen Effekt bezüglich Depression (SMD -0,17, 95% CI -0,40 bis 0,05; moderate-certainty evidence 2 Studien; 352 Teilnehmerinnen). Keine Studie berichtet etwas zum Überleben oder zu Nebenwirkungen (Schell, 2019).

In Zeiten von COVID19 sind elektronische Medien sehr bedeutsam geworden. Ein systematischer Review aus 29 veröffentlichten Arbeiten (aus 24 Originalstudien) zeigt, dass eHealth mindfulness-based programs (eMBPs) das Potenzial haben, Stress, Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit, Schlafprobleme und Schmerzen zu reduzieren und die Achtsamkeit, das posttraumatische Wachstum und einige Parameter der allgemeinen Gesundheit zu verbessern. Der größte Median der Cohen-d-Effektstärken wurde bei der Verringerung von Angstzuständen und Depressionen (innerhalb des Probanden: Median -0,38, IQR -0,62 bis -0,27; Zwischengruppe: Median -0,42, IQR -0,58 bis -0,22) erzielt. Die Wirksamkeit von eMBP kann in einigen Fällen mit der von parallelen, persönlichen MBPs vergleichbar sein. Alle Studien, die die Machbarkeit von eMBPs bewerteten, berichteten, dass sie für Krebspatienten durchführbar sind. Obwohl die Auswirkungen der überprüften Studien sehr heterogen waren, liefert die Überprüfung Beweise dafür, dass eMBPs ein geeigneter Weg für die Achtsamkeitspraxis bei Krebspatienten sind (Matis, 2020).

Eine Arbeitsgruppe hat eine paarbasierte Intervention entwickelt, die Meditationstraining mit emotionalen Offenlegungsübungen integriert, um psychische Belastungen bei Patienten mit metastasierendem Lungenkrebs und ihren Partnern zu bekämpfen. Methode(n): Die Dyaden führten grundlegende Selbstberichtsmessungen durch und wurden dann randomisiert einer Paar-basierten Meditation (CBM), einer unterstützend-expressiven (SE) oder einer Wartelistenkontrollgruppe (WLC) zugeteilt. Paare in den CBM- und SE-Gruppen besuchten 4 wöchentlich, 60 min. Therapeuten geführte Sitzungen, die über FaceTime durchgeführt wurden. Alle Gruppen wurden 1 Monat und 3 Monate später erneut bewertet. Ergebnis(e): 75 Patienten (51 % weiblich; Durchschnittsalter = 64 Jahre) und ihre Partner (52 % weiblich; Durchschnittsalter = 64 Jahre) wurden randomisiert (63 % Zustimmungsrates), von denen 79 % die erste abgeschlossen hatten und 65 % schlossen die zweiten Follow-up-Bewertungen ab. Die Fluktuation war hauptsächlich auf den Tod der Patienten zurückzuführen (44 %). Obwohl die Teilnahme in beiden Gruppen hoch war (Mittelwert: CBM = 3,12; SE = 3,08), zeigten die Dyaden in der CBM-Gruppe einen größeren Nutzen ($p < 0,003$) und Nutzen ($p < .05$) der Sitzungen im Vergleich zu denen in der SE Gruppe. Im Vergleich zur WLC-Gruppe berichteten Patienten in der CBM-Gruppe über signifikant niedrigere depressive Symptome ($p = .02$; $d = .49$; CES-D bedeutet: CBM = 7.87; SE = 11.51; WLC = 12.76) und krebsspezifische Belastung ($p = 0,05$; $d = 0,44$; IES bedeutet: CBM

= 12,40; SE = 16,34; WLC = 18,22). In ähnlicher Weise berichteten die Partner der CBM-Gruppe im Vergleich zur WLC-Gruppe über signifikant niedrigere depressive Symptome ($p = .02$; $d = .58$; Mittel: CBM = 7.18; AC = 8.91; WLC = 11.62) (Milbury, 2020).

In einer Meta-Analyse von 29 Studien mit insgesamt 3476 Teilnehmern wurde gezeigt, dass diejenigen, die achtsamkeitsbasierten Interventionen erhielten, über eine signifikant geringere Angst, Depression, Müdigkeit und Stress und eine höhere Lebensqualität berichteten im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Achtsamkeitsbasierte Kunsttherapie (MBAT) erzielte den stärksten Interventionseffekt bei Angst (SMD = -2,48) und Depression (SMD = -2,21). Die Interventionen waren bei verschiedenen Krebsarten wirksam (Xunlin, 2020).

Fernöstliche Bewegungskonzepte

In einem systematischen Review aus 2017 zeigte sich anhand von randomisierten und kontrollierten Studien, dass Qigong ebenso wie Tai Chi zu einer signifikanten Verbesserung von Depression führen kann (Wayne, 2018).

In einem systematischen Review und Metaanalyse aus 16 RCTs mit 1268 Teilnehmern wurde gezeigt, dass sich Tai Chi bei der Verbesserung von Müdigkeit, Schlafqualität, Depression oder Body-Mass-Index nach 3 Monaten oder 6 Monaten nicht von herkömmlichen unterstützenden Pflegemaßnahmen unterscheidet; es verbessert jedoch die allgemeine Lebensqualität (QoL) nach 3 Monaten erheblich. Darüber hinaus verbessert Tai Chi, wenn es als Ergänzung zur konventionellen Therapie angeboten wird, die Müdigkeit nach 3 Monaten und die Lebensqualität nach 3 Monaten und 6 Monaten im Vergleich zu einer konventionellen Therapie allein (Liu, 2020).

Mindfulness-based Interventionen wie Tai Chi/Qigong und Yoga wurden in einer Metaanalyse bei Männern mit Krebs untersucht. Es zeigte sich ein kleiner Effekt zugunsten von MCIs über alle psychosozialen Endpunkte (Lebensqualität, Depression, Stress, Belastung) unmittelbar nach der Intervention ($g = 0,23$, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,02 bis 0,44). Studien mit einem Kontrollarm mit normaler Pflege zeigten einen geringen Effekt zugunsten von MCIs ($g = 0,26$, 95 %-KI 0,10 bis 0,42). Es gab jedoch keine ausreichende Evidenz für eine überlegene Wirkung von

MCI's im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe, einschließlich Aufmerksamkeitskontrolle. Nur wenige Studien untersuchten sowohl kurzfristige als auch langfristige Ergebnisse (Ford, 2020).

Rein methodisch ist anzumerken, dass die meisten qualitativ hochwertigen Studien, die Yoga gegen andere körperliche Aktivität resp. physiotherapeutisch begleitete Interventionen untersuchen, meist keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu überhaupt keiner körperlichen Aktivität oder nicht näher bezeichneter Standardversorgung ist Yoga stets signifikant besser.

Deswegen ist in einer äußerst kritischen bis kontroversen Auseinandersetzung mit diesem Thema in Erwägung zu ziehen, ob positive Effekte weniger in einer speziellen Bewegungsform, in diesem Fall Yoga, begründet liegen, sondern vielmehr generell durch körperliche Aktivität entstehen. Diese Annahme wird durch eine Übersichtsarbeit mit Metaanalyse gestärkt, die ausschließlich Vergleiche von Yoga mit anderer körperlicher Aktivität aus randomisierten und kontrollierten Studien untersucht hat. In besagter Arbeit wurden 8 Studien mit 545 Daten von Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich langfristig kein statistisch signifikanter Vorteil für Yoga im Vergleich zu anderer körperlicher Aktivität hinsichtlich der globalen Lebensqualität oder psychischer Begleiterscheinungen, wie Angst oder depressiver Symptomatik (Cohen's d-Index 0 bis 0,05; 90%CI -0,21 bis 0,11) (El-Hashimi, 2019).

Eine Metaanalyse aus 2019, die sich mit nicht-pharmakologischen Interventionen bei depressiven Symptomen generell befasste, schloss 7 randomisierte und kontrollierte Studien zu Yoga ein und errechnete eine grundsätzliche Verbesserung durch Yoga (Differenz = -0,305; 95%CI -0,602 bis -0,007; $I^2 = 41,0\%$) (Coutino-Escamilla, 2019).

Zusätzlich erschien eine weitere randomisierte und kontrollierte Studie mit Tumorpatienten mit unterschiedlichen Entitäten, bei denen langfristige Auswirkungen (6 Monate nach Abschluss der Intervention) eines Yogatrainings auf Angst, Depression und Fatigue untersucht wurde. Angst wurde mit der Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7), depressive Symptome mit dem Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), und Fatigue mit der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Fatigue Scale (EORTC QLQ-FA13) gemessen. Yoga wurde in Gruppen über 60 Minuten einmal wöchentlich für acht

Wochen unterrichtet. Die Unterrichtseinheiten enthielten körperliche Übungen und Atemübungen sowie Meditation. 58 Patienten nahmen an der Studie teil. Sechs Monate nach Beendigung des Yogatrainings waren Angst, Depression und Fatigue im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant reduziert. Angst und Fatigue hatten jedoch wieder leicht zugenommen während depressive Symptome stabil blieben (Lundt, 2019).

Fatigue

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Ein systematisches Review basierte auf 9 RCTs mit insgesamt 809 Teilnehmern. Sechs RCTs berichteten über eine signifikante Verbesserung der Fatigue durch die Akupunkturintervention im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die Werte des Short Fatigue Inventory liegen um 0,93 Punkte niedriger (95%-CI: -1,65, -0,20) bei echter Akupunktur im Vergleich zu Scheinakupunktur und um 2,12 Punkte niedriger (95%-KI-3,21, -1,04) bei echter Akupunktur im Vergleich zu üblicher Behandlung. Von den 9 RCTs berichteten 2 Studien über das Auftreten geringfügiger Nebenwirkungen (Punktblutungen und Blutergüsse) im Zusammenhang mit der Akupunkturbehandlung. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Akupunktur berichtet (Jang, 2020a).

Bromelain

Durch Bromelain konnten bei einer Bestrahlung des Beckenraums keine positiven Effekte nachgewiesen werden. Tendenziell resultierte durch die Enzymtherapie ein

höherer Anteil an Patienten mit höhergradiger Fatigue (Enzymtherapie 18 %, Placebothherapie 7 %, $p = 0,32$) (Martin, 2002).

Ginseng

Ein systematisches Review mit Metaanalyse fand 12 randomisierte placebokontrollierte Studien mit 640 Teilnehmern. Vier konnten in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Fatigue wurde unter Ginseng signifikant reduziert (Standardized Mean Difference, SMD = 0,34; 95% CI 0,16 - 0,52). Ginseng hatte aber keinen Einfluss auf die körperliche Funktion (8 Studien, SMD = -0,01; 95% CI -0,29 - 0,27) (Bach, 2016).

Eine placebokontrollierte Studie mit asiatischem Ginseng in einer Dosis von 400mg/d zeigte in beiden Armen eine Verbesserung der Fatigue, aber im Vergleich zum Placebo keine signifikante Überlegenheit des Ginseng (Yennu, 2016).

In einer weiteren kleinen randomisierten placebokontrollierten Studie zeigte sich unter Ginseng (2000 mg/d) nach 4 Wochen eine Verbesserung der Visual Analogue Fatigue Scale, nicht jedoch der Revised Piper Fatigue Scale. Auch die Lebensqualität (SF- 36) wurde nicht beeinflusst (Lee, 2016).

30 Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhielten in einer randomisierten placebokontrollierten Studie über 3 Monate Roten Ginseng (3000 mg/d) oder Placebo. Roter Ginseng führte zu einer Verbesserung der emotionalen Funktion und reduzierte Symptome wie Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Angst und Müdigkeit am Tag (Kim, 2017).

In einer doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 127 Patienten mit einer chronischen Fatigue 2x400 mg/d Ginsengextrakt oder Placebo für 28 Tage. Zwischen beiden Armen zeigte sich nach vier Wochen kein Unterschied (Yennurajalingam, 2017).

32 Patienten, die eine onkologische Behandlung wegen einer primären Kopf-Hals-Infektion abgeschlossen hatten Tumor seit mindestens 1 Jahr und hatten einen Global Fatigue Score > 4 mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) wurden randomisiert und erhielten 8 Wochen lang 1000 mg Amerikanischen Ginseng oder Placebo pro Tag mit dem Ziel, ihre Wirksamkeit zu beurteilen. Veränderungen der Fatigue-Scores in den 2 Patientenuntergruppen vor und nach der Behandlung mit amerikanischem Ginseng oder Placebo wurden vom BFI zu Studienbeginn und am Ende der 8. Woche beurteilt. Der Mittelwert der Mittelwerte des BFI gemessen bei 8 Wochen (Behandlungsende)

betrug 4,6 im Ginseng-Arm und 3,4 im Placebo-Arm ($p = ns$). Der Mittelwert der Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und den 8-Wochen-Werten war unter Berücksichtigung des gesamten Fragebogens zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich (Guglielmo, 2020).

Darmkrebspatienten, die mFOLFOX-6 erhielten, wurden randomisiert und erhielten entweder koreanischen roten Ginseng (KRG) 2000 mg/Tag ($n = 219$) oder Placebo ($n = 219$). Die Fatigue wurde unter Verwendung der mittleren Änderung der Fläche unter der Kurve (AUC) vom Ausgangswert des Kurzzeitermüdungsinventars (BFI) als primären Endpunkt bewertet. Als sekundäre Endpunkte wurden ermüdungsbedingte Lebensqualität, Stress und unerwünschte Ereignisse evaluiert. Ergebnisse: In der vollständigen Analysegruppe verbesserte eine 16wöchige KRG die Fatigue um die mittlere AUC-Änderung des BFI gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo, insbesondere bei „Stimmung“ und „Gefähigkeit“. In der Per-Protokoll-Gruppe führte KRG im Vergleich zum Placebo zu einer verbesserten Fatigue im globalen BFI-Score ($p = 0,019$). Insbesondere gab es Verbesserungen bei "Ermüdung im Moment", "Stimmung", "Beziehungen zu anderen", "Gefähigkeit" und "Lebensfreude" nach 16 Wochen ($p = 0,045$, $p = 0,006$, $p = 0,028$, $p = 0,003$ bzw. $p = 0,036$) (Kim, 2020).

Es gibt nur begrenzte Daten über die Wirkung verschiedener Arten von Ginseng auf krebsbedingte Fatigue (CRF). Es wurden initial insgesamt 210 Studien identifiziert, von denen sieben klinische Studien und eine retrospektive Studie in diesen systematischen Review eingeschlossen wurden. Insgesamt zwei klinische Studien und eine retrospektive Überprüfung untersuchten die Auswirkungen von amerikanischem Ginseng auf CNF-Symptome, drei Studien testeten asiatischen Ginseng und zwei Studien wurden mit koreanischem Ginseng durchgeführt. Die Qualität der ausgewählten Studien war sehr unterschiedlich. Alle drei Ginseng-Typen wurden gut vertragen, mit wenigen Nebenwirkungen von geringem Schweregrad. Amerikanischer Ginseng, der mehr als 5 % Ginsenoside enthält und in einer Dosierung von 2000 mg/Tag für bis zu acht Wochen konsumiert wurde, reduzierte die Müdigkeit signifikant. Asiatischer Ginseng, der ≥ 7 % Ginsenoside enthält, linderte die Müdigkeitssymptome bei einer Dosierung von 400 mg/Tag bei der Mehrheit der Patienten mit CNF. Koreanischer Ginseng, der 12 Wochen lang in einer Dosierung von

3000 mg/Tag konsumiert wurde, verringerte die Symptome von CNF. Schlussfolgerung: Obwohl diese Ergebnisse die Sicherheit und Wirksamkeit von Ginseng bei der Behandlung von CNF unterstützen, reicht die Anzahl qualitativ hochwertiger Studien nicht aus, um Ginseng als Standardbehandlungsoption für CNF zu propagieren (Sadeghian, 2020).

Honig

In einer offenen randomisierten Studie mit 40 Patienten mit Kopf- Hals-Tumoren wurde der Einfluss von Honig auf Fatigue und die Lebensqualität nach Ende der Therapie untersucht. Randomisiert wurde in zwei Gruppen, von der die eine Tualang Honig (20 mg/d) und die andere Vitamin C (100 mg/d) jeweils über 8 Wochen erhielt. Nach 4 und 8 Wochen wurde in der Honig-Gruppe signifikant weniger Fatigue ($p < 0,05$) und nach 8 Wochen eine signifikant bessere Lebensqualität ($p < 0,05$) angegeben (Ramasamy, 2019).

L-Carnitin

Ein systematisches Review aus 12 Studien zeigte, dass in 8 Studien eine Verbesserung von Fatigue durch L-Carnitin erreicht wurde, während in 4 Studien kein Nutzen nachgewiesen werden konnte. Viele Studien sind nicht randomisiert, offen und/oder verwenden nicht geeignete Dosierungen oder Vergleichstherapien. Eine Metaanalyse aus 3 Studien mit ausreichenden Daten zeigte keinen Effekt auf Fatigue (SMD 0,06 Punkte (95% CI -0,09, 0,21); $p = 0,45$) (Marx, 2017).

Nach dieser Übersichtsarbeit erschien eine prospektive Studie, in der 10 Patienten mit inoperablen oder metastasierten Nierenzellkarzinom unter Sunitinib eingeschlossen wurden. Carnitinspiegel und Fatigue (Brief Fatigue Inventory (BFI)) wurden zu Beginn, nach 2 und 4 Wochen gemessen. Bei 7 Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Fatigue und Verminderung des L-Carnitin-Spiegels nach zwei Wochen. Daraufhin wurde diesen 7 Patienten L-Carnitin gegeben. Bei 6 der 7 Patienten (85,7%) verbesserte sich die Fatigue-Symptomatik daraufhin (Shindo, 2019).

Da bei Chemotherapien, die zu Nervenschäden führen können, durch die zusätzliche Gabe von L-Carnitin häufiger Polyneuropathien auftreten (Brami, 2016), sollten Patienten bei einer Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko für Polyneuropathien kein L-Carnitin einnehmen.

Melatonin

Eine Studie untersuchte die Wirkungen der gleichzeitigen Gabe von Melatonin während der adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs gegen Fatigue. Patientinnen mit Brustkrebs wurden randomisiert einer Behandlung mit Melatonin oder Placebo während einer adjuvanten Chemo- und Strahlentherapie zugeteilt. 37 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in jede Gruppe aufgenommen. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe betrug $50,47 \pm 10,79$ bzw. $46,05 \pm 10,55$ Jahre ($p = 0,223$). Die Interventionsgruppe erhielt 1 Woche vor bis 1 Monat nach der adjuvanten Strahlentherapie orales Melatonin (18 mg/Tag). Das Ausmaß der Müdigkeit wurde in beiden Gruppen vor und nach der Intervention mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) beurteilt. Der BFI-Score war vor der Intervention in beiden Gruppen ähnlich, nach der Intervention jedoch signifikant niedriger in der Melatonin-Gruppe ($p < 0,001$). Darüber hinaus war die Häufigkeit schwerer Fatigue in der Melatonin-Gruppe nach der Intervention signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (42,1 % vs. 83,3 %, $p < 0,001$) (Sedighi Pashaki, 2021).

Massage

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Wirkung von Massagen auf Nebenwirkungen der Therapie bei Mammakarzinom ergab 18 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 950 Teilnehmerinnen. Massage führt zu einer signifikanten Reduktion von Fatigue (Pan, 2014).

In einer randomisierten Studie erhielten 80 Patienten mit gynäkologischen Tumoren während Chemotherapie entweder eine Reflexzonenmassage, progressive Muskelentspannung, beides oder bildeten eine Kontrollgruppe. Endpunkte waren Schmerzen, gemessen mit dem Brief Pain Inventory (BPI), Fatigue, gemessen mit dem Brief Fatigue Inventory (BFI), und Lebensqualität, gemessen mit der multidimensionalen Quality-of-Life Scale-Cancer (MQOLS-CA). In der Reflextherapie- und in der Reflextherapie plus Muskelentspannungsgruppe kam es zu einer signifikanten Verminderung von Schmerzen und Fatigue in einer Verbesserung der Lebensqualität ($p < 0,05$). In der Gruppe mit alleiniger Muskelentspannung wurden ebenfalls Schmerzen und Fatigue signifikant verbessert, bei der Lebensqualität zeigte sich jedoch keine Verbesserung (Dikmen, 2019).

In einer randomisierten Studie erhielten 72 Patienten mit Lymphomen eine Fußreflexzonenmassage über fünf aufeinanderfolgende Tage. Die Kontrollgruppe erhielt Usual Care. Untersucht wurde der Einfluss auf Fatigue, Schmerzen und Schlafqualität. Gemessen wurde mittels Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), einer numerischen Schmerzskala und dem Pittsburgh Sleep Quality index (PSQI). Nach der Intervention zeigte sich durch die Reflexzonenmassage eine signifikante Verbesserung bezüglich Fatigue, Schmerzen und Schlafqualität (alle $p < 0,05$) (Rambod, 2019).

In einer weiteren randomisierten und kontrollierten Studie mit 57 Patientinnen mit Mammakarzinom wurden 4 Sitzungen einer Reflextherapie gegen Fatigue eingesetzt. Die Daten wurden mittels der Fatigue Severity Scale (FSS) erhoben. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung nach der Intervention (Schwere der Fatigue (20.66 ± 4.54 vs. 40.36 ± 9.58 ; p) ($p < 0,0001$) (Nourmohammadi, 2019).

Mind-Body-Therapie

Mind-Body-Therapien konzentrieren sich auf die Interaktionen zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten. Ziel solcher Therapien ist es, die Fähigkeit zur Selbsterkenntnis und Selbstwirksamkeit zu verbessern. Darüber hinaus werden Techniken gelehrt, mit denen die Bewältigung einer Krankheit, Stimmung und Lebensqualität verbessert werden können.

Es handelt sich um Gesundheits- und Fitnessinterventionen, die auf körperlicher und geistiger Ebene wirken sollen, wie u.a. Yoga oder Tai Chi.

Generell gilt, dass die meisten Studien zu Mind-Body-Therapien häufig kleine Kollektive betrachten und auch ansonsten methodische Einschränkungen haben (z.B. häufig keine adäquate Kontrollgruppe), was eine niedrige wissenschaftliche Validität der Aussagen bedeutet und eine Generalisierbarkeit bzw. Translation der Ergebnisse in die Praxis erschwert. Dennoch wurden positive Auswirkungen, inzwischen auch in systematischen Übersichtsarbeiten, für viele psychologische bzw. psychosomatische Symptome bzw. Komorbiditäten beschrieben. Unerwünschte Wirkungen von Mind-Body-Therapien sind im onkologischen Kontext bisher nicht beschrieben worden.

Als Beispiel für die heterogene und hinsichtlich der wissenschaftlichen Beweiskraft eingeschränkten Datenlage soll eine Übersichtsarbeit kurz dargestellt werden: In

einem systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse zu nicht-pharmakologischen Interventionen gegen Fatigue wurden 182 Studien mit 18.491 Teilnehmern eingeschlossen (Wu, 2019).

Das Ergebnis hing von der gewählten Messmethode ab. Gemessen mit dem BFI zeigen multimodale Therapien und Qigong die besten Ergebnisse. Beim FACT schneiden psychosoziale Therapien und helles weißes Licht am besten ab und bei der Piper Fatigue Scale Kraftübungen und achtsamkeitsbasierte Stressreduktion. Bei der multidimensionalen Fatigue Inventory (MFI) sind es multimodale Therapien und kognitive Verhaltenstherapie und für den EORTC QLQ-C30 Akupunktur und kognitive Verhaltenstherapie. Wird die Profile of Mood States Fatigue Subscale eingesetzt, sind multimodale Therapien, Qigong, Ausdauersport und kognitive Verhaltenstherapie am besten (Wu, 2019).

Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion / Mind-Body-Stress-Reduction

Ein erstes systematisches Review aus 2018 zu achtsamkeitsbasierter Stressreduktion bei Symptomen im Kontext einer Brustkrebserkrankung fand 7 Studien, davon eine nicht-kontrollierte. Eine Metaanalyse konnte aus 2 randomisierten und kontrollierten Studien gemacht werden, hier zeigte sich kein signifikanter Effekt bzgl. Fatigue (mean difference -0.42; 95%CI -0,92 - -0,07; p = 0,09) (Castanhel, 2018).

Inzwischen gibt eine weitere systematische Untersuchung mit 14 randomisierten und kontrollierten Studien zu Mind-Body-Stress.Reduction (MBSR) bei Frauen mit Brustkrebs (Schell 2019). In den meisten Studien wurden Frauen in frühen Tumorstadien eingeschlossen. 10 RCTs mit 1571 Teilnehmerinnen konnten zu einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Alle Studien haben ein hohes Risiko für Performance und Detection Bias, da eine Verbindung nicht möglich ist und nur 3 der 14 Studien hatten ein niedriges Risiko für einen Selection Bias. 8 der 10 Studien in der Metaanalyse schlossen nur Frauen mit frühem Mammakarzinom ein, die übrigen 2 waren nicht auf eine bestimmte Tumorart beschränkt. In den meisten Fällen wurden nur Frauen mit abgeschlossener Therapie eingeschlossen.

Kurzfristig vermindert MBSR wahrscheinlich Fatigue (SMD -0,50, 95% CI -0,86 bis -0,14; moderate-certainty evidence; 5 Studien; 693 Teilnehmerinnen). Mittelfristig zeigt Mind-Body-Stress-Reduktion wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Fatigue (SMD -0,31, 95% CI -0,84 bis 0,23; moderate-certainty evidence; 4 Studien; 607 Teilnehmer).

Langfristige Daten existieren nicht. Keine Studie berichtet etwas zum Überleben oder zu Nebenwirkungen (Schell, 2019).

Eine Studie wurde durchgeführt, um die Effekte von Reiki und geführtem Visualisieren (guided imagery) auf Schmerzen und Fatigue bei onkologischen Patienten zu untersuchen. Die Studie mit einem Pretest- und Posttest-Design wurde in der Türkei durchgeführt. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Reiki, geführtes Visualisieren und Kontrolle, mit 60 Patienten in jeder Gruppe. Die Patienten der Reiki-Gruppe und der Gruppe mit geführtem Visualisieren wurden an drei aufeinander folgenden Tagen getrennt voneinander behandelt (25 bis 30 Minuten; Mittelwert: 15,53 Minuten). Die Interventionen von Reiki und geführtem Visualisieren reduzierten Schmerzen und Fatigue bei den Onkologiepatienten (Buyukbayram, 2021).

Fernöstliche Bewegungskonzepte

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Hilfiker, 2018; Cramer, 2015). Rein methodisch ist anzumerken, dass die meisten qualitativ hochwertigen Studien, die Yoga gegen andere körperliche Aktivität resp. physiotherapeutisch begleitete Interventionen untersuchen, meist keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu überhaupt keiner körperlichen Aktivität oder nicht näher bezeichneter Standardversorgung ist Yoga stets signifikant besser.

Deswegen ist in einer äußerst kritischen bis kontroversen Auseinandersetzung mit diesem Thema in Erwägung zu ziehen, ob positive Effekte weniger in einer speziellen Bewegungsform, in diesem Fall Yoga, begründet liegen, sondern vielmehr generell durch körperliche Aktivität entstehen. Diese Annahme wird durch eine Übersichtsarbeit mit Metaanalyse gestärkt, die ausschließlich Vergleiche von Yoga mit anderer körperlicher Aktivität aus randomisierten und kontrollierten Studien untersucht hat. In besagter Arbeit wurden 8 Studien mit 545 Daten von Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich langfristig kein statistisch signifikanter Vorteil für Yoga im Vergleich zu anderer körperlicher Aktivität hinsichtlich der globalen Lebensqualität oder psychischer Begleiterscheinungen, wie Angst oder depressiver Symptomatik (Cohen's d-Index 0 bis 0,05; 90%CI -0,21 bis 0,11) (El-Hashimi, 2019). Bezüglich Fatigue wurden in einem systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse 245 Studien mit nicht-pharmakologischen Interventionen zu Fatigue

zusammengefasst. Im Vergleich zur Standardversorgung nach der Tumorthherapie zeigte Yoga die höchsten Effekte (Standard Mean Difference (SMD) -0,68; 95%CI -0,93 bis -0,43) gefolgt von aeroben Training kombiniert mit Krafttraining (SMD -0,50; 95%CI -0,66 bis -0,34), Krafttraining (SMD -0,35; 95%CI -0,62 bis -0,08) und aeroben Training (SMD -0,33; 95%CI -0,51 bis -0,16) (Hilfiker, 2018).

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden die Effekte von Tai Chi nach Abschluss einer aktiven onkologischen Therapie / in der Nachsorge untersucht (Ni 2019). 22 randomisierte und kontrollierte Studien konnten eingeschlossen werden. In Patientengruppen mit verschiedenen Tumorarten zeigte sich durch Tai Chi eine Verminderung von Fatigue (SMD - 0,37, 95%CI -0,70 bis -0,04) (Ni, 2019).

In einer kontrollierten Studie wurden die Auswirkungen von Tai Chi (TC) und Qi Gong (QG) auf Patienten und Angehörige, die an TC oder QG teilnahmen, vor und nach einem persönlichen Gruppenkurs untersucht. Die Bewertungen umfassten Fragen zu Erwartung/Zufriedenheit und häufigen Krebsymptomen (Edmonton Symptom Assessment Scale [ESAS]). Die analysierten ESAS-Distress-Subskalen umfassten globale (GDS), physische (PHS) und psychosoziale (PSS). 304 Teilnehmer (184 Patienten, 120 Betreuer) wurden in die Analyse eingeschlossen. Zu Studienbeginn hatten Angehörige eine größere Erwartung einer Änderung des Energieniveaus als Folge der Kursteilnahme im Vergleich zu Patienten (22,9 % vs. 9,9 %). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Baseline-Patient und PSS-Angehörige beobachtet. Eine klinisch signifikante Verbesserung des Wohlbefindens wurde bei Patienten der TC-Klassen (1,0) und Angehörigen der QG-Klassen (1,2) beobachtet. Bei Fatigue erlebten Patienten (1,4) und Angehörige (1,0), die an QG teilnahmen, eine klinisch signifikante Verbesserung (Lopez, 2020a).

Ein weiteres Review mit 13 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit 1154 Teilnehmern zeigte, dass Qigong krebsbedingte Müdigkeit durch eine heterogene ($I^2 = 81,4\%$) standardisierte mittlere Effektstärke von 0,46 (95% CI, 0,15 bis 0,78, $z = 2,89$, $p = 0,0039$) linderte. Die Reduktionen waren bei Teilnehmern mit erhöhter Müdigkeit zu Studienbeginn größer. Studien mit verblindeter Zuordnung oder verblindeter Beurteilung der Teilnehmer hatten größere Effekte. Qigong hatte eine signifikante Wirkung auf krebsbedingte Müdigkeit, wenn Qigong mit der üblichen Behandlung oder Warteliste verglichen wurde (Hedges $d = 0,66$, 95 % KI, 0,07 bis

1,26, $p < 0,001$), aber nicht, wenn Qigong mit westlichem Training verglichen wurde (Hedges $d = 0,46$, 95 % KI, -0,02 bis 0,95, $p = 0,06$) (Yin, 2020).

Ein systematisches Review und Metaanalyse aus 16 RCTs mit 1268 Teilnehmern wurden in diesen Review eingeschlossen. Es wurde gezeigt, dass sich Tai Chi bei der Verbesserung von Müdigkeit, Schlafqualität, Depression oder Body-Mass-Index nach 3 Monaten oder 6 Monaten nicht von herkömmlichen unterstützenden Pflegemaßnahmen unterscheidet; es verbessert jedoch die allgemeine Lebensqualität (QoL) nach 3 Monaten erheblich. Darüber hinaus verbessert Tai Chi, wenn es als Ergänzung zur konventionellen Therapie angeboten wird, die Müdigkeit nach 3 Monaten und die Lebensqualität nach 3 Monaten und 6 Monaten im Vergleich zu einer konventionellen Therapie allein (Liu, 2020).

Eine weitere Metaanalyse aus 17 RCTs mit 2183 Patientinnen mit Mammakarzinom beschäftigte sich mit dem Einfluss von Yoga während einer aktiven Tumorthherapie im Vergleich zur Anwendung nach Abschluss der Tumorthherapie in der Nachsorge. Es zeigte sich ein kleiner Effekt während der Therapie (SMD = -0,25; 95%CI -0,47 bis -0,03; $p = 0,03$; $n = 4$ Studien). Nach Abschluss der Therapie zeigte sich ein starker positiver Effekt von Yoga auf Fatigue (SMD = -0,80; 95%CI -1,52 bis -0,09; $p = 0,03$; $n = 13$ Studien). Dabei ergeben sich zum Teil deutliche Unterschiede in Bezug auf die Dauer des Programms, die Supervision und die Länge einer einzelnen Sitzung (Dong, 2019).

Der Frage nach Langzeiteffekten 6 Monate nach Ende des Yoga-Trainings wurde in einer weiteren randomisiert und kontrollierte Studie nachgegangen. Fatigue wurde mit der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Fatigue Scale (EORTC QLQ-FA13) gemessen. Yoga wurde in Gruppen über 60 Minuten einmal wöchentlich für 8 Wochen unterrichtet. Die Unterrichtseinheiten enthielten körperliche Übungen und Atemübungen sowie Meditation. 58 Patientendaten konnten ausgewertet werden. 6 Monate nach Beendigung des Yogatrainings waren Angst, Depression und Fatigue im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant reduziert. Werden die Messwerte allerdings mit den Werten nach Abschluss des letzten Yoga-Trainings verglichen, so zeigten sich eine Tendenz ohne statistische Signifikanz, dass es zur leichten Zunahme von Symptomen

gekommen war (Standardized Effect Sizes (SES) = 0,27; 95%CI -0,05 bis 0,50) (Lundt, 2019).

Vitamin D

Diese Studie untersuchte die longitudinalen Assoziationen zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D3 (25OHD3) und der Lebensqualität bei Überlebenden von Dickdarmkrebs im Stadium I-III bis zu 2 Jahre nach der Behandlung. Patienten mit Dickdarmkrebs (n = 261) wurden bei der Diagnose und 6 Wochen, 6 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre nach der Behandlung untersucht. Validierte Fragebögen wurden verwendet, um die globale Lebensqualität und kognitive Funktionsfähigkeit (EORTC-QLQ-C30), Müdigkeit (EORTC-QLQ-C30 und Checkliste Individuelle Stärke, CIS) sowie Depressionen und Angstzustände (Krankenhausangst- und Depressionsskala) zu beurteilen. 45 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnose einen Vitamin-D-Mangel (<50 nmol/L). Nach der Behandlung stiegen die 25OHD3-Konzentrationen im Durchschnitt alle 6 Monate um 3,1 nmol/l an. In Confounder-adjustierten Modellen waren 20 nmol/L-Inkrementen in 25OHD3 longitudinal mit einer erhöhten globalen Lebensqualität assoziiert [beta 2,9; 95%-Konfidenzintervall (KI), 1,5-4,3] und mit reduzierter Müdigkeit (EORTC-QLQ-C30-Subskala: Beta -3,5; 95%-KI, -5,3 bis -1,8 und CIS: Beta -2,8; 95%-KI, -4,7 bis -0,9) (Koole, 2020).

Zink

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie mit 24 Patienten unter Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom erhielten die Patienten Zink (2x35mg/d) über 16 Wochen unmittelbar postoperativ bis zum 4. Zyklus der Chemotherapie. Die Fatigue war zwischen beiden Gruppen vergleichbar (Ribeiro, 2017).

Fieber

Probiotika

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden 21 RCTs mit 2982 Teilnehmern und für die Sicherheitsanalyse nicht-randomisierte kontrollierte Studien und Fallberichte eingeschlossen. Endpunkte waren Reduktion der Diarrhö und Nebenwirkungen. Probiotika reduzieren die Häufigkeit von Diarrhö (OR 0,52, 95% CI 0,34 - 0,78, 5 Studien) und die Dauer von Fieber (standardised mean difference 0,39

Tage; 95% CI 0,35 - 0,43, 5 Studien). 5 Studien mit 2242 Teilnehmern wurden in die Safety Analyse aufgenommen 5 Fälle von Bakteriämie/Fungämie/positiven Blutkulturen wurden beschrieben (Hassan, 2018).

Fisteln

Arginin

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden 6 Studien mit 397 Patienten mit Kopf/Hals-Tumoren, die eine peri- bzw. postoperative enterale Ernährung erhielten, zusammengefasst. Die Hinzugabe von Arginin führte zu einer Verminderung von Fistelbildungen (OR = 0,36; 95%CI: 0,14 - 0,95, p = 0,039). Es gab keinen Einfluss auf Wundinfektionen oder andere Infektionen oder auf die Rate an Diarrhö (Vidal-Casariago, 2015).

Gewichtsverlust, Kachexie

Akupunktur

30 Patienten mit Kachexie bei gastrointestinalen Karzinomen wurden randomisiert einfach verblindet und placebokontrolliert mit zielgerichteter (TA) oder nicht zielgerichteter Akupunktur (NTA) über einen Zeitraum von 8 Wochen verglichen. Primäre Endpunkte waren Veränderungen des Gewichts und der Körperzusammensetzung, die mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) und Biomarkeranalyse (Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha und Leptin) gemessen wurden. Bei Männern kam es zu einem nicht-signifikanten Anstieg. Alle anderen Gruppen verloren entweder an Gewicht oder änderten sich nicht (Yoon, 2020).

Cannabinoide

In dem Forschungsprojekt „Cannabis: Potenzial und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis)“, das vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegeben wurde, wurden systematisch erhobene Daten zum Einsatz von Cannabinoiden in unterschiedlichen medizinischen Bereichen zusammengefasst. In Bezug auf Tumorerkrankungen berichten die Autoren über eine Verbesserung von Übelkeit, Gewichtszunahme und Zunahme des Appetits. Die Effekte sind meist gering. Nebenwirkungen werden häufig beschrieben, wobei schwere Nebenwirkungen nur in Einzelfällen beschrieben wurden (Hoch, 2019; Mücke, 2016).

In einem systematischen Review, das sich ausschließlich mit der Behandlung von Tumorkachexie mittels Cannabis befasste, wurden 3 Studien mit 592 Teilnehmern eingeschlossen. In einer wegen Heterogenität der eingeschlossenen Studien durchgeführten Sensitivitätsanalyse von 2 der 3 eingeschlossenen Studien zeigten sich gute Hinweise, dass es zu einer Verbesserung des Appetits kommen kann (MD 0,52, 95% CI: [0,23 bis 0,81], Z = 3,51, p = 0,0005; n = 2). Aber es gab einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (MD -12,39, 95% CI -24,21 bis -0,57; n = 2). 441 Patienten hatten insgesamt 607 Adverse Events (AEs; 496 unter Cannabinoiden und 111 unter Placebo) (Wang, 2019).

In einer danach publizierten Pilotstudie erhielten 17 Patienten aus einer Gruppe von 24 eingeschlossenen Patienten eine Behandlung mit 2 x 10 mg Tetrahydrocannabinol (THC, 9,5 mg) und Cannabidiol (CBD, 0,5 mg) mit dem Ziel der Gewichtszunahme. Bei Nebenwirkungen wurde die Dosis auf 2 x 5 mg reduziert. Nur 11 Patienten nahmen die Medikation mehr als 2 Wochen ein. Die Patienten gaben weniger Appetitverlust an (p = 0,05). 3 der 6 Patienten, die die Studie komplettierten, erreichten den primären Endpunkt einer Gewichtszunahme um mehr als 10 %, die anderen 3 hatten ein stabiles Gewicht (Bar-Sela, 2019).

Omega-3-Fettsäuren

Zur Frage der Wirkung von Omega-3-Fettsäuren gegen Gewichtsverlust und Tumorkachexie wurden im Jahr 2007 ein Cochrane-Review und ein weiteres systematisches Review publiziert. Während das Cochrane-Review auf der Basis von 5 Studien mit 587 Patienten keine ausreichenden Daten fand (Dewey, 2007), berichtet das systematische Review mit dem Fokus auf Patienten mit gastrointestinalen Tumoren aus 17 Studien positive Effekte (Gewichtszunahme, Steigerung des Appetits, Verbesserung der Lebensqualität, geringere postoperative Mortalität) und empfiehlt eine Dosis von 1,5g/ d (Colomer, 2007). Ein weiteres systematisches Review der European Palliative Care Research Collaboration fand keine ausreichende Evidenz und fasste 2012 38 Publikationen folgendermaßen zusammen:

- Kleinere, häufig nicht randomisierte Studien ohne Kontrollgruppe berichten gute Effekte.
- Größere randomisierte kontrolliert Studien unterstützen dies nicht.
- Die Verträglichkeit ist in der Regel gut.

Es kommt häufig zu leichten abdominellen Beschwerden, sodass eine Dosissteigerung häufig nicht möglich ist (Ries, 2012).

Nach diesen systematischen Reviews wurden weitere randomisierte und kontrollierte Studien veröffentlicht. Die Daten des Einflusses einer Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren auf Gewichtsverlust und Muskelmasse bei onkologischen Patienten sind widersprüchlich. Es gibt sowohl Untersuchungen, die keinen Einfluss nachweisen konnten, als auch Studien, die eine Gewichtszunahme durch Omega-3-Fettsäuren nachweisen konnte.

So erhielten in einer randomisierten Studie Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die mindestens 5% Gewicht in den vergangenen 6 Monaten abgenommen hatten, in der Interventionsgruppe vor und nach Operation über 28 Tage (perioperativ) ein Supplement mit hochdosierten Omega-3-Fettsäuren oder die standardmäßige Supportivtherapie (Nicht-Interventionsgruppe). Die Patientencompliance anhand der erreichten Eicosapentaensäure (EPA)-level war hoch. Es zeigte sich aber kein positiver Einfluss auf die weitere Gewichtsabnahme (Hanai, 2018).

In einer anderen Untersuchung erhielten 59 palliative Patienten mit Lungenkrebs unter Chemotherapie 2,2g/ d EPA, von denen 40 Patienten die Studie beendeten. Während es in der Kontrollgruppe im Durchschnitt zu einem Gewichtsverlust von 2,3 kg kam, hatten die Patienten in der EPA- Gruppe keinen Gewichtsverlust. 69% dieser Patienten hielten die Muskelmasse oder erhöhten sie, während dies nur bei 29% in der Kontrollgruppe gelang (Murphy, 2011).

In einer offenen randomisierten Studie erhielten 68 Patienten mit Magenkarzinom über 30 Tage eine Formulaernährung mit Omega-3 Fettsäuren oder eine Standardformula. Gemessen wurde der Ernährung Status (Patient-generated Subjective Global Assessment, Bioimpedanz und anthropometrische Daten) sowie immunologische und inflammatorische Parameter. In der Kontrollgruppe stieg CRP vor und nach Supplementierung an, Muskelmasse nahm ab. In beiden Gruppen blieb das Immunprofil stabil. In der Interventionsgruppe kam es zu einer Gewichtszunahme (1,2; 95% CI 0,9-9 versus 0,7 kg, 95% CI 0,4-1,3; p = 0,03), einer Reduktion von Interleukin-

6 (5,7, 95% CI 4,1-6,4] versus 6m3 pg/mL 95% CI 5,6-8,6; p = 0,03); der Ernährung Status konnte gehalten werden (Feijo, 2019).

Vitamin D plus Omega-3 Fettsäuren

Diese Studie zielte darauf ab, die Auswirkungen der gleichzeitigen Supplementation von Vitamin D3 und Omega-3-Fettsäuren auf Entzündungen und den Ernährungszustand bei Patienten mit Dickdarmkrebs zu untersuchen. In dieser klinischen Studie wurden 81 Darmkrebspatienten nach dem Zufallsprinzip in vier Gruppen eingeteilt: (1) Kontrollgruppe: wöchentliche Einnahme eines Vitamin D3-Placebos + täglich Omega-3-Fettsäure-Placebokapseln; (2) Omega-3-Fettsäuregruppe: täglich 2 Omega-3-Fettsäure-Kapseln (jede Kapsel enthält 330 mg Omega-3-Fettsäuren) + wöchentlich ein Vitamin D3-Placebo; (3) Vitamin-D-Gruppe: wöchentliche Einnahme eines 50.000 IE Vitamin D3-Softgels + 2 Omega-3-Fettsäure-Placebokapseln täglich; (4) Co-Supplementierungsgruppe: wöchentliche Einnahme von 50.000 IE Vitamin D3-Softgel + 2 Kapseln mit Omega-3-Fettsäuren täglich für 8 Wochen. Vor und nach dem Eingriff wurden Größe, Gewicht, fettfreie Masse (FFM), Serumspiegel von 25(OH)D, Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) und Interleukin 6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) und Albumin gemessen. Nach 8-wöchiger Intervention hatten Patienten, die kombinierte Vitamin-D3- und Omega-3-Fettsäuren-Ergänzungen erhielten, im Vergleich zu Omega-3-, Vitamin-D3- und Placebo-Gruppen ein signifikant verringertes CRP und TNF-alpha. Darüber hinaus war der Serumspiegel von IL-6 in den Omega-3-, Vitamin-D3- und Cosupplementierungsgruppen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant verringert. In Bezug auf den Ernährungszustand waren Gewicht, BMI und FFM% in den Gruppen mit Vitamin D3, Omega-3 und Cosupplementation am Ende der Intervention signifikant erhöht. Die gleichzeitige Supplementation von Vitamin D3 plus Omega-3-Fettsäuren bei Darmkrebspatienten hat positive Auswirkungen auf Entzündungen und Ernährungszustand (Haidari, 2020).

Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD)

In einer randomisierten Studie erhielten Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation enteral Lactobacillus rhamnosus Probiotika. Die Studie wurde abgebrochen, als weder eine Veränderung des Mikrobioms im Stuhl, noch ein Einfluss auf die GVHD gesehen wurde (Gorshein, 2017).

Cannabinoide

Eine Phase-2-Studie zu CBD plus Standard-GvHD-Prophylaxe zeigte niedrige Raten von akuter (A-) GVHD Grad 2-4. Verglichen mit 101 historischen Kontrollen, die eine Standard-GVHD-Prophylaxe erhielten, war das Hazard Ratio der Entwicklung von Grad 2-4 A-GVHD 0.3 ($p = 0,0002$) (Yeshurun, 2015).

Hand-Fuß-Syndrom

Curcumin

Bei 40 Patienten mit Capecitabine-haltiger Chemotherapie wurde die Hauttoxizität mittels EORTC-QLQC30 und DLQI sowie inflammatorischer Biomarker (IL-6, TNF- α , CRP, Albumin) gemessen. Curcumin wurde mit 4 g/d für 6 Wochen gegeben. Nach dem ersten Zyklus hatten 11 der 40 Patienten ein HFS (27,5%; 95% CI 15 - 42). Die Autoren schlussfolgern, dass dies bei weniger Patienten aufgetreten sei, als zu erwarten gewesen sei (Scontre, 2018).

Silymarin

In einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie erhielten 40 Patienten Silymarin 1%, für Handflächen und Fußsohlen 2x/Tag ab Beginn einer Chemotherapie über 9 Wochen mit Capecitabine. Endpunkt war das Hand-Fuß-Syndrom (World Health Organization HFS Grading Scale) zu Beginn und alle 3 Wochen über 9 Wochen. In der Silymarin-Gruppe war das HFS signifikant geringer am Ende der 9. Woche ($p < 0,05$) (Elyasi, 2017).

Vitamin B6

Ein systematisches Review zur Wirkung von Vitamin B6 bei Hand- Fuß- Syndrom fasste 5 randomisierte Studien in einer Metaanalyse zusammen. Im Vergleich zu Placebo ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Chen, 2013).

Hepatotoxizität

In einer randomisierten kontrollierten doppelblinden Studie erhielten Kinder mit Chemotherapie wegen einer ALL ein Silymarinextrakt. Gemessen an der AST wurde die Hepatotoxizität signifikant gemindert. Bei der ALT ergab sich kein signifikanter Unterschied. Eine Reduktion der Dosis der Chemotherapie war bei 61 % der Kinder

in der Silymarin-Gruppe und 72% der Kinder in der Placebo-Gruppe erforderlich (Ladas, 2010).

Omega-3-Fettsäuren

Bei Kindern wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie Omega-3-Fettsäuren während einer oralen Erhaltungstherapie mit Methotrexat eingesetzt. Im Vergleich zur Placebogruppe war die Hepatotizität geringer (Elbarbary, 2016).

Hirnödem

In einer prospektiven randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Pilotstudie erhielten 44 Patienten mit primärem oder sekundärem malignem Hirntumor eine Strahlentherapie + Boswellia (4200 mg/Tag) oder Placebo. Die Dexamethasondosis war in beiden Gruppen während der Studie gleich. Im MRT wurde das Ödem gemessen. Im Vergleich zur Ausgangssituation und gemessen unmittelbar nach der Bestrahlung war das cerebrale Ödem in der Verumgruppe bei 60 % der Patienten um 75 % kleiner, nur bei 26 % der Placebopatienten. Signifikante Nebenwirkungen wurden nicht gesehen. In der Verumgruppe berichteten 6 Patienten über geringe gastrointestinale Beschwerden. Lebensqualität und kognitive Funktionen wurden nicht beeinflusst (Kirste, 2011).

Hitzewallungen

Körperlich aktive Patienten haben weniger Beschwerden durch Hormonentzugserscheinungen, als weniger aktive oder inaktive.

Ein systematisches Review zu Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen fand Wirksamkeitsnachweise in randomisierten kontrollierten Studien zu Verhaltenstherapie und Entspannungsverfahren. Für Mindfulness Based Stress Reduction, Yoga, Hypnose und Reflextherapie sind die Daten heterogen (Stefanopoulou, 2017).

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Ogleich es Hinweise für positive Effekte für Akupunktur gibt, konnte in der Zusammenschau der Gesamtdatenlage vor allem unter Berücksichtigung der methodischen Qualität keine nachhaltige Verbesserung von Hitzewallungen festgestellt werden. Es gibt lediglich Hinweise, dass die Häufigkeit von und Schwere unmittelbar nach der Anwendung möglicherweise verbessert wird, wenngleich die Daten keinen Rückschluss auf klinische Relevanz erlauben.

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie erhielten 99 Frauen mit Brustkrebs eine Akupressur Behandlung oder eine Kontrolle. Die Akupressur wurde an den HE7-, SP6- und HE-GU-Punkten von einem Akupunkteur für 15 Minuten an drei Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 8 Wochen angewendet. Akupressur und Bewegung reduzierten jedoch die Hitzewallungen in keiner der Gruppen signifikant (Khanipour, 2020).

Übereinstimmend zeigt auch die aktuelle Meta-Analyse aus 13 Studien mit 943 Patienten zeigt, dass Akupunktur keinen signifikanten langfristigen Erhaltungseffekt auf die Häufigkeit oder Schwere von Hitzewallungen hat ($p = 0,29$; $p = 0,34$), aber eine signifikante Besserung der anderen Menopausen-Symptome nach 3 Monaten nach Ende der Behandlung ($p = 0,001$) (Chien, 2020).

Angelica sinensis

Zwei Reviews aus den Jahren 2002 und 2005 kommen zu dem Ergebnis, dass für Angelica bezüglich einer Verminderung von Hitzewallungen keine positiven Studien vorliegen (Haimov-Kochman, 2005; Kronenberg, 2002).

Cimicifuga

Die Frage, ob Traubensilberkerzenextrakt menopausale Beschwerden bei gesunden Frauen verbessert, ist umstritten. Die bisherigen klinischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass es zu keiner Proliferation von hormonabhängigen Zellen kommt (Walji, 2007).

In einer doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten Patientinnen nach Mammakarzinom Cimicifuga oder Placebo. Die Anzahl der Hitzewallungen wurde nicht signifikant beeinflusst, allerdings geben die Autoren eine signifikante Verbesserung des Schwitzens an. Eine Kontrolle der FSH- und LH-Werte ergab keinen Einfluss durch Cimicifuga. Die Studie ist limitiert durch eine hohe Drop-out-Rate (19 %), eine Therapiezeit von lediglich zwei Monaten und die niedrige Dosis von Cimicifuga (40 mg/Tag) (Jacobson, 2001).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie erhielten 50 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Tamoxifen Cimicifuga. Menopausenbeschwerden wurden auf der menopause rating scale (MRSII) festgehalten. Der Score verminderte sich signifikant von 17,6 auf 13,6. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Angst verbesserten sich, während urogenitale und muskuloskelettale Beschwerden keine Veränderung zeigten. 22 Patienten berichteten Nebenwirkungen, von denen jedoch keine mit der Studienmedikation assoziiert war (Rostock, 2011).

Homöopathie

In einer multizentrischen randomisiert doppelblind placebokontrollierten Phase III Studie erhielten Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom und einem guten körperlichen Status (ECOG-PS \leq 1), die über mindestens einen Monat eine adjuvante endokriner Therapie erhalten hatten und über moderate bis starke Hitzewallungen klagten, zunächst 2 bis 4 Wochen ein Placebo. Die Belastung durch Hitzewallungen wurde als Mittelwert der Häufigkeiten vor der Randomisierung, nach vier und nach acht Wochen errechnet und einer vierstufigen Skala als Score (HFS) dargestellt. Nach der initialen Placebophase wurden alle Patientinnen bei einem HFS \geq 10 ein homöopathisches Komplexmittel (Acthéane von Boiron). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der adjuvanten endokrinen Therapie und Studienzentrum. Der primäre Endpunkt war der Unterschied des Scores nach vier Wochen. Sekundäre

Endpunkte waren die Unterschiede des Scores, Compliance und Toleranz nach acht Wochen sowie Lebensqualität und Zufriedenheit nach vier und nach acht Wochen. Insgesamt wurden 299 Patientinnen eingeschlossen und schließlich 138 randomisiert, davon 65 in die Interventionsgruppe und 73 in die Placebogruppe. Der Abnahme der Belastung war nach vier Wochen in beiden Armen vergleichbar (Intervention - 2,9 vs. Placebo - 2,5 Punkte, $p = 0,756$). Ebenso war die relative Abnahme der Belastung vergleichbar (Intervention - 17% vs. Placebo - 15%, $p = 0,629$). Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität, die sich in beiden Gruppen vergleichbar besserten ($p = 0,47$) (Heudel, 2019).

Hypnose

Bei 60 Frauen mit Mammakarzinom und Hitzewallungen wurde randomisiert eine Hypnosetherapie über fünf wöchentliche Sitzungen oder keine Behandlung durchgeführt. Die Patientinnen hatten vor der Intervention über mindestens einen Monat 14 und mehr Hitzewallungen wöchentlich angegeben. 51 Frauen beendeten die Studie. Der Score der Hitzewallungen nahm um 68 Prozent ab ($p < 0,001$). Die Patientinnen berichteten außerdem über deutlich weniger Angst, Depressionen und Einfluss auf die täglichen Aktivitäten sowie einen verbesserten Schlaf ($p < 0,005$) (Elkins, 2008).

Lignane

In einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studie führte ein Leinsamenriegel mit einem hohen Lignangehalt nicht zu einer Verbesserung der Hitzewallungen (Pruthi, 2012).

Salbei

In einer Pilotstudie erhielten Patienten mit Prostatakarzinom unter Androgenentzug *Salvia officinalis* 150 mg Extrakt dreimal täglich. Als Endpunkt wurde ein Score aus Anzahl und Schwere der Hitzewallungen und Lebensqualität gewählt. Der mittlere Score nahm signifikant ab, ein Einfluss auf die Lebensqualität war nicht nachweisbar. Es wurden keine Nebenwirkungen beschrieben (Vandecasteele, 2012).

Sojaprodukte

Die Daten zur Wirksamkeit von Sojaprodukten sind widersprüchlich. Bis auf eine Arbeit (Albertazzi, 1998) konnten keine signifikanten Effekte bei gesunden menopausalen Frauen gezeigt werden (Burke, 2003; Faure, 2002; Upmalis, 2000; Van Patten, 2002).

Untersuchungen zu Sojaextrakten bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Hormonentzugserscheinungen liegen nicht vor.

Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2017a; Hilfiker, 2018). Rein methodisch ist anzumerken, dass die meisten qualitativ hochwertigen Studien, die Yoga gegen andere körperliche Aktivität resp. physiotherapeutisch begleitete Interventionen untersuchen, meist keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu überhaupt keiner körperlichen Aktivität oder nicht näher bezeichneter Standardversorgung ist Yoga stets signifikant besser.

Deswegen ist in einer äußerst kritischen bis kontroversen Auseinandersetzung mit diesem Thema in Erwägung zu ziehen, ob positive Effekte weniger in einer speziellen Bewegungsform, in diesem Fall Yoga, begründet liegen, sondern vielmehr generell durch körperliche Aktivität entstehen. Diese Annahme wird durch eine Übersichtsarbeit mit Metaanalyse gestärkt, die ausschließlich Vergleiche von Yoga mit anderer körperlicher Aktivität aus randomisierten und kontrollierten Studien untersucht hat. In besagter Arbeit wurden 8 Studien mit 545 Daten von Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich langfristig kein statistisch signifikanter Vorteil für Yoga im Vergleich zu anderer körperlicher Aktivität hinsichtlich der globalen Lebensqualität oder psychischer Begleiterscheinungen, wie Angst oder depressiver Symptomatik (Cohen's d-Index 0 bis 0,05; 90%CI -0,21 bis 0,11) (El-Hashimi, 2019).

Kardiomyopathie

Coenzym Q10

Ein systematisches Review fand 2004 insgesamt 6 Studien zur Kardioprotektion sowie Hinweise auf eine verminderte Toxizität durch Coenzym Q10, schätzte die Daten aber als nicht ausreichend ein (Roffe, 2004).

L-Carnitin

2008 fand ein Cochrane-Review keine ausreichenden Daten zu L-Carnitin bei der Behandlung einer therapieinduzierten Kardiomyopathie (van Dalen, 2008).

Kieferosteonekrose

Pentoxifyllin + Vitamin E

Bezüglich der Prophylaxe einer radiogenen Kieferosteonekrose wurden in einer retrospektiven Auswertung von 110 Patienten, die während der Strahlentherapie wegen eines Kopf-Hals-Tumors eine Kombination aus Pentoxifylline und Tocopherol erhalten hatten, zeigt sich, dass bei insgesamt 450 Zahnextraktionen eine Osteoradionekrose nur bei 2 Patienten auftrat. Diese Inzidenz ist niedriger als normal (Aggarwal, 2017).

Die Wirkung einer Kombinationstherapie aus Pentoxifylline und Vitamin E auf eine Osteoradionekrose wurde in einem systematischen Review untersucht (Kolokythas, 2019). Dabei wurden 7 Studien mit insgesamt 211 Patienten eingeschlossen. Es handelte sich um retrospektive oder prospektive Kohortenstudien. 10 Patienten waren Lost to follow-up. Bei 126 Patienten kam es zu einer vollständigen Erholung, ohne dass eine weitere Intervention erforderlich war. Bei 60 Patienten ergab sich keine Änderung und bei 15 kam es zu einem Progress. Da unterschiedliche Therapieregime in den eingeschlossenen Studien eingesetzt wurden, konnte keine Aussage zu möglichen positiven Effekten getroffen werden, falls Antibiotika oder Bisphosphonate zusätzlich gegeben werden. Unabhängig der positiven Hinweise, dass die Kombination von Pentoxifylline und Vitamin E bei der Behandlung einer Kieferosteonekrose nützlich zu sein scheint, fehlen zur sicheren Beurteilung randomisierte und kontrollierte Studien (Kolokythas, 2019).

Nach dem Suchzeitraum des systematischen Reviews erschienen 2 Fallberichte, die von einer erfolgreichen Behandlung einer Osteoradionekrose nach Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren mit Unterstützung durch Pentoxifyllin und Vitamin E vor supportiver Operation berichten (Breik, 2019).

Dies wird unterstützt durch eine neue kleine Studie mit 8 Patienten mit Osteoradionekrose, 9 Patienten mit Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose und 8 Patienten mit Osteomyelitis, die nach 3 bis 6 monatiger Einnahme von Pentoxifyllin

und Vitamin E eine signifikante Zunahme der Knochensubstanz in der Panoramaaufnahme zeigten (Seo, 2020).

Kognitive Dysfunktion

Achtsamkeitsbasierte, mindfulnessbased Programme haben das Potential psychologische Symptome einer Krebserkrankung zu reduzieren. Bezüglich kognitiver Beeinträchtigungen zeigt sich allerdings bislang kein signifikanter Effekt wie eine Studie mit Kirtan-Kaya Meditation kürzlich zeigte (Henneghan, 2020)

In einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Phase-3-Studie führte die Hinzugabe von Ginkgo-Extrakt während Chemotherapie nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion (Barton, 2013).

Lebensqualität

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Inhaltlich existiert eine randomisierten doppelblind placebokontrollierte Studie, in der Patientinnen mit muskuloskelettalen Symptomen unter Aromataseinhibitoren 8 wöchentliche Verum- oder Scheinakupunkturen erhielten. 47 Patienten wurden nach intent to treat ausgewertet. Bemerkenswerterweise verbesserte sich im Scheinakupunkturarm die Lebensqualität signifikant ($p = 0,022$) (Bao, 2014).

In einer nicht randomisierten Studie mit 49 Krebspatienten, bzw Überlebende, wurde der Einfluss einer Akupunktur Behandlung auf die Symptome und Lebensqualität untersucht. Akupunktur reduzierte in dieser Stichprobe signifikant die Schmerzen ($p = 0,015$) und verbesserte die allgemeine Gesundheit ($p = 0,043$), die emotionale Funktion ($p = 0,008$), die kognitive Funktion ($p = 0,014$) und die soziale Funktion ($p =$

0,038). Akupunktur verbesserte jedoch die körperliche Funktionsfähigkeit ($p = 0,243$) oder die allgemeine Lebensqualität ($p = 0,216$) nicht signifikant (McDaniel, 2020). Dies gilt auch für Patienten mit Magenkrebs, die im Verlauf eine Elektroakupunktur erhielten (Zhang, 2020a).

Curcumin

In einer prospektiven Fallserie mit 60 Brustkrebspatientinnen führte eine Kurkuma Supplementierung über 21 Tagen zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (Lebensqualität) und eine Verbesserung der Symptomwerte für Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen Schmerzen, Appetit, Schlaflosigkeit und hämatologische Parameter (Kalluru, 2020).

Honig

In einer offenen randomisierten Studie mit 40 Patienten mit Kopf- Hals-Tumoren wurde der Einfluss von Honig auf Fatigue und die Lebensqualität nach Ende der Therapie untersucht. Randomisiert wurde in zwei Gruppen, von der die eine Tualang Honig (20 mg/d) und die andere Vitamin C (100 mg/d) jeweils über 8 Wochen erhielt. Nach 4 und 8 Wochen wurde in der Honig-Gruppe signifikant weniger Fatigue ($p < 0,05$) und nach 8 Wochen eine signifikant bessere Lebensqualität ($p < 0,05$) angegeben (Ramasamy, 2019).

L-Carnitin

Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhielten während einer Radiochemotherapie mit Cisplatin über acht Wochen oral 1000mg L-Carnitin pro Tag oder bildeten eine Kontrolle. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC QLQ-30 gemessen. Hinsichtlich der Lebensqualität konnte durch Carnitin die physische Funktion erhalten werden. Für alle anderen funktionellen Skalen und Symptomskalen zeigten sich keine Vorteile durch L-Carnitin (Endo, 2019).

Da bei Chemotherapien, die zu Nervenschäden führen können, durch die zusätzliche Gabe von L-Carnitin häufiger Polyneuropathien auftreten (Brami, 2016), sollten Patienten bei einer Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko für Polyneuropathien kein L-Carnitin einnehmen.

Massage

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Wirkung von Massagen auf Nebenwirkungen der Therapie bei Mammakarzinom ergab 18 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 950 Teilnehmerinnen. Massage hat keinen Einfluss auf die Lebensqualität (Pan, 2014).

In einer randomisierten Studie erhielten 80 Patienten mit gynäkologischen Tumoren während Chemotherapie entweder eine Massage von Reflexzonen, progressive Muskelentspannung, beides oder bildeten eine Kontrollgruppe. Endpunkte waren Schmerzen, gemessen mit dem Brief Pain Inventory (BPI), Fatigue, gemessen mit dem Brief Fatigue Inventory (BFI), und Lebensqualität, gemessen mit der multidimensionalen Quality-of-Life Scale-Cancer (MQOLS-CA). In der Reflextherapie- und in der Reflextherapie plus Muskelentspannungsgruppe kam es zu einer signifikanten Verminderung von Schmerzen und Fatigue sowie einer Verbesserung der Lebensqualität ($p < 0,05$). In der Gruppe mit alleiniger Muskelentspannung wurden ebenfalls Schmerzen und Fatigue signifikant verbessert, bei der Lebensqualität zeigte sich jedoch keine Verbesserung (Dikmen, 2019).

Mind-Body-Therapie

Mind-Body-Therapien konzentrieren sich auf die Interaktionen zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten. Ziel solcher Therapien ist es, die Fähigkeit zur Selbsterkenntnis und Selbstwirksamkeit zu verbessern. Darüber hinaus werden Techniken gelehrt, mit denen die Bewältigung einer Krankheit, Stimmung und Lebensqualität verbessert werden können.

Es handelt sich um Gesundheits- und Fitnessinterventionen, die auf körperlicher und geistiger Ebene wirken sollen, wie u.a. Yoga oder Tai Chi.

Generell gilt, dass die meisten Studien zu Mind-Body-Therapien häufig kleine Kollektive betrachten und auch ansonsten methodische Einschränkungen haben (z.B. häufig keine adäquate Kontrollgruppe), was eine niedrige wissenschaftliche Validität der Aussagen bedeutet und eine Generalisierbarkeit bzw. Translation der Ergebnisse in die Praxis erschwert. Dennoch wurden positive Auswirkungen, inzwischen auch in systematischen Übersichtsarbeiten, für viele psychologische bzw. psychosomatische Symptome bzw. Komorbiditäten beschrieben. Unerwünschte Wirkungen von Mind-Body-Therapien sind im onkologischen Kontext bisher nicht beschrieben worden.

Unterstützt wird diese Aussage durch ein systematisches Review aus sechs Studien mit Mindfulness-based Interventions (Übungen mit kontrollierter Atmung und Bauchatmung), die zu einer Verbesserung der Schmerzen, Stress und Lebensqualität führten. Alle Studien litten an Einschränkungen aufgrund methodischer Mängel, einschließlich fehlender Randomisierung und kleiner Fallzahl (Tomlinson, 2020).

Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion / Mind-Body-Stress-Reduction

In einem ersten systematischen Review wurden 2018 signifikante Verbesserungen der Lebensqualität durch achtsamkeitsbasierte Interventionen nachgewiesen (Zimmermann, 2018).

Inzwischen gibt eine systematische Untersuchung mit 14 randomisierten und kontrollierten Studien bei Frauen mit Brustkrebs, die den Einfluss von achtsamkeitsbasierter Stressreduktion auf die Lebensqualität detaillierter beschreibt (Schell, 2019). In den meisten Studien wurden Frauen in frühen Tumorstadien eingeschlossen. 10 RCTs mit 1571 Teilnehmerinnen konnten zu einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Alle Studien haben ein hohes Risiko für Performance und Detection Bias, da eine Verbindung nicht möglich ist und nur 3 der 14 Studien hatten ein niedriges Risiko für einen Selection Bias. 8 der 10 Studien in der Metaanalyse schlossen nur Frauen mit frühem Mammakarzinom ein, die übrigen 2 waren nicht auf eine bestimmte Tumorart beschränkt. In den meisten Fällen wurden nur Frauen mit abgeschlossener Therapie eingeschlossen. MBSR kann möglicherweise die Lebensqualität am Ende der Intervention verbessern (low-certainty evidence aus 3 Studien mit 339 Teilnehmerinnen) zeigt aber keine oder nur eine geringe Verbesserung bei einem Follow-up bis 6 Monate (low-certainty evidence aus drei Studien mit 428 Teilnehmerinnen). Langzeitdaten zu Lebensqualität (bis zu zwei Jahren nach Abschluss der Intervention) liegen aus einer Studie mit 97 Teilnehmerinnen vor und zeigten keine Verbesserung (MD 0,00 im FACT-B, 95% CI - 5,82 bis 5,82; low-certainty evidence). Keine Studie berichtet etwas zum Überleben oder zu Nebenwirkungen (Schell, 2019).

Progressive Muskelentspannung

In einer randomisierten Studie erhielten 80 Patienten mit gynäkologischen Tumoren während Chemotherapie entweder eine Reflextherapie, progressive Muskelentspannung, beides oder bildeten eine Kontrollgruppe. Endpunkte waren

Schmerzen, gemessen mit dem Brief Pain Inventory (BPI), Fatigue, gemessen mit dem Brief Fatigue Inventory (BFI), und Lebensqualität, gemessen mit der multidimensionalen Quality-of-Life Scale-Cancer (MQOLS-CA). In der Reflextherapie- und in der Reflextherapie plus Muskelentspannungsgruppe kam es zu einer signifikanten Verminderung von Schmerzen und Fatigue in einer Verbesserung der Lebensqualität ($p < 0,05$). In der Gruppe mit alleiniger Muskelentspannung wurden ebenfalls Schmerzen und Fatigue signifikant verbessert, bei der Lebensqualität zeigte sich jedoch keine Verbesserung (Dikmen, 2019).

Fernöstliche Bewegungskonzepte

In einem systematischen Review aus 2017 zeigte sich anhand von randomisierten und kontrollierten Studien, dass Tai Chi ebenso wie Qigong zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führen kann (Wayne, 2018).

In einer randomisierten einfach verblindeten dreiarmligen Pilotstudie erhielten 50 Patientinnen mit Mammakarzinom nach Abschluss der Therapie entweder Qigong oder leichte körperliche Übungen oder die Standardversorgung. Endpunkt war die Verbesserung der selbst berichtete und objektivierte kognitive Funktion am Ende der Intervention und vier Wochen später. Es konnten 83 % der geplanten Teilnehmerzahl erreicht werden. In der Gruppe mit den leichten körperlichen Übungen war der Dropout am höchsten und die Adhärenz lag zwischen 44 und 67 %. Selbst berichtete kognitive Funktion verbesserte sich am stärksten in der Qigong-Gruppe ($p = 0,01$). In der Qigong-Gruppe berichteten die Teilnehmerinnen über die deutlichste Reduktion von Distress ($p = 0,02$) (Myers, 2019).

Bestätigend wurden in einem systematischen Review mit Metaanalyse die Effekte von Tai Chi nach Abschluss einer aktiven onkologischen Therapie / in der Nachsorge untersucht. 22 randomisierte und kontrollierte Studien konnten eingeschlossen werden. Tai Chi verbessert die körperliche (SMD 0,34, 95%CI 0,09 - 0,59) und psychische Dimension (SMD 0,60, 95%CI 0,12 - 1,08) der Lebensqualität. Bei Patientinnen nach Brustkrebs wurde die Funktion der oberen Extremität verbessert (SMD 1,19, 95%CI 0,63 - 1,75) (Ni, 2019).

In einer kontrollierten Studie wurden die Auswirkungen von Tai Chi (TC) und Qi Gong (QG) auf Patienten und Angehörige, die an TC oder QG teilnahmen, vor und nach einem persönlichen Gruppenkurs untersucht. Die Bewertungen umfassten Fragen zu

Erwartung/Zufriedenheit und häufigen Krebsymptomen (Edmonton Symptom Assessment Scale [ESAS]). Die analysierten ESAS-Distress-Subskalen umfassten globale (GDS), physische (PHS) und psychosoziale (PSS). 304 Teilnehmer (184 Patienten, 120 Betreuer) wurden in die Analyse eingeschlossen. Zu Studienbeginn hatten Angehörige eine größere Erwartung einer Änderung des Energieniveaus als Folge der Kursteilnahme im Vergleich zu Patienten (22,9 % vs. 9,9 %). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Baseline-Patient und PSS-Angehörige beobachtet. Eine klinisch signifikante Verbesserung des Wohlbefindens wurde bei Patienten der TC-Klassen (1,0) und Angehörigen der QG-Klassen (1,2) beobachtet (Lopez, 2020b). Ein systematisches Review und Metaanalyse aus 16 RCTs mit 1268 Teilnehmern wurden in diesen Review eingeschlossen. Es wurde gezeigt, dass sich Tai Chi bei der Verbesserung von Müdigkeit, Schlafqualität, Depression oder Body-Mass-Index nach 3 Monaten oder 6 Monaten nicht von herkömmlichen unterstützenden Pflegemaßnahmen unterscheidet; es verbessert jedoch die allgemeine Lebensqualität (QoL) nach 3 Monaten erheblich (Liu, 2020).

Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2017a; Hilfiker, 2018). Rein methodisch ist anzumerken, dass die meisten qualitativ hochwertigen Studien, die Yoga gegen andere körperliche Aktivität resp. physiotherapeutisch begleitete Interventionen untersuchen, meist keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu überhaupt keiner körperlichen Aktivität oder nicht näher bezeichneter Standardversorgung ist Yoga stets signifikant besser.

Deswegen ist in einer äußerst kritischen bis kontroversen Auseinandersetzung mit diesem Thema in Erwägung zu ziehen, ob positive Effekte weniger in einer speziellen Bewegungsform, in diesem Fall Yoga, begründet liegen, sondern vielmehr generell durch körperliche Aktivität entstehen. Diese Annahme wird durch eine Übersichtsarbeit mit Metaanalyse gestärkt, die ausschließlich Vergleiche von Yoga mit anderer körperlicher Aktivität aus randomisierten und kontrollierten Studien untersucht hat. In besagter Arbeit wurden 8 Studien mit 545 Daten von Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich langfristig kein statistisch signifikanter Vorteil für Yoga im Vergleich zu anderer körperlicher Aktivität hinsichtlich der globalen

Lebensqualität oder psychischer Begleiterscheinungen, wie Angst oder depressiver Symptomatik (Cohen's d-Index 0 bis 0,05; 90%CI -0,21 bis 0,11) (El-Hashimi, 2019).

Bezüglich der Wirksamkeit von Yoga auf die globale Lebensqualität wurden in einem systematischen Review mit Metaanalyse 24 Studien mit 2166 Teilnehmern zusammengefasst. 17 Studien verglichen Yoga gegen keine Therapie und zeigten Evidenz von moderater Qualität für eine Verbesserung der Lebensqualität. Yoga hatte keinen mittelfristigen Effekt auf die Lebensqualität (pooled SMD 0,10, 95% CI -0,23 bis 0,42; 2 Studien, 146 Teilnehmer; Evidenz von niedriger Qualität). 4 Studien verglichen Yoga gegen psychosoziale/edukative Interventionen und zeigten mit Evidenz sehr niedriger Qualität, dass Yoga keinen kurzfristigen Effekt auf die Lebensqualität hat (pooled SMD 0,81, 95% CI -0,50 bis 2,12; 2 Studies, 153 Teilnehmer). 3 Studien verglichen Yoga versus körperliche Übungen und geben Evidenz sehr niedriger Qualität, dass es keine kurzfristigen Effekte auf die Lebensqualität gibt (pooled SMD -0,04, 95% CI -0,30 bis 0,23; 3 Studien, 233 Teilnehmer) (Cramer, 2017a).

Nach den Suchzeiträumen der systematischen Übersichtsarbeiten erschienen weitere randomisierte und kontrollierte Studien. Hier zeigten sich signifikant positive Effekte auf einzelne Domänen der Lebensqualität:

In einer randomisierten Pilotstudie erhielten 40 Patientinnen mit Brustkrebs und Lymphödem ein 8-wöchiges Yogaprogramm zweimal wöchentlich mit Anleitung und einmal wöchentlich zum alleine üben. Oder bildeten die Kontrolle. Endpunkt war die Lebensqualität (EORTC QLQ_C30) sowie das Lymphödem (Volumenmessung durch Wasserverdrängung) zu Beginn, nach der vierten und der achten Woche. Nach 4 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Rollenfunktion ($p = 0,03$). Nach 8 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der körperlichen und emotionalen Funktion ($p < 0,05$). Im Lymphödem zeigte sich kein Unterschied (Pasyar, 2019).

In einer anderen randomisierten Studie erhielten 26 Paare, bei denen ein Patient an einem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom oder Ösophagus Karzinom im Stadium I-III während thorakaler Bestrahlung entweder eine 15-minütige Yoga-Sitzung oder bildeten die Kontrollgruppe. Endpunkte waren Lebensqualität (SF-36), depressive Symptome (CES-D) und der 6-Minuten Gentest (6MWT) beim Partner.

Kontrolluntersuchungen fanden am letzten Tag des Yogatrainings und 3 Monate später statt. Es kam zu signifikanten Verbesserungen im 6MWT (Mittelwert: Yoga = 473 m vs. Kontrolle = 397 m, $d = 1,19$) und SF-36 körperliche Funktion (Mittelwert: Yoga = 38,77 vs. Kontrolle = 30,88; $d = 0,66$) und soziale Funktion (Mittelwert: Yoga = 45,24 vs. Kontrolle = 39,09; $d = 0,44$) im Follow-up. Angehörige zeigten grenzwertig signifikante Verbesserungen in der SF-36 Vitalität (Mittelwert: Yoga = 53,05 vs. Kontrolle = 48,84; $d = 0,39$) und Rollenfunktion (Mittelwert: Yoga = 52,78 vs. Kontrolle = 48,59; $d = 0,51$) (Milbury, 2019).

Zusammenfassend zeigen Meta-Analysen, dass Mindfulness-based interventions (MCI), Tai Chi/Qigong und Yoga, einen kleinen bis mittleren Effekt haben auf die Lebensqualität und das psychosoziale Befinden von Krebspatienten. Studien mit einem Kontrollarm mit normaler Pflege zeigten einen geringen Effekt zugunsten von MCIs ($g = 0,26$, 95 %-KI 0,10 bis 0,42). Es gab jedoch keine ausreichende Evidenz für eine überlegene Wirkung von MCIs im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe, einschließlich Aufmerksamkeitskontrolle. Nur wenige Studien untersuchten sowohl kurzfristige als auch langfristige Ergebnisse (Ford, 2020).

Misteltherapie

Fünf systematische Reviews beschäftigen sich mit der Frage, ob durch eine zusätzliche Misteltherapie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann. Hier besteht die gleiche Problematik, dass die methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien stark eingeschränkt ist und die Evidenzlage insgesamt als schwach angesehen werden muss (Ernst, 2003; Freuding, 2019a; Horneber, 2008; Melzer, 2009; Kienle, 2010). Aufgrund der großen Heterogenität der Studien, was neben der methodischen Qualität auch das klinische Setting umfasst, kommen alle Autoren zu dem Schluss, dass eine Meta-Analyse nicht möglich ist, weshalb nur narrative Ergebnisse vorliegen.

Die meisten Autoren nennen Hinweise für positive Effekte bei der unterstützenden Behandlung von Coping, Fatigue, Schlaf, Erschöpfung, Energie, Übelkeit, Erbrechen, Appetit, Depression, Angst, Arbeitsfähigkeit, emotionales und funktionales Wohlbefinden oder auch generell bei der Unterstützung der globalen Lebensqualität (Ernst, 2003; Horneber, 2008; Melzer, 2009; Kienle, 2010).

Das aktuellste Review aus 2019 umfasste 28 Publikationen mit 2639 Patienten. Eine Misteltherapie bei wurde bei unterschiedlichen Tumorarten wie Harnblasenkarzinom, Mammakarzinom anderen gynäkologischen Tumoren, kolorektalen Karzinomen, anderen gastrointestinalen Tumoren, Kopf-Hals-Tumorpatienten, Lungenkarzinomen, Hirntumoren, Melanomen und Osteosarkom in klinischen Studien untersucht. In fast allen Studien wurde die Misteltherapie zu einer konventionellen Therapie hinzugegeben. 17 Studien berichten Daten zur Lebensqualität. Studien mit höherer methodischer Qualität zeigen geringe oder keine Effekte (Freuding, 2019a).

Ein systematisches Review mit Metaanalyse aus 26 Publikationen mit 30 Datensätzen bestätigt den positiven Effekt für die globale Lebensqualität nach Behandlung mit Mistelextrakten vs. Kontrolle (HR = 0,61 (95% CI 0,41-0,81, $p < 0,00001$). Die Wirkung war bei jüngeren Patienten mit längerer Behandlung, in Studien mit geringerem Verzerrungspotenzial, in randomisierten und verblindeten Studien stärker. Sensitivitätsanalysen unterstützen die Validität des Befundes. 50 % der QoL-Subdomänen (z. B. Schmerzen, Übelkeit) zeigen eine signifikante Verbesserung nach Mistelbehandlung. Die meisten Studien weisen allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial auf und sind nur eingeschränkt aussagekräftig (Loef, 2020).

Omega-3 Fettsäuren

Die Supplementierung mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (PUFA) ist eine vielversprechende Therapie für krebsbedingte Mangelernährung, von der 20-70% der Krebspatienten betroffen sind^{1,2}. Diese systematische Überprüfung zielte darauf ab, die Auswirkungen einer oralen Omega-3-PUFA-Supplementierung auf den Muskelerhalt und die Lebensqualität bei Krebspatienten zu untersuchen.

33 Studien mit Patienten mit verschiedenen Krebsarten wurden in die Analyse eingeschlossen. Das Cochrane-Tool für Bias-Risiko stufte die meisten Studien als „unklar“ oder „hohes“ Bias-Risiko ein. Metaanalysen zeigten, dass orale Omega-3-PUFA-Ergänzungen die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserten (MD: 6,33; 95 %-KI: 0,32, 12,34, $p = 0,04$; $I^2 = 0$ %) und möglicherweise die Erschöpfung reduzierten (MD: -6,21; 95 %-KI: -13,473, 1,05, $p = 0,09$; $I^2 = 14$ %). Es gab jedoch keine signifikante Wirkung von Omega-3-PUFA-Ergänzungen auf die Muskelmasse, den globalen Gesundheitszustand, die emotionale Funktion und die Symptome (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfall). Dieser Review liefert Belege für den Nutzen einer oralen Omega-3-PUFA-Supplementierung auf die Lebensqualität, aber

nicht auf den Muskelerhalt bei Krebspatienten. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, sind gut konzipierte groß angelegte randomisierte kontrollierte Studien in homogenen Patientenkohorten erforderlich (Lam, 2020)

Vitamin D

Die aktuelle Studie untersuchte longitudinale Assoziationen zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D₃ (25OHD₃) und der Lebensqualität bei Überlebenden von Dickdarmkrebs im Stadium I-III bis zu 2 Jahre nach der Behandlung. Bei Patienten mit Dickdarmkrebs (n = 261) wurden bei der Diagnose und 6 Wochen, 6 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre nach der Behandlung Blutuntersuchungen durchgeführt. Validierte Fragebögen wurden verwendet, um die globale Lebensqualität und kognitive Funktionsfähigkeit (EORTC-QLQ-C30), Müdigkeit (EORTC-QLQ-C30 und Checkliste Individuelle Stärke, CIS) sowie Depressionen und Angstzustände (Krankenhausangst- und Depressionsskala) zu beurteilen. 45 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnose einen Vitamin-D-Mangel (<50 nmol/L). Nach der Behandlung stiegen die 25OHD₃-Konzentrationen im Durchschnitt alle 6 Monate um 3,1 nmol/l an. In Confounder-adjustierten Modellen waren 20 nmol/L-Inkrementen in 25OHD₃ longitudinal mit einer erhöhten globalen Lebensqualität assoziiert [beta 2.9; 95%-Konfidenzintervall (KI), 1,5-4,3] (Koole, 2020).

Luftnot

Akupunktur

In einer randomisierten plazebokontrollierten Pilotstudie wurde die Wirkung von Akupunktur auf Dyspnoe bei fortgeschrittenen Karzinomen untersucht. Es konnte kein Effekt gezeigt werden (Vickers, 2005).

Eine randomisierte, kontrollierte Einfachblindstudie an stationären Patienten, die eine Chemotherapie erhielten und an Atemnot litten, zeigte, dass eine zweimal tägliche Akupressur über 4 Wochen für insgesamt 56 Sitzungen zu einer signifikanten Reduzierung der Dyspnoe und gleichzeitig eine signifikante Steigerung der Lebensqualität führte (Dogan, 2020).

In ein systematisches Review zum Einsatz von Akupunktur bei Dyspnoe wurden aus 12 Studien 597 Patienten (347 COPD, 190 Krebs im fortgeschrittenen Stadium) eingeschlossen. Der Schweregrad der Atemnot besserte sich signifikant in der Metaanalyse (10 Studien mit 480 Patienten; standardisierte mittlere Differenz (SMD)

= -1,77 [95 % KI -3,05, -0,49; p = 0,007; I² = 90 %]). Das gilt auch in einer Subgruppenanalyse mit Scheinakupunktur-Kontrollgruppen und einer Behandlungsdauer von mindestens drei Wochen (6 Studien mit 302 Patienten; SMD = -2,53 [95 % KI -4,07, -0,99; p = 0,001; I² = 91 %]). Die Belastungstoleranz (6-Minuten-Gehtest) verbesserte sich signifikant in der Akupunkturgruppe (6 Studien mit 287 Patienten; SMD = 0,93 [95 % CI 0,27; 1,59; p = 0,006; I² = 85 %]) (von Trott, 2020).

Lymphödem

Studien zeigen, dass körperliche Aktivität in Form von Ausdauer- oder Kraftübungen das Risiko für die Entwicklung eines Lymphödems bei Tumorpatienten nicht erhöht. Patienten mit bereits bestehendem Ödem können unter adäquater Versorgung (Kompressionsstrumpf, Entstauungstherapie) an den verschiedenen Trainingsformen teilnehmen.

Massage

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Wirkung von Massagen auf Nebenwirkungen der Therapie bei Mammakarzinom ergab 18 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 950 Teilnehmerinnen. Massage hat keinen Einfluss auf Lymphödeme (Pan, 2014).

Selen

In einer randomisierten doppelblind kontrollierten Studie erhielten 26 Patientinnen mit Lymphödem im Stadium II bis III bei Mammakarzinom fünf Infusionen mit 500 µg Selenit (Selenase) (n = 14 Patientinnen) oder 0,9 % NaCl (n = 12 Patientinnen) innerhalb von 2 Wochen. Alle Patientinnen wandten selbst eine Lymphdrainage an. Das Lymphödem wurde durch Ärzte mittels Bioimpedanzanalyse evaluiert. Außerdem wurden Blutspiegel für oxidative Marker einschließlich Glutathion (GSH), Glutathiondisulfid (GSSG), Malondialdehyd (MDA), Glutathionperoxidase Aktivität (GSH-Px) und Serum Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) Spiegel untersucht.

GSH, GSSG, GSH/GSSG Ratio, MDA, und ORAC Spiegel änderten sich durch die Selen Supplementierung nicht. Im Vergleich zu den Ausgangswerten zeigte nach zwei Wochen 75,0% der Patientinnen in der Verumgruppe eine Verbesserung des klinischen Stadiums, während sich in der Kontrollgruppe nichts verändert hatte. Im

Follow-up zeigten 83,3% in der Interventionsgruppe und 10,0% in der Kontrollgruppe eine Verbesserung vom Stadium III zu II ($p = 0,002$). In der Interventionsgruppe nahm das extrazelluläre Wasser signifikant ab (Han, 2019).

Darüber hinaus gibt es ältere Daten mit ebenfalls kleinen Kollektiven aus randomisierten, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Studien, die durch die Gabe von Selen ebenso eine Verbesserung von sekundären Lymphödemen nach Operation, Bestrahlung alleine oder adjuvante Bestrahlung nach Operation bei Brustkrebspatientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren dokumentieren konnten. In Bezug auf Erysipele als Komplikation von Lymphödemen deuten die Daten ebenfalls auf einen positiven Einfluss von Selen hin. Die Fallzahlen waren jedoch zu klein, um eine definitive Aussage zu erlauben (Bruns, 2004; Kasseroller, 1998; Kasseroller, 2000; Micke, 2003).

Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Hilfiker, 2018; Cramer, 2017b). Rein methodisch ist anzumerken, dass die meisten qualitativ hochwertigen Studien, die Yoga gegen andere körperliche Aktivität resp. physiotherapeutisch begleitete Interventionen untersuchen, meist keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu überhaupt keiner körperlichen Aktivität oder nicht näher bezeichneter Standardversorgung ist Yoga stets signifikant besser.

Deswegen ist in einer äußerst kritischen bis kontroversen Auseinandersetzung mit diesem Thema in Erwägung zu ziehen, ob positive Effekte weniger in einer speziellen Bewegungsform, in diesem Fall Yoga, begründet liegen, sondern vielmehr generell durch körperliche Aktivität entstehen. Diese Annahme wird durch eine Übersichtsarbeit mit Metaanalyse gestärkt, die ausschließlich Vergleiche von Yoga mit anderer körperlicher Aktivität aus randomisierten und kontrollierten Studien untersucht hat. In besagter Arbeit wurden 8 Studien mit 545 Daten von Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich langfristig kein statistisch signifikanter Vorteil für Yoga im Vergleich zu anderer körperlicher Aktivität hinsichtlich der globalen Lebensqualität oder psychischer Begleiterscheinungen, wie Angst oder depressiver Symptomatik (Cohen's d-Index 0 bis 0,05; 90%CI -0,21 bis 0,11) (El-Hashimi, 2019).

Bezüglich der Wirksamkeit von Yoga erhielten in einer randomisierten Pilotstudie 40 Patientinnen mit Brustkrebs und Lymphödem entweder ein 8-wöchiges Yogaprogramm zweimal wöchentlich mit Anleitung und einmal wöchentlich zum alleine üben oder bildeten die Kontrolle. Endpunkt war die Lebensqualität (EORTC QLQ_C30) sowie das Lymphödem (Volumenmessung durch Wasserverdrängung) zu Beginn, nach der vierten und der achten Woche. Nach 4 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Rollenfunktion ($p = 0,03$). Nach 8 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der körperlichen und emotionalen Funktion ($p < 0,05$). Im Lymphödem zeigte sich kein Unterschied (Pasyar, 2019).

Außerdem wurden für die Untersuchung der Wirksamkeit von Yoga bei Lymphödem in einer Studie mit Prä-Post-Test-Design 21 Patientinnen mit Mammakarzinom und Risiko für ein Lymphödem eingeschlossen. Sie erhielten eine Ashtanga Yoga Intervention über 8 Wochen. Besondere Aufmerksamkeit wurde auf Stellungen gelegt, die Kraft und Beweglichkeit im Oberkörper fördern und die Arme nicht länger in extremen Positionen halten. Es wurde der Armumfang an definierten Messpunkten, die Beweglichkeit und die Kraft gemessen. 17 Frauen nahmen an der Abschlussuntersuchung teil. Das Armvolumen war gleich, die Schulterbeweglichkeit aber signifikant besser (Schulterflexion $p < 0,01$ Außenrotation $p < 0,05$). Die Kraft nahm an der betroffenen Seite für die Schulterabduktion und Griffstärke sowie die Ellenbogenflexion signifikant zu (Mazor, 2018).

Maligne Wunden

Ein systematisches Review mit 11 Studien zur Behandlung maligner Wunden zeigen eine signifikante Wirkung für Honig und silberhaltige Verbände, Wundreinigung mit NaCl und Metronidazol (Tschlakidou 2019).

Mukositis

Aloe

Das Cochrane-Review zur Prävention der oralen Mukositis unter antitumoraler Therapie sieht für Aloe-Extrakt eine positive Evidenz (Worthington, 2011)

In einer dreifach verblindeten randomisierten kontrollierten Studie erhielten 26 Patienten mit Kopf/Hals-Tumoren zur Strahlentherapie Mundspülungen mit Aloe vera oder Benzylamin. Die mittlere Zeit bis zu Beginn der Mukositis war in beiden Gruppen

gleich. Gleiches gilt für die Zeit bis zur maximalen Ausprägung der Mukositis (Sahebamee, 2015).

In einer doppelblind randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Radiochemotherapie ein Extrakt aus Propolis, Aloe Vera, Calendula und Kamille. Es zeigte sich kein Vorteil gegenüber Placebo (Marucci, 2017).

In einer Studie wurden 26 Kinder mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: Aloe-Vera (AV) oder Natriumbicarbonat 5%. Schwammstifte wurden verwendet, um das Material auf Zunge, labiale und bukkale Schleimhaut, Lippen, Mundboden und harten Gaumen aufzutragen. Zwei verblindete externe Prüfer bewerteten die Mundschleimhaut wöchentlich für bis zu 2 Monate anhand der Bewertungsskala der Weltgesundheitsorganisation. In der 2., 3., 4. und 7. Woche der Nachbeobachtungszeit wurde eine statistisch signifikante Verbesserung beim Auftreten verschiedener Mukositis-Grade zugunsten der Aloe-Vera Gruppe festgestellt. Darüber hinaus hatten Patienten in der Natriumbicarbonat-Gruppe früher eine Mukositis als Patienten in der Aloe-Vera-Gruppe ($p = 0,001$) (Alkhouli, 2020).

Curcumin

In einem systematischen Review wurden vier randomisierte und eine nicht randomisierte klinische Studie zur Wirkung von Curcumin auf eine orale Mukositis zusammengefasst. Zwei Studien hatten ein niedrigeres Risiko für einen Bias, drei ein moderates. Curcumin wurde topisch als Gel oder Mundlösung eingesetzt. Mukositis, Schmerzen, Erythem und Ulcera konnten durch lokale Anwendungen von Curcumin reduziert werden (Normando, 2019).

Die Mucositis assoziiert mit einer Hochdosistherapie konnte durch Gabe von Curcumin ebenfalls reduziert werden. Dabei zeigte sich auch eine deutliche Verminderung der Entzündungsparameter (Katti, 2020).

Enzyme

In einem Cochrane-Review wurde die Prävention der oralen Mukositis unter Chemo- oder Strahlentherapie beurteilt. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass hydrolitische Enzyme die moderate und schwere Mukositis günstig beeinflussen (Worthington, 2011).

In einer weiteren randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle proteolytische Enzyme mit Papain 100 mg, Trypsin 40 mg, Chymotrypsin 40 mg. In Bezug auf die maximale Mukositis fand sich kein Unterschied. Beim mittleren Mukositiscore waren die Ergebnisse im Placeboarm besser (Dorr, 2007).

Glutamin

In einem systematischen Review ohne Metaanalyse aller verfügbaren Evidenz aus 2016 wurde trotz methodischer Limitationen der eingeschlossenen Studien grundsätzlich eine Effektivität von Glutamin bei der Behandlung einer oralen Mukositis aufgrund einer Bestrahlung oder Chemotherapie hinsichtlich verzögerten Beginns und Schweregrad vermutet (Sayles, 2016). In einer Metaanalyse von 3 randomisierten kontrollierten Studien, 1 prospektiven Kohortenstudie und 1 retrospektiven Untersuchung aus 2016 wurde diese Einschätzung zunächst bestätigt. Es zeigte sich bei den 5 eingeschlossenen Studien mit 138 Datensätzen von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, dass durch Glutamin eine signifikante Reduktion des Risikos und der Schwere einer Mukositis möglich sei (RR 0,17, 95% CI 0,06 bis 0,47, $p = 0,0007$) (Leung, 2016). Es folgte 2019 eine systematische Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse der Mucositis Study Group, die zu der Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) gehört. Es wurden 29 neue Publikationen mit weiteren 27 Publikationen mit jeweils unterschiedlichen Studiendesigns aus zuvor veröffentlichten Leitlinien gemeinsam betrachtet. Die Studiengruppe schätzte aufgrund der Datenlage eine orale Supplementierung mit Glutamin als möglicherweise förderlich bei der Prävention von Mukositiden an (Yarom, 2019).

Eine aktuelle Metaanalyse aus 2020, in den ausschließlich randomisierten kontrollierten Studien ($n = 3$ mit 314 Patientendaten für Glutamin) betrachtet wurden, kam zu einem anderen Ergebnis. Hier zeigte sich, dass eine orale Supplementierung von Glutamin gegenüber Kontrollen (u.a. Placebo und keine Therapie) keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich Schweregrad einer Mukositis hat (RR 0,91, 95% CI: 0,78 bis 1,05, $p = 0,19$, $n = 314$) (de Meneses, 2020).

In einer weiteren Studie wurde die Wirkung der wundheilenden Eigenschaften von Glutamin auf Hauttoxizitäten und Ösophagitis im Zusammenhang mit einer

Radiotherapie untersucht. 56 Patienten mit Brustkrebs wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. 40-60 GyRT wurde mit einer einzelnen Fraktion von 2-2,66 Gy pro Tag in fünf Fraktionen wöchentlich verabreicht. Hautreaktionen und Ösophagitis-Status der Patienten wurden wöchentlich ausgewertet. Die Toxizitäten wurden gemäß den Bewertungskriterien für die Strahlentoxizität (RTOG) aufgezeichnet. Dysphagie ($p < 0,001$) und Hautreaktion ($p = 0,014$) waren in der Gruppe, die Glutamin erhielt, statistisch signifikant niedriger. Die Verwendung von Glutamin zur Reduzierung von Nebenwirkungen während der Strahlentherapie von Brustkrebs ist kein Standardverfahren. Die Verwendung von Glutamin bei der Behandlung von Schluckbeschwerden und Hautreaktionen während der Strahlentherapie der Brust kann jedoch durch seine wundheilende Wirkung nützlich sein, um die Schwere der Toxizitäten zu reduzieren (Gul, 2020).

Chemotherapie assoziierte Mukositis wurde in einer pädiatrischen Studie untersucht. 24 Kinder erhielten orales Glutamin (400 mg/kg Körpergewicht pro Tag) und 24 erhielten Placebo an den Tagen der Chemotherapie und an mindestens 14 weiteren Tagen. Die orale Mukositis wurde täglich an jedem Behandlungstag bis zum Abschluss der Therapie bewertet. Eine orale Mukositis trat bei 4,2 % der Glutamingruppe und 62,5% in der Placebogruppe auf. Die Anwendung von Glutamin war direkt mit der Vorbeugung einer oralen Mukositis verbunden (OR 0,026; 95%-KI: 0,003-0,228) (Widjaja, 2020).

Bedacht werden muss außerdem, dass Glutamin möglicherweise die Wirkung einer Chemotherapie vermindern kann. Im Falle von Stammzelltransplantationen korrelierte in einer randomisierten kontrollierten Studie der intravenöse Einsatz von Glutamin sogar mit signifikant mehr Rezidiven ($p = 0,02$) und einer höheren Mortalität ($p = 0,05$) (Yarom, 2019; Pytlik, 2002). Die Mukositis Study Group rät konsequent von einem intravenösen Einsatz von Glutamin bei Patienten mit Stammzelltransplantation explizit ab (Yarom, 2019). Bei der globalen Betrachtung der Datenlage, also ungeachtet der Empfehlung bei Stammzelltransplantation, sind sich darüber hinaus alle Autoren einig, dass die aktuell verfügbare Datenlage noch zu ungenau ist. Es sind randomisierte und kontrollierte Studien mit größeren Teilnehmerzahlen notwendig, um definitive Aussagen zur (oralen) Supplementierung von Glutamin treffen zu können.

Honig

Honig wurde in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen untersucht (Cho, 2015; Munstedt, 2019; Yang, 2019; Co, 2016). Betrachtet wurden dabei unterschiedliche Patientenkollektive, die entweder im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt wurden, eine Chemotherapie oder eine Radiochemotherapie erhielten. Die aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten, allen voran Übersichtsarbeiten, die ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien betrachten, kommen zu einem positiven Ergebnis: Wenngleich begleitende Schmerzen nicht reduziert werden können, so setzt durch Honig eine orale Mukositis signifikant später ein und die Häufigkeit und Schwere ist signifikant vermindert. Darüber hinaus kommt es zu signifikant weniger Therapieunterbrechungen und Gewichtsverluste sind geringer.

Es zeigte sich aber u.a. durch Metaregressionen, dass die Effekte abhängig vom eingesetzten Honig sind (Yang, 2019) und dass Studien mit Manuka-Honig keinen Benefit nachweisen konnten (Munstedt, 2019). Grund hierfür ist eine lokaltoxische Wirkung des Methylglyoxals, welches im Manuka-Honig konzentriert vorliegt und eine Mukositis tendenziell verschlechtern kann. Studien mit anderen Honigsorten zeigen hingegen einen positiven Nutzen von Honig bei der Behandlung von Mukositiden und der Prävention eines dadurch bedingten Gewichtsverlusts.

Melatonin

Durch Melatonin konnte in einer placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie mit 39 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren während Radiochemotherapie keine Verminderung von Grad 2 oder Grad 3 Mukositiden erreicht werden, aber der Beginn der Grad 3 Mukositis wurde verschoben (Median 34 Tage vs. 50 Tage; $p = 0,0318$) und die Behandlungen mussten seltener unterbrochen werden (1 vs. 5). Zusätzlich war der Verbrauch an Morphin vermindert (57 mg vs. 0 mg; $p = 0,0342$). Die Lebensqualität unterschied sich nicht (Onseng, 2017). Die Daten werden durch eine neuere Studie bestätigt (Kartini, 2020).

Nigella sativa L.

In einer randomisierten Studie erhielten 50 Patienten unter Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie eine Mundspülung mit Schwarzkümmelöl über 28 Tage während die Kontrollgruppe eine standardisierte Mischung, bestehend aus Nystatin, Tetrazyklin, Lidocain und Dexamethason, erhielt. Der primäre Endpunkt war die

Inzidenz und Schwere der oralen Mukositis. Sekundäre Endpunkte waren Schmerzen und IL6 und TNF-alpha. In der Interventionsgruppe war IL-6 im Speichel signifikant geringer ($p < 0,001$). Bei TNF-alpha zeigten sich keine Unterschiede. In der Interventionsgruppe war die Inzidenz der Progression der oralen Mukositis signifikant geringer ($p < 0,05$), ebenso Erythem- und Ulzerationsscores ($p < 0,001$). Auch Schmerzen und die Möglichkeit, normale Nahrung zu sich zu nehmen, waren signifikant besser (Hussain, 2019).

Omega-3-Fettsäuren

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 60 Patienten mit Grad 1 Mukositis unter Chemotherapie Omega-3-Fettsäuren. Die Mukositis wurde mittels Fragebogen nach WHO, Western Consortium for Cancer Nursing Research und Oral Mucositis Weekly Questionnaire zu Beginn, nach 1,2, und 3 Wochen evaluiert. Die Mukositis war in der Interventionsgruppe geringer und Patienten hatten weniger Schmerzen (Hashemipour, 2017).

Auch bei 61 Patienten mit Ösophaguskarzinom unter neoadjuvanter Chemotherapie konnten durch eine Omega-3-Fettsäuren reiche (900 mg/d) enterale Ernährung für 15 Tage signifikant weniger Stomatiden verzeichnet werden (Miyata, 2017).

Quercetin

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 10 von 20 Patienten unter Hochdosischemotherapie bei hämatologischen Malignomen Quercetin. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Mukositiden Grad 3 zu verzeichnen. Die mittlere Schwere der Mukositis war in der Interventionsgruppe höher (2,6 vs. 2,0) (Kooshyar, 2017).

Probiotika

Probiotika können das Immunsystem und Entzündungsreaktion beeinflussen. In einer Studie wurden 85 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom (NPC) eingeschlossen, die sich einer Radiochemotherapie (CCRT) unterzogen. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder eine probiotische Mischung aus Bifidobacterium animalis, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus und Lactobacillus acidophilus oder ein Placebo. Die Inzidenz schwerer

oralen Mukositis (OM) (Grad 3 oder höher) war der primäre Endpunkt. Patienten, die die probiotische Mischung einnahmen, wiesen eine signifikant reduzierte OM auf. Darüber hinaus zeigten Patienten in der Gruppe mit probiotischer Mischung eine geringere Reduktionsrate von CD3+ T-Zellen (75,5 % vs. 81 %, $p < 0,01$), CD4+ T-Zellen (64,53 % vs. 79,53 %, $p < 0,01$) und CD8+ T-Zellen (75,59 % vs. 62,36 %, $p < 0,01$) im Vergleich zur Placebogruppe. Die Probiotika-Mischung verbesserte die Schwere von OM, verringerte die Entzündungsreaktion, die Zellapoptose, die Darmpermeabilität und normalisierte die Darmmikrobiota (Jiang, 2020).

Propolis

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden 5 RCT mit 209 Patienten und einer guten methodischen Qualität eingeschlossen. Die Inzidenz einer schweren oralen Mukositis war durch Propolis signifikant niedriger (OR 0,35, $p = 0,003$; 95% CI 0,18 - 0,70). Nebenwirkungen wurden keine berichtet (Kuo, 2018).

Silymarin

In einer kleinen randomisierten placebokontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass orale Gaben von Silymarin (420 mg/d) die Entwicklung und Ausprägung einer oralen Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Strahlentherapie signifikant vermindern (Elyasi, 2016).

Vitamin D

80 erwachsene Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erhielten in den ersten 30 Tagen nach autologer Stammzelltransplantation randomisiert entweder Calcitriol (0,25 µg) oder Placebo dreimal täglich per os. Bis auf die Anzahl der Lymphozyten, die sich durch Vitamin D signifikant schneller regenerierte (13 vs. 20 Tage; $p < 0,001$), zeigten sich im Blutbild keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Im weiteren Verlauf (Zeitpunkte: Tag 180 und Tag 365 postinterventionell) unterschieden sich die peripheren Blutwerte nicht signifikant. Das rezidivfreie Überleben war bei einem medianen Follow-up von 9 und 20 Monaten signifikant besser (77,0 %, Standardfehler (SE) = 7,0 % vs. 59,0 %, SE = 8,0 %; $p = 0,03$). Das Gesamtüberleben wurde nicht beeinflusst. Calcitriol hatte keinen Einfluss auf die orale Mukositis (Raoufinejad, 2019).

In einer dreiarmligen randomisierten kontrollierten klinischen Studie an 45 Patienten mit Kopf- Hals-Tumoren wurde die Anwendung von topischem Vitamin-D-Gel untersucht. Erste Gruppe: konventionelle Behandlung. Zweite Gruppe: Topisches orales Vitamin-D-Gel. Dritte Gruppe: topisches orales Vitamin-D-Gel plus konventionelle Behandlung. Alle Patienten wurden drei und sechs Wochen nach Beginn der Strahlentherapie klinisch auf Schmerzen und den WHO-Mukositis-Score untersucht. Nach 6-wöchiger Strahlentherapie (33,5 %) entwickelten die Patienten der Kontrollgruppe eine hochgradige orale Mukositis, während die Patienten in den beiden Testgruppen "Vitamin-D-Gruppe und kombinierte Therapiegruppe" niedrigere Schweregrade oder komplette Rückbildungen der Mukositis zeigten (Bakr, 2020).

Vitamin E

In einem systematischen Review aus randomisierten Studien (6 bei Erwachsenen, 2 bei Kindern) mit Metaanalyse zur topischen Anwendung von Vitamin E konnte für die alleinige Chemotherapie, Strahlentherapie und die kombinierte Radiochemotherapie sowie für die Hochdosistherapie eine signifikante Reduktion der oralen Mukositis gezeigt werden ($p < 0.001$). Die topische Anwendung von Vitamin E ist günstiger als die systemische (Chaitanya, 2017).

Pentoxifyllin plus Vitamin E zeigte in einer Studie zur strahlentherapieinduzierten Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren einen positiven Effekt. Darüber hinaus konnten Krankenhausaufenthalte reduziert und Strahlentherapiepausen vermieden werden. Die Rezidiv Rate wurde nicht tangiert (Sayed, 2020).

Da die Anwendung hochdosierter Vitamin E-Präparate möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf den onkologischen Erfolg einer Chemo- und Strahlentherapie haben kann, ist eine systemische Anwendung nicht indiziert.

Zink

Eine systematische Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse wurde 2019 von der Mucositis Study Group durchgeführt, die zu der Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) gehört. Es wurden 29 neue Publikationen mit weiteren 27 Publikationen mit jeweils unterschiedlichen Studiendesigns aus zuvor veröffentlichten Leitlinien gemeinsam betrachtet. Die Studiengruppe konnte aufgrund der heterogenen Datenlage keine Empfehlung zu Zink abgeben (Yarom, 2019).

Bezüglich einer Prophylaxe wurden in einer aktuellen Metaanalyse nur randomisierte, kontrollierte Studien betrachtet. Es konnten 6 Studien mit 982 Patientendaten bezüglich einer oralen Supplementierung von Zink hinsichtlich Risikos und Schwere einer Mukositis aufgrund von Strahlentherapie oder Chemotherapie zusammengefasst werden. Es zeigte sich grundsätzlich ein leicht geringeres Risiko für eine Mukositis (RR 0,71, 95% CI 0,53-0,96, $p = 0,02$), wenn Zink oral supplementiert oder topisch als Spüllösung eingesetzt wurde. Allerdings gab es eine große Heterogenität bei den eingesetzten Dosierungen. Diese reichten von 75 mg bis 660 mg Zink pro Tag (de Meneses, 2020).

Zur Beurteilung von Zink als Behandlung einer oralen Mukositis fast ein systematisches Review mit Metaanalyse 10 Publikationen mit 299 Patienten in der Interventionsgruppe und 294 in der Kontrollgruppe zusammen. Die orale Zinkdosis lag bei 25 mg, 30 mg, 50 mg und 220 mg oder einer Mundspüllösung mit 0.2 % Zink bzw. 0.5 g aufgelöst in 5 % Natriumalginat Lösung. 2 Studien zeigten kein signifikantes Ergebnis. 8 Studien zeigen eine Überlegenheit von Zink über Placebo mit einer Effektstärke von -0.89 (95%CI -1,08 bis -0,70, $Z = 9,27$, $p < 0,00001$) (Chaitanya, 2019).

Die lokale Anwendung einer Zinkoxidpaste könnte gemäß einer Studie ebenfalls von Nutzen sein bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten (Chaitanya, 2020).

Muskel- und Gelenkbeschwerden unter antihormoneller Therapie

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit

Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Inhaltlich gibt es drei Reviews inklusive zwei Metaanalysen zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Muskel- und Gelenkbeschwerden unter antihormoneller Therapie (Bae, 2015; Chen, 2017; Chien, 2015). Insgesamt gibt es positive Hinweise, dass Akupunktur möglicherweise zu positiven Effekten führt. In der jüngsten Metaanalyse konnte aus 5 Studien mit 181 Patienten eine signifikante Verminderung der Muskel- und Gelenk-Schmerzen unter Akupunktur nach 6-8 Wochen gezeigt werden (Chen, 2017).

Allerdings kann die Frage nach klinischer Relevanz nicht eindeutig beantwortet werden. So zeigte sich auch in einer neueren Studie, die nach den systematischen Reviews publiziert wurde, dass sich zwar die Beschwerden dank Akupunktur signifikant besserten, die Verbesserung im Vergleich zur Scheinakupunktur aber lediglich 0,92 Punkte betrug. Im Detail wurden in besagter randomisierter Studie in 11 akademischen Zentren in den USA zwischen 2012 und 2017 insgesamt 226 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom im frühen Stadium unter Aromataseinhibitor mit Muskel- und Gelenkschmerzen von mindestens 3 auf dem Brief Pain Inventory Worst Pain (BPI-WP) 2:1:1 mit echter Akupunktur, Sham Akupunktur oder als Wartelistenkontrolle behandelt. Echte Akupunktur und Sham Akupunktur Protokolle bestanden aus 12 Akupunktursitzungen über 6 Wochen gefolgt von 1 Sitzung pro Woche für weitere 6 Wochen. Die Wartelistenkontrollgruppe bekam keine Intervention. Alle Teilnehmerinnen hatten das Angebot für 10 Akupunktursitzungen zwischen Woche 24 und 52. Der primäre Endpunkt war der BPI-WP Score nach 6 Wochen. Der mittlere BPI-WP Score nahm um 2,05 Punkte in der Gruppe mit der echten Akupunktur und um 1,07 Punkte in der Gruppe mit der Sham Akupunktur ab, sowie um 0,99 Punkte in der Wartelistengruppe. Die Differenz zwischen echter und Scheinakupunktur lag bei 0,92 Punkten (95% CI 0,20 - 1,65; $p = 0,01$) und zwischen echter Akupunktur und Warteliste bei 0,96 Punkten (95% CI 0,24 - 1,67; $p = 0,01$). Patienten in der echten Akupunktur hatten mehr Grad 1 Schmerzen als in der Sham Akupunktur (47% vs. 25%; $p = 0,01$) (Kim, 2018).

Cimifuga

In einer prospektiven Beobachtungsstudie erhielten 50 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Tamoxifen Cimicifuga. Menopausenbeschwerden wurden auf der menopause rating scale (MRSII) festgehalten. Hinsichtlich muskuloskelettaler Beschwerden zeigten sich durch Cimicifuga keine Veränderungen. 22 Patienten berichteten Nebenwirkungen, von denen jedoch keine mit der Studienmedikation assoziiert war (Rostock, 2011).

Vitamin D

Die Datenlage, ob eine hochdosierte Supplementierung mit Vitamin D vorteilhaft hinsichtlich muskuloskelettalen Beschwerden durch antihormonelle Therapien sein kann, ist nicht eindeutig. Es gibt valide Hinweise, dass eine Vitamin D-Supplementierung auch zu einer Besserung der Symptomatik führen kann. Es gibt aber auch Untersuchungen, die zeigen, dass eine Supplementierung keinen Effekt hat.

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten Patientinnen mit muskuloskelettalen Beschwerden unter Aromataseinhibitoren in Anpassung an den 25 (OH)-Vitamin-D-Spiegel hochdosiertes Vitamin D3 oder Placebo. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Beschwerden. Die Knochendichte am Femurhals nahm in der Placebogruppe ab, nicht in der Verumgruppe (Rastelli, 2011).

In einer anderen Studie erhielten 160 Patientinnen mit Brustkrebs unter adjuvanter Therapie mit Letrozol und einem 25(OH) Vitamin D-Spiegel ≤ 40 ng / ml täglich 1200 mg Calcium und 600 IU Vitamin D3. Ergänzend wurden in der Interventionsgruppe 30.000 IU/d Vitamin D per os gegeben. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. In Woche 24 berichteten 51% der Frauen unter Placebo von Muskel- und Gelenkbeschwerden, Schmerzen, Einschränkungen im täglichen Leben durch die Gelenkbeschwerden oder hatten Letrozol abgesetzt. Dies galt für nur 37% der Frauen unter Vitamin D3, der Unterschied war aber nicht signifikant ($p = 0,069$). Wenn statt einer Skala für Schmerzstärke der Brief Pain Inventory (BPI) eingesetzt wurde, war der Unterschied signifikant: 56% vs. 39% ($p = 0,024$) (Khan, 2017).

In einer anderen randomisierten kontrollierten Studie erhielten 184 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Aromataseinhibitor entweder D3 (800 IU/d über 52 Wochen)

oder D3 hochdosiert (50.000 IU wöchentlich über 12 Wochen, gefolgt von 2000 IU täglich über 40 Wochen). Die Hochdosis Gruppe war effektiver in der Anhebung des Vitamin D Spiegels. Bezüglich der Entwicklung von Gelenkbeschwerden zeigte sich kein Unterschied (57% vs. 54 %) (57 %) (Niravath, 2019).

In einer Studie besserte sich auch die Hormonentzugssymptomatik bei Männern mit Prostatakrebs durch die Gabe von Vitamin D mit verbesserter muskulärer Funktionalität (Inglis, 2020).

Nephrotoxizität

Lycopin

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 120 Patienten unter Cisplatin Lycopin zusätzlich zur Standardtherapie gegen Nephrotoxizität. Lycopin wurde oral eingenommen, beginnend 24 Stunden vor bis 72 Stunden nach Gabe von Cisplatin. Im Kreatinin zeigten sich keine Unterschiede. In der Kontrollgruppe nahm die GFR jedoch signifikant stärker ab ($p = 0,004$) (Mahmoodnia, 2017).

Melatonin

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Pilotstudie wurde mit Patienten durchgeführt, die 24 bis 48 Stunden vor der Cisplatin-Therapie randomisiert entweder 20 mg/Tag orales Melatonin oder Placebo erhielten. Fünfundfünfzig Patienten wurden randomisiert: 25 in der Melatonin Gruppe und 30 im Placeboarm. Es fanden sich 3 (7,5 %) gegenüber 9 (21,4 %) Episoden einer akuten Nierenschädigung. Obwohl die Biomarker im Urin in beiden Gruppen anstiegen, war das Ausmaß des Anstiegs in der Melatonin-Gruppe im Vergleich zu Placebo geringer. Darüber hinaus waren die Unterschiede des KIM-1/Kreatinin-Verhältnisses im Urin nach 6 und 24 Stunden vom Ausgangswert in der Melatonin-Gruppe signifikant geringer (2,37 (-71,16 bis 63,70) ng/mg und -1,45 (-80,28 bis 48,76) ng/mg) im Vergleich zu Placebo (3,83 (-11,19 bis 37,05) ng/mg und 0,38 (-5,42 bis 70,00) ng/mg (Ghadrdan, 2020).

Ösophagitis

Glutamin

60 Patienten mit einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom unter Radiochemotherapie erhielten entweder prophylaktisch oral Glutamin 10 g dreimal täglich oder bildeten die Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe war eine Ösophagitis Grad 2 oder 3 seltener (6,7 % vs. 53,4 %. $p = 0,004$) und trat später auf (nach 18,2 Tagen vs. 12,4 Tage; $p = 0,027$). Weniger Patienten entwickelten einen Gewichtsverlust (20 % vs. 73,3 %; $p = 0,01$) (Chang, 2019a).

Bestätigt wurden diese Daten auch in einer Studie mit Brustkrebspatienten, die eine Strahlentherapie erhielten. Die Verwendung von Glutamin zur Reduzierung von Nebenwirkungen während der Strahlentherapie von Brustkrebs ist kein Standardverfahren. Die Verwendung von Glutamin bei der Behandlung von Schluckbeschwerden und Hautreaktionen während der Strahlentherapie der Brust kann jedoch durch seine wundheilende Wirkung nützlich sein, um die Schwere der Toxizitäten zu reduzieren (Gul, 2020).

Bedacht werden muss allerdings, dass Glutamin möglicherweise die Wirkung einer Chemotherapie vermindern kann. Im Falle von Stammzelltransplantationen korrelierte in einer randomisierten kontrollierten Studie der intravenöse Einsatz von Glutamin sogar mit signifikant mehr Rezidiven ($p = 0,02$) und einer höheren Mortalität ($p = 0,05$) (Yarom, 2019; Pytlik, 2002).

Polyneuropathie

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit

Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Inhaltlich gibt es ein systematisches Review, dass die Daten zur Behandlung der Polyneuropathie mittels Akupunktur zusammengefasst (Franconi, 2013). Die Autoren konnten 8 Veröffentlichungen finden, hiervon eine tierexperimentelle mit einem positiven Ergebnis zur Elektroakupunktur und 7 klinische Studien. Insgesamt gab es 3 randomisierte klinische Studien. Nur eine kontrollierte randomisierte Studie weist auf einen möglichen positiven Effekt hin (Franconi, 2013).

Elektroakupunktur ist Placebo nicht überlegen (Brami, 2016; Greenlee, 2016; Rostock, 2013).

Lediglich in einer retrospektiven Studie von 28 Patientinnen mit schwerer Polyneuropathie zeigten sich durch Akupunktur und Reflextherapie nach 12 Monaten keine Symptome mehr (Ben-Horin, 2017). Allerdings ist bei fehlender Kontrollgruppe die Aussagekraft eingeschränkt.

In einer prospektiven Studie bei Frauen mit Mammakarzinom im Stadium I-III mit CIPN Grad 1 oder höher nach taxanhaltiger adjuvanter Chemotherapie wurden 1:1 in einen Sofortakupunkturarm (IA) oder in eine Wartelistenkontrollgruppe (KG) randomisiert. Die Teilnehmer des IA-Arms erhielten über 8 Wochen 18 Akupunktursitzungen und erhielten dann keine zusätzliche Akupunktur. Patienten im CG-Arm erhielten 8 Wochen lang die übliche Versorgung, gefolgt von 9 Akupunktursitzungen über 8 Wochen. Vierzig Frauen (mittleres Alter 54) wurden eingeschlossen (20 bis IA und 20 bis CG), mit einer medianen Zeit zwischen Abschluss der Chemotherapie und Aufnahme von 14 Monaten (Bereich 1-92). Nach 8 Wochen zeigten die Teilnehmer im IA-Arm signifikante Verbesserungen des sensorischen PNQ-Scores ($-1,0 \pm 0,9$ vs. $-0,3 \pm 0,6$; $p = .01$), des FACT-NTX-Scores ($8,7 \pm 8,9$ vs. $1,2 \pm 5,4$; $p = 0,002$) und BPI-SF-Schmerzstärke-Score ($-1,1 \pm 1,7$ vs. $0,3 \pm 1,5$; $p = ,03$), verglichen mit denen im CG-Arm. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (Lu, 2020).

Eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Akupunktur bei der Behandlung von Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN). Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie. Vierzig Teilnehmer mit CIPN wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) zugewiesen, um zwölf Akupunktursitzungen (20 Minuten pro Sitzung über 4 Wochen) zu erhalten oder eine 300-mg-Tablette Vitamin B1 und drei 300-mg-Kapseln Gabapentin pro Tag für 4 Wochen einzunehmen, danach die beiden Gruppen wurden für 4 Wochen nachbeobachtet. Die NRS- und NCI-CTCAE-Bewertungsskalen für sensorische Neuropathie nahmen in beiden Gruppen im Zeitverlauf signifikant ab (beide $p < 0,001$) mit einer signifikant höheren Reduktion in der Akupunkturgruppe ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,03$). Darüber hinaus zeigte die Akupunkturgruppe eine höhere Gesamtzufriedenheit mit der Behandlung am Ende der Behandlung und nach 4 Wochen Follow-Up im Vergleich zur Vit B1- und Gabapentin-Gruppe ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,001$). Der NCS (mit Ausnahme der Latenz des N. suralis) verbesserte sich in der Akupunkturgruppe signifikant ($p < 0,05$), während eine Verbesserung in der Vit B1- und Gabapentin-Gruppe nicht beobachtet wurde ($p > 0,05$) (Iravani, 2020).

Alphaliponsäure

Eine randomisierte doppelblind placebokontrollierte Studie ergab keine Wirksamkeit für Alphaliponsäure (Brami, 2016; Guo, 2014).

Cannabinoide

In einer Metaanalyse wurden 11 randomisierte kontrollierte Studien mit 1219 Patienten zu Cannabinoiden (Dronabinol, Nabilone, Nabiximol) im Vergleich zu einer konventionellen Therapie oder Placebo bei Patienten mit chronischer schmerzhafter Neuropathie untersucht. Durch Cannabinoide lässt sich zwar eine signifikante Verminderung von polyneuropathischen Schmerzen erzielen, klinisch zeigt sich aber nur eine geringe Verbesserung der Schmerzen. Auf einer Skala von 0-10 nahmen die Schmerzen um 0,65 Punkte ab (95% CI -1,06 bis -0,23 Punkte, $p = 0,002$) (Meng, 2017).

Glutamin

In einer randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Studie ($n = 43$) konnte durch Glutamin gegenüber Placebo kein besserer präventiver Effekt vor einer

chemotherapie-bedingten peripheren Polyneuropathie erzielt werden (Brami, 2016; Loven, 2009).

L-Carnitin

In einer großen doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten Studie (n = 409) zeigte sich für L-Carnitin gegen Placebo kein Vorteil bei der Prävention einer peripheren Polyneuropathie. Es traten nach 24 Wochen durch L-Carnitin sogar mehr Polyneuropathien auf (Brami, 2016; Hershman, 2013).

Massage

In einer verblindeten prospektiven randomisierten Studie zum Effekt einer klassischen Massage auf eine chemotherapieinduzierte periphere Neuropathie bei 40 Mammakarzinompatientinnen unter adjuvanter Therapie mit Paclitaxel zeigt, dass in Woche 12 die neuropathischen Schmerzen geringer waren ($p < 0,05$) als in der Standardgruppe mit Usual Care. Die Massage wurde vor jeder Paclitaxelinfusion durchgeführt. Auch die sensorischen und motorischen Scores waren signifikant besser, ebenso die Amplituden der sensorischen Aktionspotentiale der N. medianus und die Nervenleitgeschwindigkeit am N. tibialis war signifikant kürzer (Izgu, 2019).

In einer randomisierten Studie erhielten 63 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren und einer chemotherapie-induzierten Polyneuropathie eine Aroma-Reflextherapie, die sie selber durchführten. Die Interventionsgruppe erhielt eine Anleitung zur eigenständigen Durchführung einer Reflexzonentherapie unmittelbar nach der Randomisierung. Die Kontrollgruppe erhielt dieselbe Anleitung, allerdings 6 Wochen später. In der Interventionsgruppe zeigte sich ein niedrigeres Level für die Symptome der Polyneuropathie ($p < 0,001$), weniger Beeinträchtigungen bei Aktivitäten ($p < 0,001$) und höhere periphere Hauttemperaturen ($p < 0,001$) (Noh, 2019).

Omega-3-Fettsäuren

Periphere Neurotoxizität (PN) ist eine häufige Nebenwirkung der Behandlung und auch ihre dosislimitierende Toxizität. Studien haben bestätigt, dass mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (Omega-3-PUFAs) eine neuroprotektive Wirkung haben. Die Wirksamkeit von Omega-3-PUFAs zur Prävention von Oxaliplatin-bedingter Neurotoxizität bleibt jedoch unklar.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Omega-3-Fettsäuren (640mg) dreimal täglich zur Verminderung der Inzidenz und Schwere der Polyneuropathie unter Paclitaxel untersucht. In der Verumgruppe entwickelten signifikant weniger Patientinnen eine Polyneuropathie. Bezüglich der Schwere zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Brami, 2016; Ghoreishi, 2012).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 179 Patienten mit Dickdarmkrebs, die Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin erhielten rekrutiert und randomisiert in die Verumgruppe mit Einnahme von Omega-3-PUFAs zu, 640 mg tid während der Chemotherapie und 1 Monat nach Ende der Behandlung oder in die Placebogruppe. Alle Patienten wurden über 6 Behandlungszyklen mit Chemotherapie behandelt. Die Inzidenz und Schwere der PN wurden bewertet und die Nervenleitung wurde vor Beginn der Chemotherapie und 1 Monat nach der Behandlung gemessen. Neben einer besseren Lebensqualität ($p = .017$), gab es einen signifikanten Unterschied in der Schwere der PN zwischen den 2 Gruppen ($p = .017$). Das zeigte sich auch in Bezug auf die motorische und sensorische Nervenleitung der sensorischen Aktionspotentiale des N. suralis. Omega-3-PUFAs scheinen die Häufigkeit und Schwere von Oxaliplatin induzierter Neuropathie zu reduzieren (Zhang, 2020b).

Vitamin E

Bezüglich Vitamin E zur Prävention einer chemotherapie-bedingten peripheren Polyneuropathie liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor (Brami, 2016). In drei randomisierten und kontrollierten Studien, eine davon placebo-kontrolliert, ergab sich ein Vorteil für die Patientengruppe, die parallel zu der jeweiligen Chemotherapie hochdosiert Vitamin E erhielten (Argyriou, 2006a, 2006b; Pace, 2010). In zwei anderen Studien zeigte sich im Vergleich zu Placebo hingegen kein Unterschied (Afonseca, 2013; Kottschade, 2011).

Postoperativer Verlauf

Massage

In einer kleinen Pilotstudie erhielten 38 Patienten nach Zystektomie unmittelbar postoperativ an Tag 1 und 3 jeweils eine einstündige Massage, Reflextherapie oder eine Kombination aus beidem. Erfasst wurden Sorgen und Beschwerden,

Wohlbefinden und Schmerz vor und unmittelbar nach der Behandlung. Schmerzen wurden auch noch einmal am Abend nach jeder Therapie gemessen. Unmittelbar nach der Intervention waren Sorgen/Beschwerden und Schmerzen an beiden Tagen vermindert die abendliche Schmerzmessung zeigte nur am ersten Tag einer Verminderung. Auch das Wohlbefinden war nach der Intervention jeweils verbessert. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein Unterschied (Silverdale, 2019).

In einer kleinen Pilotstudie erhielten 38 Patienten nach Zystektomie unmittelbar postoperativ an Tag 1 und 3 jeweils eine einstündige Massage, Reflextherapie oder eine Kombination aus beidem. Erfasst wurden Sorgen und Beschwerden, Wohlbefinden und Schmerz vor und unmittelbar nach der Behandlung. Schmerzen wurden auch noch einmal am Abend nach jeder Therapie gemessen. Unmittelbar nach der Intervention waren Sorgen/Beschwerden und Schmerzen an beiden Tagen vermindert die abendliche Schmerzmessung zeigte nur am ersten Tag einer Verminderung. Auch das Wohlbefinden war nach der Intervention jeweils verbessert. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein Unterschied (Silverdale, 2019).

Vitamin D

60 Patienten mit Hirntumoren, bei denen eine Operation geplant war, und niedrigen Vitamin D-Spiegeln (≤ 20 ng/dL) wurden in 2 Gruppen randomisiert. In der Interventionsgruppe erhielten die Patienten präoperativ eine intramuskuläre Gabe von 300.000 IU Vitamin D. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten keine Supplementierung. Im primären Endpunkt, den postoperativen Schmerzen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Hajimohammadebrahim-Ketabforoush, 2019).

Proktitis

Aloe vera

Eine iranische Arbeitsgruppe setzte 2017 in einer doppelt verblindeten und placebokontrollierten Studie eine rektal applizierte Creme mit Aloe vera 3 % bei 20 Patienten ein, die eine Bestrahlung im Beckenbereich erhielten. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verbesserung von proktitischen Beschwerden (Sahebhasaghi, 2017). Diese positiven Ergebnisse konnte die Arbeitsgruppe im Jahr 2020 auch an einem etwas größeren Kollektiv zeigen bzw. bestätigen. So erhielten in dieser randomisierten

placebokontrollierten Studie 42 Patienten während Beckenbestrahlung wegen Karzinomen eine Salbe mit Aloe Vera 3 % oder Placebo über 6 Wochen, was jeweils rektal appliziert wurde. Endpunkt waren rektale Blutungen, abdominale oder rektale Schmerzen, Diarrhö, Stuhldrang. Akute Toxizität nach RTOG, Einfluss auf den Lebensstil, CRP und der psychosoziale Status wurden wöchentlich gemessen. Aloe Vera hatte einen signifikanten positiven Einfluss auf Diarrhö ($p < 0,001$), rektale Blutungen ($p < 0,001$), Stuhldrang ($p = 0,001$) und den Lebensstil-Score ($p < 0,001$) sowie CRP, das auch noch nach 6 Wochen Follow-up vermindert war ($p = 0,009$) (Sahebnasagh, 2020).

Radiodermatitis

In einem systematischen Review zur Radiodermatitis wurden Trolamine, Aloe Vera, Allantoin, Sucralfat, Olivenöl, Hyaluronsäure und Dexpanthenol sowie Lotionen, milde Seifen gegenüber keiner Intervention untersucht. Die Autoren fanden keinen Hinweis für einen Vorteil einer dieser Methoden (Ferreira, 2017).

Aloe

Eine Metaanalyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien ergab keinen Hinweis auf eine positive Wirkung von Aloe Vera-Extrakt auf die Hauttoxizität bei topischer Anwendung während einer Bestrahlung (Richardson, 2005).

Dieses Ergebnis wurde durch zwei neuere randomisierte Studien bestätigt. In der einen Studie erhielten 248 Patientinnen während Radiatio bei Mammakarzinom entweder Puder, Aloe Creme oder Placebo Creme. Die Hauttoxizität war gleich (Hoopfer, 2015).

In der anderen randomisierten Studie mit 100 Patientinnen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms hatte Aloe vera Gel im Vergleich zu keiner Maßnahme keinen Vorteil in der Entwicklung einer Dermatitis (Ahmadloo, 2017).

Lediglich bei einer prospektiven Studie mit 60 Patienten unter Radiatio wegen Kopf-Hals-Tumoren zeigten sich positive Effekte von Aloe vera Creme im Vergleich zu Babyöl. Die Dermatitis wurde nach der RTOG-Skala bewertet. Es kam zu einer

statistisch signifikanten Verzögerung der Dermatitis in Woche 3 ($p = 0,04$). Grad 1-3 Dermatitisen waren seltener ($p < 0,02$) (Grad 4 trat in keiner Gruppe auf) (Rao, 2017).

In einer Doppelblindstudie wurden 76 Frauen, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, zweimal täglich mit einem Aloe-Vera-Gel oder mit Placebo lokal behandelt. Die Intervention wurde abgebrochen, wenn Symptome einer Dermatitis ersten Grades anhand der RTOG-Kriterien beobachtet wurden. Die mittlere Dauer des Beginns der Dermatitis, basierend auf der Anzahl der Sitzungen, betrug 6,45 in der Kontrollgruppe und 12,26 in der Interventionsgruppe ($p = 0,0001$). Die Entwicklung einer Radiodermatitis konnte signifikant verzögert und vermindert werden (Mahtab, 2020).

Bromelain

Durch Bromelain konnten bei einer Bestrahlung des Beckenraums keine positiven Effekte nachgewiesen werden. Tendenziell resultierte durch die Enzymtherapie ein höherer Anteil von Patienten mit höhergradigen Epitheliolysen (Enzymtherapie 25 %, Placebothherapie 7 %, $p = 0,16$) (Martin, 2002).

Curcumin

In einer randomisiert doppelblind placebokontrollierten Studie bei 30 Patientinnen mit Bestrahlung wegen eines Mammakarzinoms wurde oral 2g Curcumin 3x täglich während der Strahlentherapie eingesetzt. Endpunkt war die Dermatitis gemessen am Radiation Dermatitis Severity (RDS) Score. Außerdem wurden Schmerz- und Symptomeinschätzung durch die Patientin gemessen. In der Verumgruppe kam es zu einem signifikant besseren RDS (mean RDS = 2,6 vs. 3,4; $p = 0,008$) und signifikant weniger Desquamationen (28,6% vs. 87,5%; $p = 0,002$) (Ryan, 2013).

In einer neueren randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie zeigten sich andere Ergebnisse. Auch hier erhielten 686 Patientinnen mit Mammakarzinom 2g Curcumin 3x pro Tag oder Placebo während einer adjuvanten Strahlentherapie. Weder die Strahlendermatitis noch die von den Patientinnen berichteten Beschwerden zeigten signifikante Unterschiede (Ryan Wolf, 2018).

Dies wird bestätigt durch eine kürzlich publizierte Studie mit 171 Brustkrebspatientinnen, die sich einer Radiotherapie unterzogen (Ryan Wolf, 2020).

Enzyme

In einem systematischen Review wurde eine Metaanalyse mit einer signifikanten Verminderung der Radiodermatitis unter Enzymtherapie gefunden (Chan, 2014).

Glutamin

In einer doppelblind placebokontrollierten randomisierten Studie erhielten 64 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Stadium I bis IV oral Glutamin (5 g 3mal täglich) ab Tag 7 vor der Strahlentherapie bis Tag 14 nach der Strahlentherapie. Bezüglich einer strahlenbedingten Dermatitis fand sich durch Glutamin gegenüber Placebo kein Unterschied in der Inzidenz und im Schweregrad (Huang, 2019).

Melatonin

In einer doppelblind randomisierten placebokontrollierten Studie konnte mit einer melatoninhaltigen Salbe eine Verminderung der Radiodermatitis bei Patientinnen unter Bestrahlung eines Mammakarzinoms erreicht (Ben-David, 2016).

Nigella sativa L.

62 Patientinnen mit Mammakarzinom erhielten zur topischen Anwendung zweimal täglich während Bestrahlung randomisiert entweder ein Gel aus Schwarzkümmel (5 %; Nigella sativa L.) oder Placebo. Endpunkte waren die akute Radiodermatitis, Inzidenz feuchter Desquamation, stärkste Schmerzen und hautbezogene Lebensqualität. In der Interventionsgruppe war die Hauttoxizität signifikant geringer ($p < 0,05$ für alle Wochen außer Woche 2, $p = 0,36$). Die Inzidenz von Grad 2 und 3 Toxizität nach RTOG bzw. EORTC war signifikant verzögert (35 vs. 29 Tage, $p < 0,001$ bzw. 42 vs. 40 Tage, $p = 0,01$). Feuchte Desquamationen traten verzögert auf (37 vs. 33 Tage, $p = 0,01$). In Woche 3 waren die stärksten Schmerzen signifikant geringer ($2,5 \pm 0,5$ vs. $1,2 \pm 0,3$, $p < 0,05$). In der hautbezogenen Lebensqualität zeigte sich kein Unterschied (Rafati, 2019).

Silymarin

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 40 Patientinnen mit modifizierter radikaler Mastektomie wegen Mammakarzinom während Bestrahlung ein Gel mit 1 % Silymarin. Endpunkt war die Entwicklung einer

Radiodermatitis. Die Radiodermatitis wurde wöchentlich nach Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events (NCI-CTCAE) über 5 Wochen erfasst. In der Interventionsgruppe waren die Scorewerte signifikant geringer ($p < 0,05$). In beiden Gruppen stiegen die Scores signifikant an. In der Interventionsgruppe zeigte sich aber ein signifikant langsamerer und geringerer Anstieg (Karbasforooshan, 2019).

Vitamin D

In einer randomisierten Studie mit 23 Patienten unter Strahlentherapie bei Mammakarzinom wurde eine Vitamin D-haltige Creme eingesetzt. Es zeigte sich kein Unterschied in der Strahlendermatitis (Nasser, 2017).

Bei 107 Patientinnen mit Radiatio nach Operation eines Mammakarzinoms wurde der Vitamin D-Spiegel in Bezug zur Hauttoxizität gesetzt. In dem Patientenkollektiv war ein Mangel an Vitamin D (Mittelwert 20,9 ng/ml, Normbereich 36-60 ng/ml – vor der Strahlentherapie bei 51,9 % der Stichprobe Vitamin D-Mangel, nach 6 Monaten bei 48,3 %, beim Follow-Up (Nachuntersuchung) 27,5 %) und Selen (Mittelwert 76,1 µg/l, Normbereich 74-139 µg/l) häufig. Es wurden keine Korrelationen zwischen Hauttoxizitäten, Vitamin-D- und Selen-Blutspiegeln gefunden. Diese Blutwerte korrelierten weder mit Tumor- oder Patientenmerkmalen noch mit der individuellen Lebensqualität (Mannle, 2020).

Schmerz

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

In einer Netzwerkmetaanalyse aus 6 systematischen Reviews wurden randomisierte klinische Studien bzgl. Daten zur Behandlung von Gelenkschmerzen unter Aromatasehemmern zusammengefasst. Es konnten Daten von 6 randomisierten Studien eingeschlossen werden. Im Vergleich zu einer Wartelistenkontrollgruppe verbesserte Akupunktur die Schmerzen signifikant (Mean Difference -2,00, 95%CI -3,16 bis -0,84) (Kim, 2018). Dieses Ergebnis wird durch eine randomisierte Multicenterstudie bekräftigt. Hierbei wurde in 11 akademischen Zentren in den USA zwischen 2012 und 2017 226 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom im frühen Stadium unter Aromataseinhibitor mit Muskel- und Gelenkschmerzen von mindestens 3 auf dem Brief Pain Inventory Worst Pain (BPI-WP) (Score Range, 0-10) 2:1:1 mit echter Akupunktur, Sham Akupunktur oder als Wartelistenkontrolle behandelt. Echte Akupunktur und Sham Akupunktur Protokolle bestanden aus 12 Akupunktursitzungen über 6 Wochen gefolgt von 1 Sitzung pro Woche für weitere 6 Wochen. Die Wartelistenkontrollgruppe bekam keine Intervention. Der primäre Endpunkt war der BPI-WP Score nach 6 Wochen. Der mittlere BPI-WP Score nahm um 2,05 Punkte in der echten Akupunktur und um 1,07 Punkte in der Sham Akupunktur ab, sowie um 0,99 Punkte in der Wartelistengruppe. Die Differenz zwischen echter und Scheinakupunktur lag bei 0,92 Punkten (95%CI 0,20 bis 1,65; $p = 0,01$) und zwischen echter Akupunktur und Warteliste bei 0,96 Punkten (95%CI 0,24 bis 1,67; $p = 0,01$). Allerdings hatten die Patienten unter der echten Akupunktur mehr Grad 1 Schmerzen als Patienten unter Sham Akupunktur (47% vs. 25%; $p = 0,01$) (Hershman, 2013)

Patienten mit multiplem Myelom, die sich einer hochdosierten Melphalan-Chemotherapie und einer autologen HSCT aus peripherem Blut unterzogen, wurden randomisiert, um entweder wahre (TA) oder Scheinakupunktur (SA) einmal täglich für fünf Tage ab dem Tag nach der Chemotherapie. Die Verwendung von Schmerzmitteln und Schmerzscores wurden zu Studienbeginn und an den Tagen 5, 15 und 30 nach der Transplantation bewertet. Unter 60 auswertbaren Probanden hatte die SA-Gruppe (vs. TA) eine mehr als fünffache Wahrscheinlichkeit, den Schmerzmittelverbrauch gegenüber dem Ausgangswert zu erhöhen. Unter den Patienten, die zu Studienbeginn kein Opioid bekamen, blieben alle 15 Patienten in der TA-Gruppe am Ende der Studie frei von Opioiden. Im Gegensatz dazu begannen 20 % der Patienten in der SA-Gruppe (vier der 20 Patienten) mit der Einnahme von Opioiden nach Chemotherapie und

Stammzellinfusion (Tag 5) und 40 % (acht von 20) waren bis Tag 30 nach HSCT zu Opioidkonsumenten geworden (Fisher-exakter Test $p = 0.006$) (Deng, 2020).

Insgesamt wurden 17 RCTs (mit 1111 Patienten) in ein systematisches Review eingeschlossen und Daten von 14 RCTs (mit 920 Patienten) in die Metaanalyse verwendet. Sieben Sham-kontrollierte RCTs (35 %) zeichneten sich durch ihre hohe Qualität aus, denen ein geringes Verzerrungsrisiko für alle ihre Domänen zugeschrieben wurde, und zeigten, dass echte (im Vergleich zu Schein-)Akupunktur mit einer geringeren Schmerzintensität verbunden war (mittlerer Unterschied [MD], -1,38 Punkte, 95% KI, -2,13 bis -0,64 Punkte, $I^2 = 81$ %). In 6 RCTs zur Reduzierung der Schmerzintensität (MD, -1,44 Punkte; 95% CI, -1,98 bis -0,89; $I^2 = 92$ %) und in 2 RCTs zur Reduzierung von Opioid-Dosis (MD, -30,00 mg Morphin-Äquivalent-Tagesdosis; 95% CI, -37,5 mg bis -22,5 mg). Der Evidenzgrad war aufgrund der erheblichen Heterogenität der Studien allerdings nur moderat (He, 2020).

Zwei kleinere Studien sprechen dafür, dass auch eine Elektroakupunktur die Tumorschmerzsymptomatik verbessern kann (Chen, 2020; Saraswati, 2020).

Aromatherapie

In einer nicht randomisierten Studie erhielten 60 Patienten während einer Portimplantation eine Aroma-Inhalation bestehend aus Orange, Kamille und Lavendel oder nichts. Hinsichtlich der Vitalparameter ergab sich während des Eingriffs kein Unterschied. Die Patienten in der Interventionsgruppe berichteten aber über weniger Schmerzen während der Anlage des Ports (Ilter, 2019).

Hypnose

In einer randomisierten Studie erhielten 170 Patientinnen vor einer Biopsie bei Verdacht auf Mammakarzinom eine Hypnose, Musik oder warteten einfach. Es zeigte sich durch Musik und Hypnose mit einer mittleren Effektstärke eine signifikante Reduktion von Stress ($p < 0,001$) und Angst ($p < 0,001$). Mit einer geringen Effektstärke wurden signifikant weniger Schmerzen ($p < 0,01$), Depression ($p < 0,001$) in der Hypnose und in der Musikgruppe im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. Vor der Biopsie ergaben sich im direkten Vergleich von Musik und Hypnose hinsichtlich

Schmerzes und Depression signifikante Verbesserungen durch Hypnose. Nach der Biopsie unterschieden sich die Gruppen nicht (Sanchez-Jauregui, 2019).

Massagen

Ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Wirkung von Massagen auf Nebenwirkungen der Therapie bei Mammakarzinom ergab 18 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 950 Teilnehmerinnen. Massage hat keinen Einfluss auf Schmerzen (Pan, 2014).

In einer weiteren Metaanalyse zur Massage bei Schmerzen wurden 12 Studien mit 559 Patienten zusammengefasst. 9 Studien hatten eine hohe Qualität. In ihnen verbesserte sich der Schmerz nach einer Massage im Vergleich zu keiner Therapie oder einer konventionellen Therapie (standardisierte mittlere Differenz -1,25; 95% CI -1,63 bis -0,87). Der Effekt gilt insbesondere für operationsbedingte Schmerzen (Lee, 2015).

Eine Massage mit Aromaöl hat hingegen keinen Vorteil gezeigt (Chen, 2016).

In einer randomisierten Studie erhielten 80 Patienten mit gynäkologischen Tumoren während Chemotherapie entweder eine Reflextherapie, progressive Muskelentspannung, beides oder bildeten eine Kontrollgruppe. Endpunkte waren Schmerzen, gemessen mit dem Brief Pain Inventory (BPI), Fatigue, gemessen mit dem Brief Fatigue Inventory (BFI), und Lebensqualität, gemessen mit der multidimensionalen Quality-of-Life Scale-Cancer (MQOLS-CA). In der Reflextherapie- und in der Reflextherapie plus Muskelentspannungsgruppe kam es zu einer signifikanten Verminderung von Schmerzen und Fatigue in einer Verbesserung der Lebensqualität ($p < 0,05$). In der Gruppe mit alleiniger Muskelentspannung wurden ebenfalls Schmerzen und Fatigue signifikant verbessert, bei der Lebensqualität zeigte sich jedoch keine Verbesserung (Dikmen, 2019).

In einer randomisierten Studie erhielten 72 Patienten mit Lymphomen eine Fußreflexzonenmassage über fünf aufeinanderfolgende Tage. Die Kontrollgruppe erhielt Usual Care. Untersucht wurde der Einfluss auf Fatigue, Schmerzen und Schlafqualität. Gemessen wurde mittels Multidimensional Fatigue Inventory (MFI),

einer numerischen Schmerzskala und dem Pittsburgh Sleep Quality index (PSQI). Nach der Intervention zeigte sich durch die Reflexzonenmassage eine signifikante Verbesserung bezüglich Fatigue, Schmerzen und Schlafqualität (alle $p < 0,05$) (Rambod, 2019).

Mind-Body-Therapie

Mind-Body-Therapien konzentrieren sich auf die Interaktionen zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten. Ziel solcher Therapien ist es, die Fähigkeit zur Selbsterkenntnis und Selbstwirksamkeit zu verbessern. Darüber hinaus werden Techniken gelehrt, mit denen die Bewältigung einer Krankheit, Stimmung und Lebensqualität verbessert werden können.

Es handelt sich um Gesundheits- und Fitnessinterventionen, die auf körperlicher und geistiger Ebene wirken sollen, wie u.a. Yoga oder Tai Chi.

Generell gilt, dass die meisten Studien zu Mind-Body-Therapien häufig kleine Kollektive betrachten und auch ansonsten methodische Einschränkungen haben (z.B. häufig keine adäquate Kontrollgruppe), was eine niedrige wissenschaftliche Validität der Aussagen bedeutet und eine Generalisierbarkeit bzw. Translation der Ergebnisse in die Praxis erschwert. Dennoch wurden positive Auswirkungen, inzwischen auch in systematischen Übersichtsarbeiten, für viele psychologische bzw. psychosomatische Symptome bzw. Komorbiditäten beschrieben. Unerwünschte Wirkungen von Mind-Body-Therapien sind im onkologischen Kontext bisher nicht beschrieben worden.

Ein neues systematisches Review und Metaanalyse aus 15 Studien mit insgesamt 885 Brustkrebsteilnehmerinnen wurde kürzlich publiziert. Im Vergleich zu Usual Care hatte Tai Chi einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen (SMD = 0,37, 95 % CI 0,15–0,59, $p = 0,001$) und die Subgruppenanalyse ergab, dass TC innerhalb von 12 Wochen eine positive Wirkung zeigte und über 25 Wochen anhielt (12 Wochen: SMD = 0,40, 95% CI 0,19–0,62, $p = 0,0003$; 25 Wochen: SMD = 0,38, 95% CI 0,15–0,62, $p = 0,002$). Metaanalysen der sekundären Endpunkte zeigten, dass u.a. 12 Wochen TC die Schmerzen verbesserte (SMD = 0,30, 95% CI 0,08–0,51, $p = 0,007$) Brustkrebspatientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Luo, 2020).

Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion / Mind-Body-Stress-Reduction

In einer prospektiven Studie erhielten 25 Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung eine achtsamkeitsbasierte Stressreduktion. Das Programm bestand

aus 8 Sitzungen für 2,5 Stunden einmal pro Woche, einer 4,5-stündigen Sitzung zwischen der 6. und 7. Woche und 0,5 Stunden täglichem Heimtraining. Die folgenden Achtsamkeitspraktiken wurden während des Trainings eingeschlossen: formale Sitzmeditation, Körperscan, leichtes Yoga, Laufmeditation und Aikido-Übungen. Die Teilnehmer erhielten Materialien für das Heimtraining. Ein qualifizierter MBSR-Trainer führte das Programm durch. An den Sitzungen nahmen ein klinischer Psychologe und ein in Meditation ausgebildeter Arzt zusammen mit der Palliativschwester als Moderatoren teil. Es wurden Pre-Post-Messungen von Krebschmerzen und Stimmungszustand gesammelt. Am Ende der Studie wurden halbstrukturierte, eingehende Interviews mit einer Untergruppe von 8 Teilnehmern durchgeführt und unter Verwendung des interpretativ-phänomenologischen Ansatzes analysiert.

Die MBSR-Intervention half den Teilnehmern, eine akzeptierende Haltung in Bezug auf ihre metastasierte Krebserkrankung zu entwickeln, die ihnen wiederum half, Angstzuständen und Krebschmerzen zu begegnen. MBSR verbesserte die Selbstregulierung des Stimmungszustands. Das Programm unterstützte die Teilnehmer dabei, ihre Werte und spirituellen Überzeugungen zu reflektieren und sich wieder mit ihnen zu verbinden (Poletti, 2019).

Erste Einblicke in die Wirkweise von MBSR geben MRI Untersuchungen bei Krebspatienten. Die fMRT im Ruhezustand wurde bei weiblichen Brustkrebsüberlebenden mit chronischen neuropathischen Schmerzen (CNP) vor und nach einem 8-wöchigen MBSR-Kurs (n = 13) verwendet und mit einer Wartelisten-Kontrollgruppe (n = 10) verglichen. Bei Konzentration auf das Standardmodus-Netzwerk zeigen die signifikantesten Ergebnisse eine größere posteriore cinguläre Konnektivität mit medialen präfrontalen Regionen nach der MBSR-Intervention. Darüber hinaus korrelierte diese Änderung der Konnektivität mit einer verringerten Schmerzstärke für die MBSR-Gruppe (Smith, 2020).

Ein Systematisches Review aus sechs Studien gibt einen Überblick über die bisherige Evidenz. Mindfulness-based interventions (MBIs) umfassten kontrollierte Atmung und Bauchatmung. Interventionseffekte erwiesen sich als vorteilhaft in Bezug auf Symptome wie verfahrensbedingte Schmerzen, Stress und Lebensqualität. Die Interventionen wurden allgemein gut angenommen und nützlich. Alle Studien litten an Einschränkungen aufgrund methodischer Mängel, einschließlich der fehlenden Randomisierung und kleiner Stichprobengrößen (Tomlinson, 2020).

Progressive Muskelentspannung

In einer randomisierten Studie erhielten 80 Patienten mit gynäkologischen Tumoren während Chemotherapie entweder eine Reflextherapie, progressive Muskelentspannung, beides oder bildeten eine Kontrollgruppe. Endpunkte waren Schmerzen, gemessen mit dem Brief Pain Inventory (BPI), Fatigue, gemessen mit dem Brief Fatigue Inventory (BFI), und Lebensqualität, gemessen mit der multidimensionalen Quality-of-Life Scale-Cancer (MQOLS-CA). In der Reflextherapie- und in der Reflextherapie plus Muskelentspannungsgruppe kam es zu einer signifikanten Verminderung von Schmerzen und Fatigue in einer Verbesserung der Lebensqualität ($p < 0,05$). In der Gruppe mit alleiniger Muskelentspannung wurden ebenfalls Schmerzen und Fatigue signifikant verbessert, bei der Lebensqualität zeigte sich jedoch keine Verbesserung (Dikmen, 2019).

Cannabinoide

In einem systematischen Review wurden 8 randomisierte placebokontrollierte Studien zur Behandlung von Schmerzen mit Cannabinoiden zusammengefasst. Die meisten Studien waren positiv, allerdings reichten sie nicht alle statistisch signifikante Werte der Einsatz der Cannabinoid wurde durch die Nebenwirkungen begrenzt. Zu den häufigsten gehören Einschränkungen der Kognition, Müdigkeit und Schwindel (Tateo, 2017).

In zwei doppelblind randomisierten placebokontrollierten Phase-3-Studien erhielten Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und starken Schmerzen trotz optimaler Opioidtherapie Nabiximol oder Placebo. In der ersten Studie erhielten die Patienten Nabiximol (Sativex) oder Placebo und titrierten sich selbst über eine Zeit von 2 Wochen. Anschließend erfolgte eine Therapie von 3 Wochen. In der zweiten Studie erhielten alle Patienten Nabiximol selbsttitriert über 2 Wochen. Patienten mit $\geq 15\%$ Verbesserung der Schmerzen wurden dann 1:1 randomisiert zu Nabiximol oder Placebo über 5 Wochen. Der primäre Endpunkt (Prozent Verbesserung in Studie 1 bzw. mittlere Veränderung der Schmerzen in Studie 2) wurde in keiner der beiden Studien erreicht (Fallon, 2017).

Nabiximols (Sativex((R))) (Delta9-tetrahydrocannabinol [27 mg/mL] und Cannabidiol [25 mg/mL]) wurde in einer doppelblind randomisierten Placebo-kontrollierten Phase

3 Studie bei 397 Patienten mit einem mittleren Score zwischen 4 und 8 trotz optimaler Opioidtherapie untersucht. Die Patienten führten in den ersten 2 Wochen eine Selbsttitration durch. Danach erfolgt eine Therapie über 3 Wochen. Die mittlere Verbesserung im durchschnittlichen NRS Score lag bei 10,7 % vs. 4,5 % ($p = 0,854$) in der Intention-to-treat Auswertung und bei 15,5 % vs. 6,3 % ($p = 0,0378$) in der per-Protokoll Auswertung. Nabiximol war Placebo bei 2 von 3 Lebensqualität Instrumenten in der dritten Woche und in allen 3 in der fünften Woche überlegen. In einer nachträglichen Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass nur amerikanische Männer profitierten. Eine genauere Analyse zeigte, dass diese Männer geringere Opioidmengen bei Einschluss in die Studie erhalten hatten als alle anderen Teilnehmer (Lichtman, 2018).

Eine randomisierte Doppelblindstudie untersuchte die Verträglichkeit von zwei Cannabispräparaten bei 88 Personen mit rGBM. Die beiden Präparate verwendeten unterschiedliche Verhältnisse von Cannabidiol (CBD) zu Tetrahydrocannabinol (THC); 1:1 (5,8 mg/ml:5,6 mg/ml) und 1:4 (3,8 mg/ml:15 mg/ml). Die täglichen Abenddosen wurden individuell überwacht und titriert. Beide Cannabisöle wurden gut vertragen, wobei das Verhältnis 1:1 als die geeignetere Kombination identifiziert wurde. Beim Vergleich der Gruppen mit dem Ausgangswert berichteten die Teilnehmer von einer Verbesserung des Schlafs ($p = 0,009$), einer verbesserten Energie ($p = 0,015$) und einer Zufriedenheit mit der Lebensqualität ($p = 0,006$), sowie eine Verbesserung von Schlaf ($p = 0,0001$), Schmerzen ($p = 0,046$), Übelkeit ($p = 0,017$), Angst ($p = 0,005$) und Anfallsaktivität ($p = 0,022$). Es gab keine größeren Nebenwirkungen, die dem Cannabis zuzuschreiben waren, mit den wichtigsten Nebenwirkungen, die als Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Mundtrockenheit bezeichnet wurden. (Lacey, 2020).

Randomisierte kontrollierte Studien, die die Auswirkungen von Cannabis oder Cannabinoide auf die Schmerzlinderung untersuchen wurden evaluiert. Insgesamt 25 Studien mit 2270 Patienten wurden in diese Analyse eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (THC/CBD) (oromuköser Weg), THC (oromuköser Weg) und standardisiertes getrocknetes Cannabis (mit THC; SCT; Inhalationsweg) den neuropathischen Schmerzscore verringern (SMD -0,41, 95%-KI -0,7 bis -0,1; -0,61, 95%-KI -1,2 bis -0,02 bzw. -0,77, 95%-KI -1,4 bis -0,2). Bei

nozizeptiven Schmerzen konnte nur ein standardisierter Cannabisextrakt (mit THC; SCET) auf oralem Weg den Schmerzscore senken (SMD -1,8, 95%-KI; -2,4 bis -1,2). Bei Krebschmerzen konnten THC/CBD auf oralem Weg den Schmerzscore senken (SMD -0,7, 95%-KI -1,2 bis -0,2; bzw. -2,1, 95%-KI -2,8 bis -1,4) (Rabgay, 2020).

Vitamin C

Durch Vitamin C kann der Opioidverbrauch bei chronischen Tumorschmerzen nicht gesenkt werden (Pinkerton, 2017).

Schlafstörungen

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Inhaltlich zeigte in einem systematischen Review aus 6 randomisierten klinischen Studien 5 Studien gleichwertige Effekte von Akkupunktur allein oder im Vergleich zu konventionellen Medikamenten. Eine Studie zeigte, dass Akupunktur besser als eine Hormontherapie ist. Die Metaanalyse ergibt signifikante Effekte. Zwei Studien setzen Sham-Akupunktur ein. Davon zeigte eine Studie einen Vorteil, die andere keinen (Choi, 2017).

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 58 Patientinnen mit Mammakarzinom und Einschränkungen durch Hitzewallungen erfolgte über 8 Wochen eine Elektroakupunktur oder die Gabe von Gabapentin (900 mg/d). Im Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) Score zeigte sich eine signifikant höhere Reduktion unter Elektroakupunktur (-2.6 vs. -0.8, $p = 0,044$). Im Vergleich zu den Ausgangswerten verbesserten sich unter Elektroakupunktur Schlafdauer, Schlafunterbrechungen,

Einschlafzeit, Leistungsmangel am Tag, Schlafeffizienz und -qualität. Unter Gabapentin verbesserten sich nur Schlafdauer und Schlafqualität (Garland, 2017).

Eine weitere Studie zeigte auch positive Effekte durch Akupunktur. Hier wurden 172 Patienten, die in einer Klinik eine Akupunktur bekommen hatten, nach dem Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS; 0-10 scale) vor und nach jeder Sitzung befragt. 30 % erhielten mindestens eine weitere Akupunktursitzung. Für Patienten, die mindestens eine Follow-up Behandlung erhalten hatten, zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei Schlafstörungen (Änderung im Mittel = -2.5; Standardabweichung = 4.4; $p = 0,03$) (Garcia, 2018).

Cannabinoide

Eine randomisierte Doppelblindstudie untersuchte die Verträglichkeit von zwei Cannabispräparaten bei 88 Personen mit rGBM. Die beiden Präparate verwendeten unterschiedliche Verhältnisse von Cannabidiol (CBD) zu Tetrahydrocannabinidiol (THC); 1:1 (5,8 mg/ml:5,6 mg/ml) und 1:4 (3,8 mg/ml:15 mg/ml). Die täglichen Abenddosen wurden individuell überwacht und titriert. Beide Cannabisöle wurden gut vertragen, wobei das Verhältnis 1:1 als die geeignetere Kombination identifiziert wurde. Beim Vergleich der Gruppen mit dem Ausgangswert berichteten die Teilnehmer von einer **Verbesserung des Schlafs** ($p = 0,009$), einer verbesserten Energie ($p = 0,015$) und einer Zufriedenheit mit der Lebensqualität ($p = 0,006$) (Lacey, 2020).

Cimicifuga

In einer prospektiven Beobachtungsstudie erhielten 50 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Tamoxifen Cimicifuga. Menopausenbeschwerden wurden auf der menopause rating scale (MRSII) festgehalten. Der Score verminderte sich signifikant von 17,6 auf 13,6, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Angst verbesserten sich ebenfalls, während urogenitale und muskuloskelettale Beschwerden keine Veränderung zeigten. 22 Patienten berichteten Nebenwirkungen, von denen jedoch keine mit der Studienmedikation assoziiert war (Rostock, 2011).

Massagen

In einer randomisierten Studie erhielten 72 Patienten mit Lymphomen eine Fußreflexzonenmassage über fünf aufeinanderfolgende Tage. Die Kontrollgruppe

erhielt Usual Care. Untersucht wurde der Einfluss auf Fatigue, Schmerzen und Schlafqualität. Gemessen wurde mittels Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), einer numerischen Schmerzskala und dem Pittsburgh Sleep Quality index (PSQI). Nach der Intervention zeigte sich durch die Reflexzonenmassage eine signifikante Verbesserung bezüglich Fatigue, Schmerzen und Schlafqualität (alle $p < 0,05$) (Rambod, 2019).

Melatonin

Eine randomisierte klinische Studie zielt darauf ab, die Auswirkungen von Zolpidem und Melatonin auf die Schlafqualität, Depression und Angst bei Patienten mit Darmkrebs zu vergleichen. In dieser einfach verblindeten Studie wurden 90 Patienten mit kolorektalem Karzinom, die sich einer Chemotherapie unterzogen und einen Score von 5 oder höher auf dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) erreicht hatten, nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen ($n = 45$) aufgeteilt. Eine Gruppe wurde vor dem Schlafengehen mit 10 mg Zolpidem behandelt, und die andere Gruppe erhielt 30 Tage lang 6 mg Melatonin vor dem Schlafengehen. PSQI in den Wochen 0, 4, 8, Groningen-Schlafqualitätsskala, Hamilton-Rating-Skala für Depression und Hamilton-Angst-Rating-Skala wurden durchgeführt, um die Patienten in den Wochen 0, 4 und 8 zu beurteilen. Sowohl Zolpidem als auch Melatonin hatten signifikante Auswirkungen auf die Schlafqualität in Woche 4 ($p < 0,05$). Zolpidem und Melatonin waren in Bezug auf die Schlafdauer, Latenz, Effizienz und Störung relativ ähnlich. Keines der beiden Studienmedikamente hatte einen nennenswerten Einfluss auf Angst und Depression (Shahrokhi, 2021).

Mind-Body-Therapie

Mind-Body-Therapien konzentrieren sich auf die Interaktionen zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten. Ziel solcher Therapien ist es, die Fähigkeit zur Selbsterkenntnis und Selbstwirksamkeit zu verbessern. Darüber hinaus werden Techniken gelehrt, mit denen die Bewältigung einer Krankheit, Stimmung und Lebensqualität verbessert werden können.

Es handelt sich um Gesundheits- und Fitnessinterventionen, die auf körperlicher und geistiger Ebene wirken sollen, wie u.a. Yoga oder Tai Chi.

Generell gilt, dass die meisten Studien zu Mind-Body-Therapien häufig kleine Kollektive betrachten und auch ansonsten methodische Einschränkungen haben (z.B.

häufig keine adäquate Kontrollgruppe), was eine niedrige wissenschaftliche Validität der Aussagen bedeutet und eine Generalisierbarkeit bzw. Translation der Ergebnisse in die Praxis erschwert. Dennoch wurden positive Auswirkungen, inzwischen auch in systematischen Übersichtsarbeiten, für viele psychologische bzw. psychosomatische Symptome bzw. Komorbiditäten beschrieben. Unerwünschte Wirkungen von Mind-Body-Therapien sind im onkologischen Kontext bisher nicht beschrieben worden.

Als Beispiel der Datenlage soll folgende Übersichtsarbeit kurz dargestellt werden: Ein systematisches Review mit Metaanalyse untersuchte die Effekte von körperlichem Training (Wort King, Krafttraining, aerobes Training oder Kombination) oder Mind-Body-Übungen (Yoga, Tai Chi und Qigong) in 22 Studien mit 2107 Patientinnen mit Mammakarzinom während oder nach Tumortherapie in Bezug auf Schlafstörungen. 17 Studien verwendeten den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), 6 Studien objektive Messmethoden (ActiGraph). Körperliches Training (SMD -0,32; 95% CI -0,54 bis -0,10) und Mind-Body Interventionen (SMD -0,27; 95% CI -0,44 bis -0,09) verbesserten den Schlafscore. Subgruppenanalysen zeigten keinen Unterschied zwischen den Studien mit der Intervention während bzw. nach der Tumortherapie. Bei den objektiven Messungen zeigte sich kein Einfluss (Kreutz, 2019).

Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion / Mind-Body-Stress-Reduction

Es gibt eine aktuelle systematische Untersuchung mit 14 randomisierten und kontrollierten Studien zu Mind-Body-Stress-Reduction bei Frauen mit Brustkrebs (Schell, 2019). In den meisten Studien wurden Frauen in frühen Tumorstadien eingeschlossen. 10 RCTs mit 1571 Teilnehmerinnen konnten zu einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Alle Studien haben ein hohes Risiko für Performance und Detection Bias. da eine Verbindung nicht möglich ist und nur 3 der 14 Studien hatten ein niedriges Risiko für einen Selection Bias. 8 der 10 Studien in der Metaanalyse schlossen nur Frauen mit frühem Mammakarzinom ein, die übrigen 2 waren nicht auf eine bestimmte Tumorart beschränkt. In den meisten Fällen wurden nur Frauen mit abgeschlossener Therapie eingeschlossen.

Wahrscheinlich verbessern Interventionen zu achtsamkeitsbasierter Stressreduktion etwas die Schlafqualität (SMD -0,38, 95% CI -0,79 bis 0,04; moderate-certainty evidence; 4 Studien; 475 Teilnehmerinnen). Wahrscheinlich verbessert es auch mittelfristig Depression die Schlafqualität (SMD -0,27, 95% CI -0,63 bis 0,08; moderate-certainty evidence; 4 Studien; 654 Teilnehmerinnen). Langfristige Daten

existieren nicht. Keine Studie berichtet etwas zum Überleben oder zu Nebenwirkungen (Schell, 2019).

Fernöstliche Bewegungskonzepte

In einem systematischen Review aus 2017 zeigte sich anhand von randomisierten und kontrollierten Studien, dass Qigong ebenso wie Tai Chi zu einer signifikanten Verbesserung von Schlafstörungen bei onkologischen Patienten in der Nachsorge führen kann (Wayne, 2018).

Dagegen konnte bei Männern mit Prostatakarzinom während einer definitiven Radiotherapie kein Vorteil für Qigong oder Tai Chi gegenüber leichten körperlichen Übungen gezeigt werden (McQuade, 2017).

Auch in einer aktuelleren Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus 2019, in der Patientengruppen mit verschiedenen Tumorarten aus 22 randomisierten und kontrollierten Studien eingeschlossen werden konnten, zeigte sich durch Tai Chi eine Verbesserung des Schlafs (SMD -0,37. 95%CI -0,72 bis -0,02) (Ni, 2019).

Dagegen konnte bei Männern mit Prostatakarzinom während einer definitiven Radiotherapie kein Vorteil für Tai Chi oder Qigong gegenüber leichten körperlichen Übungen gezeigt werden (McQuade, 2017).

Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Hilfiker, 2018; Cramer, 2017b). Rein methodisch ist anzumerken, dass die meisten qualitativ hochwertigen Studien, die Yoga gegen andere körperliche Aktivität resp. physiotherapeutisch begleitete Interventionen untersuchen, meist keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden. Im Vergleich zu überhaupt keiner körperlichen Aktivität oder nicht näher bezeichneter Standardversorgung ist Yoga stets signifikant besser.

Deswegen ist in einer äußerst kritischen bis kontroversen Auseinandersetzung mit diesem Thema in Erwägung zu ziehen, ob positive Effekte weniger in einer speziellen Bewegungsform, in diesem Fall Yoga, begründet liegen, sondern vielmehr generell durch körperliche Aktivität entstehen. Diese Annahme wird durch eine Übersichtsarbeit mit Metaanalyse gestärkt, die ausschließlich Vergleiche von Yoga mit anderer

körperlicher Aktivität aus randomisierten und kontrollierten Studien untersucht hat. In besagter Arbeit wurden 8 Studien mit 545 Daten von Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich langfristig kein statistisch signifikanter Vorteil für Yoga im Vergleich zu anderer körperlicher Aktivität hinsichtlich der globalen Lebensqualität oder psychischer Begleiterscheinungen, wie Angst oder depressiver Symptomatik (Cohen's d-Index 0 bis 0,05; 90%CI -0,21 bis 0,11) (El-Hashimi, 2019).

Bezüglich der Wirkung von Yoga auf Schlafstörungen wurden in einem systematischen Review mit Metaanalyse 24 Studien mit 2166 Teilnehmern zusammengefasst. 17 Studien verglichen Yoga gegen keine Therapie und zeigen Evidenz von moderater Qualität für eine kurzzeitige Verbesserung der von Schlafstörungen (pooled SMD - 0,25, 95% CI -0,40 bis -0,09; 6 Studies, 657 Teilnehmer) (Cramer, 2017b).

Danach erschienen weitere randomisierte und kontrollierte Studien, die ebenfalls einen signifikanten positiven Effekt von Yoga auf Schlafstörungen zeigen konnten:

In einer randomisierten Studie erhielten 222 Frauen mit einem Mammakarzinom eine Intervention mit Yoga oder Stretching oder erhielten die normale Versorgung. Es zeigten sich keine Unterschiede bei Schlaf oder Fatigue. Aber die Patientinnen der Stretching Gruppe hatten im Vergleich zur Yogagruppe längere Wachzeiten nach dem Einschlafen ($p = 0,0003$), ebenso im Vergleich zu Patientinnen ohne Intervention ($p = 0,0002$). Patientinnen, die mindestens 2x pro Woche Yoga übten, berichteten über besseren Schlaf nach 3 und 6 Monaten und hatten kürzere Wachzeiten im Vergleich zur Gruppe ohne Intervention (Chaoul, 2018).

In einer weiteren randomisierten Studie wurde ein standardisiertes vierwöchiges Yogaprogramm in Bezug auf Fatigue und Schlaf mit der üblichen Therapie bei 410 Patienten nach Abschluss der Tumorthherapie verglichen. Schlaf wurde mit dem Pittsburgh Sleep Quality Index gemessen. Im Vergleich zur Standardversorgung ohne extra angeleitete körperliche Aktivität konnten durch Yoga signifikante Verbesserungen hinsichtlich genereller Schlafqualität ($p < 0,01$), Tagesmüdigkeit als Folge nicht erholsamer Schlafqualität ($p < 0,01$) und auch der subjektiv empfundenen Schlafqualität ($p = 0,05$) dokumentiert werden (Lin, 2019).

Schluckauf

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Trockenheit der Vaginalschleimhaut

Probiotika

In einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studie erhielten Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie oral probiotische Lactobacillus Stämme. Die vaginale Flora verbesserte sich bei 7/11 (63 %) Frauen im Vergleich zu 4/11 (36 %) Frauen in der Kontrollgruppe (Marschalek, 2017).

Vitamin D

In einer verblindeten randomisierten und kontrollierten Studie erhielten Frauen mit einer Atrophie der Vaginalschleimhaut unter Tamoxifen vaginale Suppositorien mit Vitamin E, Vitamin D oder Placebo jede Nacht über 8 Wochen. Die Schleimhaut wurde mittels Vaginal Maturation Index (VMI) und pH-Messung beurteilt. Die subjektiven Symptome wurden mittels Selbstassessment gemessen. In beiden Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung im VMI ($p < 0,001$) und im pH-Wert ($p < 0,001$) sowie in den subjektiven Symptomen ($p < 0,001$) (Keshavarzi, 2019).

Vitamin E

In einer verblindeten randomisierten und kontrollierten Studie erhielten Frauen mit einer Atrophie der Vaginalschleimhaut unter Tamoxifen vaginale Suppositorien mit

Vitamin E, Vitamin D oder Placebo jede Nacht über 8 Wochen. Die Schleimhaut wurde mittels Vaginal Maturation Index (VMI) und pH-Messung beurteilt. Die subjektiven Symptome wurden mittels Selbstassessment gemessen. In beiden Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung im VMI ($p < 0,001$) und im pH-Wert ($p < 0,001$) sowie in den subjektiven Symptomen ($p < 0,001$) (Keshavarzi, 2019).

Übelkeit und Erbrechen

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Inhaltlich gibt es Hinweise, dass Übelkeit durch Akupunktur verbessert wird. So fasst ein Cochrane-Review die Ergebnisse von elf Studien so zusammen, dass es zu einer Reduktion von akutem Erbrechen, nicht jedoch zu einer Verminderung von akuter oder verzögerter Übelkeit im Vergleich kommt. Akupressur vermindert akute Übelkeit, nicht akutes Erbrechen oder verzögertes Erbrechen. Elektrostimulation zeigt keine Effekte (Ezzo, 2006). Die Studie wurde später zurückgezogen (Ezzo, 2014).

In einem weiteren systematischen Review wurde der Einfluss einer Akupunkturstimulation auf die therapieassoziierten Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht. Insgesamt wurden 26 Arbeiten (18 englische und 8 chinesische), gefunden. 3 dieser Studien zeigten, dass eine Akupunkturstimulation am Punkt P6 günstige Wirkungen auf Übelkeit und Erbrechen hat. Bezüglich anderer Nebenwirkungen ergab sich nur geringe Evidenz (Chao, 2009).

Ein anderes systematisches Review und Metaanalyse fassten 5 Studien zur Moxibustion im Vergleich zur konventionellen Therapie zusammen. 4 RCT's zeigten keinen Vorteil für die Moxibustion im Vergleich zu einer Chemotherapie. 2 RCT's untersuchten die Nebenwirkungen der Chemotherapie und zeigten günstige

Einwirkungen der Moxibustion. Die Metaanalyse ergab signifikant weniger Übelkeit und Erbrechen während der Chemotherapie durch Moxibustion (Lee, 2010).

Danach wurde eine Reihe weiterer kontrollierter Studien publiziert:

- Kein Effekt auf die Übelkeit bei abdomineller Bestrahlung (Enblom, 2012)
- Kein Unterschied zwischen Akupunktur und Sham-Akupunktur bei Radiatio des Abdomens oder Beckens (Enblom, 2011).
- Kein Unterschied zwischen Verum-Akupunktur/-pressur und Sham Akupunktur/-pressur bei Bestrahlung oder Chemotherapie (Enblom, 2017; Shen, 2017).
- Signifikant weniger Übelkeit durch Verum-Akupunktur in einer kleinen Studie mit 68 Patienten bei Radiochemotherapie (Widgren, 2017).
- Signifikante weniger Übelkeit durch Akupunktur in einer Studie mit 172 Patienten (Garcia, 2018).
- Während in den meisten Studien der Punkt P6 verwendet wird, zeigte eine kleine Studie auch eine Wirkung bei einer Ohrakupressur (Eghbali, 2016).

Zwei Studien mit Akupressur zeigte sowohl in einer pädiatrischen Studienpopulation als auch bei Palliativpatienten keinen signifikanten Effekt auf Übelkeit und Erbrechen (Lown, 2020; Perkins, 2020).

Cannabinoide

Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2015 fand 23 RCT's, aus den Jahren 1975 bis 1991, d.h. keine Studie mit einem Vergleich zu modernen Antiemetika wie Setronen. Die meisten Studien hatten einen Vergleich zu Prochlorperazin, wenige zu MCP oder Domperidon. Die Patienten bevorzugten Cannabinoide. Nebenwirkungen waren Schwindel, Dysphorie, Euphorie, Sedierung, "Feeling high" (Smith, 2015).

In einem systematischen Review, das auch Studien mit modernen Medikamenten einschloss, konnte gezeigt werden, dass orale Cannabinoide bei der Behandlung der Antiemese bei Krebspatienten vergleichbar sind mit konventionellen Antiemetika.

Orales THC hat eine hohe Variabilität der Pharmakokinetik, was durch neuere Zubereitungen stellenweise ausgeglichen werden kann. Orales THC flutet langsamer an als intravenöses oder gerauchtes THC und hat eine geringere Bioverfügbarkeit.

Orale Cannabinoide haben mehr Nebenwirkungen als konventionelle Antiemetika (insbesondere Schwindelgefühl, niedriger Blutdruck, Dysphorie oder Depression) (Badowski, 2017).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie wurde ein orales THC:CBD (Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol)-Cannabisextrakt zur Vorbeugung von refraktärer Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) evaluiert. Es wurden Patienten eingeschlossen, die trotz leitliniengerechter antiemetischer Prophylaxe während einer mäßig bis hoch emetogenen intravenösen Chemotherapie eine CINV erlitten. Die Studienbehandlung bestand aus einem Zyklus von 1-4 selbsttitrierten Kapseln mit oralem THC 2,5 mg/CBD 2,5 mg (TN-TC11M) dreimal täglich von Tag -1 bis 5. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit vollständigem Ansprechen während 0-120 Stunden nach der Chemotherapie. Das komplette Ansprechen wurde mit THC:CBD von 14 % auf 25 % verbessert (relatives Risiko 1,77, 90 % Konfidenzintervall 1,12-2,79, $p = 0,041$). Bei Einunddreißig Prozent traten mittelschwere oder schwere Cannabinoidbedingte Nebenwirkungen wie Sedierung, Schwindel oder Orientierungslosigkeit auf, aber 83 % der Teilnehmer bevorzugten Cannabis gegenüber Placebo (Grimison, 2020).

Eine weitere systematische Überprüfung und Metaanalyse der Wirksamkeit und Sicherheit oraler Cannabinoide im Vergleich zu anderen Behandlungen im Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen wurde kürzlich publiziert. Im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung sowohl gegen Übelkeit als auch gegen Erbrechen war orales Cannabinoid wirksamer als Placebo oder andere untersuchte antiemetische Behandlungen. Bei der Kontrolle des Erbrechens und Übelkeit war orales Cannabinoid genauso wirksam wie andere. Ein größerer Prozentsatz der Patienten, denen bei CINV orales Cannabinoid verabreicht wurde, litt unter Dysphorie, Euphorie und Sedierung (Chow, 2020).

Ingwer

Während die Gesamtdatenlage zu Ingwer als Unterstützung bei Übelkeit und Erbrechen aufgrund von Chemotherapie vor einigen Jahren zwar als vielversprechend angesehen wurde, aber noch nicht als belastbar belegt galt (Marx, 2013), so sind inzwischen mehr randomisierte Daten verfügbar und aktuelle Übersichtsarbeiten kommen zu einem belastbaren positiven Ergebnis:

So untersuchte ein aktuelles systematisches Review aus 9 randomisierten kontrollierten Studien die Wirkung von Ingwer auf Übelkeit und Erbrechen wegen einer Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs. Betrachtet wurde in 2 Studien der Endpunkt Häufigkeit von Übelkeit, in 5 Studien der Endpunkt Häufigkeit von Erbrechen, in 7 Studien der Endpunkt Schwere der Übelkeit, in 3 Studien die Schwere des Erbrechens und 1 Studie untersucht die Wirksamkeit in Bezug auf die Nahrungsaufnahme.

Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Ingwer in der Lage ist, Übelkeit während einer Chemotherapie signifikant zu reduzieren.

Da der überwiegende Teil der Daten bei Patientinnen mit Brustkrebs erhoben wurde und die Kollektive wiederum heterogen sind, werden von den Autoren mehr Studien mit hoher Qualität gefordert, um die klinische Effektivität weiter zu festigen und um insbesondere die Übertragbarkeit auf andere Tumorarten belegen zu können (Saneei Totmaj, 2019).

In einer Metaanalyse einer anderen Arbeitsgruppe konnte zusätzlich eine signifikante Reduktion von akuter Übelkeit und akutem Erbrechen errechnet werden (OR 0,60, 95% CI 0,42 bis 0,86, $p = 0,006$) (Chang, 2019b).

Hinsichtlich der Dosierung scheint eine Dosis von 1g Ingwer pro Tag alle Rezeptoren zu sättigen, so dass durch höhere Dosierungen die Wirksamkeit nicht zusätzlich gesteigert werden kann (Saneei Totmaj, 2019). Unklar ist die Beobachtung in einer Studie, dass es bei der Kombination von Ingwer und Aprepitant keine positiven Effekte gibt und es sogar zu mehr Übelkeit kommen kann (Zick, 2009).

Yoga

Yoga hat keinen Einfluss auf Übelkeit oder Erbrechen (Anestin, 2017).

Xerostomie

Ein systematisches Review zur Behandlung der Xerostomie im Allgemeinen fand Hinweise auf eine Wirksamkeit für Akupunktur, Pilocarpin und Kaugummi (Hanchanale, 2015).

Akupunktur

Auch wenn Akupunktur generell eine inzwischen gut untersuchte Methode ist, bleibt die Aussagekraft zur Wirksamkeit von Akupunktur in der Zusammenschau der

verfügbaren Daten vor allem wegen der methodischen Qualität der Studien und einer in der Regel nicht unerheblichen Bias Wahrscheinlichkeit eingeschränkt.

Dies wird insbesondere deutlich, wenn eine indikationsübergreifende Interpretation zu möglichen Wirkmechanismen erfolgt.

Es kann nicht abschließend und zweifelsfrei belegt werden, ob Akupunktur einen eigenständigen Effekt hat oder über einen Placebo-Effekt in Kombination mit Kontextfaktoren Wirkung zeigt. Die Interpretation und Übertragung von Studienergebnissen sollten also stets mit Vorsicht erfolgen.

Inhaltlich gibt es eine Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Xerostomie (O'Sullivan, 2010). Hierbei wurden drei Arbeiten zusammengefasst. Alle drei Artikel berichteten über eine signifikante Reduktion der Xerostomie (O'Sullivan, 2010).

In einer danach veröffentlichten randomisierten Studie wurden Sitzungen mit oraler Mundpflege mit Akupunktur bei Patienten mit chronischer Xerostomie nach Kopf-Hals-Tumoren verglichen. 145 Patienten, bei denen die Xerostomie mehr als 18 Monate nach Radiatio anhielt, wurden rekrutiert. In einem randomisierten Cross-over-Design erhielten die Patienten entweder 2 Sitzungen mit Anleitungen zur Mundpflege oder 8 standardisierte Akupunktursitzungen. Primärer Endpunkt waren Patientenberichte über Mundtrockenheit, sekundäre Endpunkte objektive Speichelmessungen. In der Akupunkturgruppe kam es zu signifikant weniger Berichten über trockenen Mund ($p = 0,031$). Bei den Speichelflussmessungen ergab sich kein Unterschied (Simcock, 2013).

Eine weitere Studie verglich Akupunktur mit Pilocarpinspülungen und fand keinen signifikanten Unterschied (Wyatt, 2016).

Eine andere Studie zur Elektroakupunktur fand für die Elektroakupunktur Ergebnisse, die vergleichbar zur Standardtherapie mit Pilocarpin waren (Wong, 2015).

N-Acetylcystein

In einer doppelblind placebokontrollierten randomisierten Studie erhielten 32 erwachsene Patienten während Radio Chemotherapie 10% N-Acetylcystein (2500 mg täglich) oder Placebo als Mundspülung Lösung 5mal täglich während einer Strahlentherapie und der nachfolgenden 2 Wochen. Der primäre Endpunkt war die

Viskosität des Speichels, erfasst mit dem Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia Fragebogen. Sekundäre Endpunkte waren die Verbesserung der Xerostomie mittels gleichen Fragebogens und mit dem EORTC Head and Neck-35 Fragebogen.

Unter N-Acetylcystein verbesserten sich die Viskosität des Schleims und die Xerostomie signifikant (Sio, 2019).

Probiotika

Xerostomie beeinträchtigt die Mundgesundheit vieler Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren, die sich einer Strahlentherapie unterziehen. In dieser Pilotstudie wurde an sieben Patienten eine vierwöchige Intervention mit oralen probiotischen Lutschtabletten mit *Streptococcus salivarius* M18 getestet. Veränderungen der Mundgesundheit und der Zusammensetzung der bakteriellen Plaque- und Speichelgemeinschaften nach der Intervention wurden mit sechs Patienten in einer Placebogruppe verglichen. Nach der Interventionsphase wurde in beiden Gruppen eine Verbesserung des Parodontalscreenings und der Plaque-Index-Scores beobachtet (Vesty, 2020).

Nebenwirkungen allgemein

Akupunktur

Es wurde ein systematisches Review und Metaanalyse aus 19 RCTs mit Brustkrebspatientinnen durchgeführt. Von den Studien untersuchten 8 klimakterische Symptome, 4 untersuchten Schmerzen, 2 untersuchten Lymphödeme, 2 untersuchten Übelkeit und Erbrechen und 3 untersuchten verschiedene Symptome aufgrund von Krebsbehandlungen. Die meisten Studien berichteten, dass Akupunktur verschiedene Symptome der Brustkrebsbehandlung lindern kann. Es gibt jedoch keine konklusive Evidenz dafür, dass Akupunktur die Nebenwirkungen einer Chemotherapie lindern kann (Jang, 2020b).

Enzyme

In einer randomisierten und kontrollierten Studie erhielten 60 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadien IIa, IIb oder IIIb) im Rahmen ihrer Radiatio ein Präparat (Wobe-Mugos E), das die Enzyme Papain, Trypsin und Chymotrypsin

enthielt. Weitere 60 Patientinnen erhielten keine weitere Medikation und bildeten die Kontrollgruppe.

In der Enzymgruppe zeigten sich signifikant weniger Hautreaktionen (Mittelwert Enzyme 0,97 vs. Kontrolle 1,68; $p < 0,001$), weniger urogenitale Reaktion (Mittelwert Enzyme 0,93 vs. Kontrolle 1,38; $p < 0,001$). Vaginale oder gastrointestinale Symptome zeigten keine signifikanten Unterschiede (Dale, 2001).

Nigella sativa L.

In einer einfach verblindeten Studie erhielten 60 Patienten entweder 5 Tropfen Schwarzkümmelöl auf die Austrittsstelle eines venösen Katheters alle 12 Stunden vom 1.-3 Tage der Chemotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt keine Intervention. Nach 60 und 72 Stunden zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz und Stärke der Phlebitis (Inzidenz: 60 Stunden (N ja/nein): Intervention: 9/21, Kontrolle: 17/13 ($p = 0.037$), 72 Stunden (N ja/nein): Intervention: 7/23, Kontrolle: 20/10 ($p = 0.001$); Stärke: 60 Stunden (Stunde/Mittelwert): Intervention: 0/40, Kontrolle: 0/97 ($p = 0/016$), 72 Stunden (Mittelwert): Intervention: 0/30, Kontrolle: 1/33 ($p = 0/0001$)) (Behnamfar, 2019).

Omega-3-Fettsäuren

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 53 Frauen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie (Adriamycin/Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel+/-Trastuzumab) und 2,4 g/day Omega-3 Fettsäuren (EPA 1,6 g und DHA 0,8 g) oder Plazebo. Adverse Effects wurden gemäß CTCAE, Version 4.03) und der Subjective Global Scale of the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) gemessen, Körperzusammensetzung und metabolische sowie Herzkreislaufparameter wurden bestimmt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den meisten Nebenwirkungen. Eine Verbesserung zeigte sich in der Edmonton Scale nur bei Xerostomie ($p = 0,032$) (de la Rosa Oliva, 2019).

In einer einarmigen Phase II Studie zur palliativen Chemotherapie bei 20 Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus (Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabine; EOX) wurden wöchentliche Infusionen mit einer Omega-3-fettsäurehaltige Infusionslösung gegeben. Es erfolgte ein Vergleich zu einer historischen Kontrolle von 37 Patienten

unter der gleichen Chemotherapie. Toxizität wurde nach CTCAE v4.03 und das radiologische Ansprechen nach RECIST v1.1 bestimmt und IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alpha und VEGF gemessen. Im radiologischen Ansprechen zeigte sich eine signifikante Verbesserung (EOX plus omega-3 73 % vs. EOX allein 39 %, $p = 0,03$), Stable Disease (21 % vs. 39 %, $p = 0,24$), Progressive Disease (37 % vs. 18 %, $p = 0,34$). Grad 3 oder 4 Toxizität war seltener (Thromboembolien und gastrointestinale Nebenwirkungen). IL-2 ($p = 0.009$), TNF-alpha ($p < 0.0001$) und VEGF ($p = 0.002$) sanken nach jeder Infusion signifikant ab (Eltweri, 2019).

Zink

Um den Stellenwert von Zink als Behandlung von strahleninduzierten Dysgeusie (RID) bei Kopf-Hals-Tumorpatienten zu beurteilen, wurde eine systematische Literaturrecherche und eine Metaanalyse durchgeführt. Es wurden 3 Studien in die Metaanalyse aufgenommen. Die Metaanalyse zeigte, dass Zink im Vergleich zu Placebo die Inzidenz von RID verringert (Risikoverhältnis 0,72; 95 %-Konfidenzintervall 0,67–0,92), aber die Geschmackswahrnehmung nach Strahlentherapie nicht schneller verbessert (Risikoverhältnis 2,58; 95 % Konfidenzintervall 0,97–6,88). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine zinkbasierte Therapie die Inzidenz von RID reduziert, aber nur einen minimalen Effekt auf eine manifeste RID hat (Chi, 2020).

Literatur

1. Bae K, Yoo HS, Lamoury G, Boyle F, Rosenthal DS, Oh B. Acupuncture for Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther.* 2015; 14(6): 496-502. doi:10.1177/1534735415596573
2. Carlos Lopes-Júnior L, Cruz LAPd, Leopoldo VC, Campos FRd, Almeida AMd, Silveira RCdCP. Effectiveness of Traditional Chinese Acupuncture versus Sham Acupuncture: a Systematic Review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem.* 2016; 24.
3. Chao L-F, Zhang AL, Liu H-E, Cheng M-H, Lam H-B, Lo SK. The efficacy of acupoint stimulation for the management of therapy-related adverse events in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2009; 118(2): 255.

4. Chen L, Lin CC, Huang TW, Kuan YC, Huang YH, Chen HC et al. Effect of acupuncture on aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast*. 2017; 33: 132-138. doi:10.1016/j.breast.2017.03.015
5. Chien T-J, Liu C-Y, Chang Y-F, Fang C-J, Hsu C-H. Acupuncture for treating aromatase inhibitor-related arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2015; 21(5): 251-260.
6. Chien TJ, Hsu CH, Liu CY, Fang CJ. Effect of acupuncture on hot flush and menopause symptoms in breast cancer- A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0180918. doi:10.1371/journal.pone.0180918
7. Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017; 26(2). doi:10.1111/ecc.12457
8. Chiu HY, Shyu YK, Chang PC, Tsai PS. Effects of Acupuncture on Menopause-Related Symptoms in Breast Cancer Survivors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Nurs*. 2016; 39(3): 228-237. doi:10.1097/ncc.0000000000000278
9. Choi T-Y, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for cancer patients suffering from hiccups: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2012a; 20(6): 447-455.
10. Choi TY, Kim JI, Lim HJ, Lee MS. Acupuncture for Managing Cancer-Related Insomnia: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Integr Cancer Ther*. 2017; 16(2): 135-146. doi:10.1177/1534735416664172
11. Choi TY, Lee MS, Kim TH, Zaslowski C, Ernst E. Acupuncture for the treatment of cancer pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Support Care Cancer*. 2012b; 20(6): 1147-1158. doi:10.1007/s00520-012-1432-9
12. Ernst E, Lee MS. Acupuncture for palliative and supportive cancer care: a systematic review of systematic reviews. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 40(1): e3-e5.
13. Franconi G, Manni L, Schröder S, Marchetti P, Robinson N. A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral

- neuropathy. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013; 2013.
14. Garcia MK, Graham-Getty L, Haddad R, Li Y, McQuade J, Lee RT et al. Systematic review of acupuncture to control hot flashes in cancer patients. *Cancer*. 2015; 121(22): 3948-3958. doi:10.1002/cncr.29630
 15. Hu C, Zhang H, Wu W, Yu W, Li Y, Bai J et al. Acupuncture for Pain Management in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016: 1720239. doi:10.1155/2016/1720239
 16. Kim T-H, Kang JW, Lee TH. Therapeutic options for aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors: a systematic review of systematic reviews, evidence mapping, and network meta-analysis. *Maturitas*. 2018; 118: 29-37.
 17. Lee MS, Choi T-Y, Park J-E, Lee S-S, Ernst E. Moxibustion for cancer care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2010; 10(1): 130.
 18. Lui LY, Kuen Chan M, FHKCR F. (2014). *Effects of acupuncture and acupressure on cancer-related fatigue: a systematic review*. Paper presented at the Oncol Nurs Forum.
 19. O'Sullivan EM, Higginson IJ. Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupunct Med*. 2010; 28(4): 191-199. doi:10.1136/aim.2010.002733
 20. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1): Cd007753. doi:10.1002/14651858.CD007753.pub2
 21. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (10).
 22. Peng H, Peng H-D, Xu L, Lao L-X. Efficacy of acupuncture in treatment of cancer pain: a systematic review. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine*. 2010; 8(6): 501-509.
 23. Posadzki P, Moon TW, Choi TY, Park TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for cancer-related fatigue: a systematic review of randomized clinical trials. *Support Care Cancer*. 2013; 21(7): 2067-2073. doi:10.1007/s00520-013-1765-z

24. Salehi A, Marzban M, Zadeh AR. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: an updated meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2016; 24(12): 4895-4899.
25. Wang X-P, Zhang D-J, Wei X-D, Wang J-P, Zhang D-Z. Acupuncture for the relief of hot flashes in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2018; 14(10): 600.
26. Wu X, Chung VC, Hui EP, Ziea ET, Ng BF, Ho RS et al. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews. *Sci Rep*. 2015; 5: 16776. doi:10.1038/srep16776
27. Zeng Y, Luo T, Finnegan-John J, Cheng AS. Meta-analysis of randomized controlled trials of acupuncture for cancer-related fatigue. *Integrative Cancer Therapies*. 2014; 13(3): 193-200.
28. Garcia MK, Cohen L, Spano M, Spelman A, Hashmi Y, Chaoul A et al. Inpatient acupuncture at a major cancer center. *Integrative Cancer Therapies*. 2018; 17(1): 148-152.
29. Lacey J, Schloss JM, Sinclair J, Steel A, Sughrue M, Teo C et al. A phase II double-blind, randomized clinical trial assessing the tolerability of two different ratios of cannabis in patients with glioblastoma multiforme (GBM). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15). doi:http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.2530
30. Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints—a prospective observational study. *Gynecological endocrinology*. 2011; 27(10): 844-848.
31. Sanchez-Jauregui T, Tellez A, Juarez-Garcia D, Garcia CH, Garcia FE. Clinical Hypnosis and Music In Breast Biopsy:A Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Hypn*. 2019; 61(3): 244-257. doi:10.1080/00029157.2018.1489776
32. Pan YQ, Yang KH, Wang YL, Zhang LP, Liang HQ. Massage interventions and treatment-related side effects of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology*. 2014; 19(5): 829-841.
33. Noh GO, Park KS. Effects of aroma self-foot reflexology on peripheral neuropathy, peripheral skin temperature, anxiety, and depression in gynaecologic cancer patients undergoing chemotherapy: A randomised

- controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2019; 42: 82-89. doi:10.1016/j.ejon.2019.08.007
34. Shahrokhi M, Ghaeli P, Arya P, Shakiba A, Noormandi A, Soleimani M et al. Comparing the effects of melatonin and zolpidem on sleep quality, depression, and anxiety in patients with colorectal cancer under going chemotherapy. *Basic and Clinical Neuroscience.* 2021; 12(1): 105-114. doi:<http://dx.doi.org/10.32598/bcn.12.1.1650.2>
35. <https://www.nccih.nih.gov/grants/mind-and-body-research-information-for-researchers>.
36. Luo X-C, Liu J, Fu J, Yin H-Y, Shen L, Liu M-L et al. Effect of Tai Chi Chuan in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology.* 2020; 10: 607. doi:<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00607>
37. Zimmermann FF, Burrell B, Jordan J. The acceptability and potential benefits of mindfulness-based interventions in improving psychological well-being for adults with advanced cancer: a systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2018; 30: 68-78.
38. Schell LK, Monsef I, Wockel A, Skoetz N. Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3: Cd011518. doi:10.1002/14651858.CD011518.pub2
39. Matis J, Svetlak M, Slezackova A, Svoboda M, Sumec R. Mindfulness-Based Programs for Patients with Cancer via eHealth and Mobile Health: Systematic Review and Synthesis of Quantitative Research. *Journal of Medical Internet Research.* 2020; 22(11): e20709. doi:<http://dx.doi.org/10.2196/20709>
40. Xunlin NG, Lau Y, Klainin-Yobas P. The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2020; 28(4): 1563-1578. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05219-9>
41. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017a; (1).
42. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, Balfe LN, Knols RH, Verra ML et al. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an

- indirect-comparisons meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018; 52(10): 651-658.
43. El-Hashimi D, Gorey KM. Yoga-Specific Enhancement of Quality of Life Among Women With Breast Cancer: Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Evid Based Integr Med*. 2019; 24: 2515690x19828325. doi:10.1177/2515690x19828325
 44. Lundt A, Jentschke E. Long-Term Changes of Symptoms of Anxiety, Depression, and Fatigue in Cancer Patients 6 Months After the End of Yoga Therapy. *Integr Cancer Ther*. 2019; 18: 1534735418822096. doi:10.1177/1534735418822096
 45. Wang YH, Yao N, Wei KK, Jiang L, Hanif S, Wang ZX et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(11): 1246-1253. doi:10.1038/ejcn.2016.102
 46. Cowan CC, Hutchison C, Cole T, Barry SJ, Paul J, Reed NS et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial to determine the effect of cranberry juice on decreasing the incidence of urinary symptoms and urinary tract infections in patients undergoing radiotherapy for cancer of the bladder or cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012; 24(2): e31-38. doi:10.1016/j.clon.2011.05.009
 47. Efverman A. Treatment expectations seem to affect bowel health when using acupuncture during radiotherapy for cancer: Secondary outcomes from a clinical randomized sham-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020; 52: 102404. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102404>
 48. Martin T, Uhder K, Kurek R, Roeddiger S, Schneider L, Vogt H-G et al. Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial. *Radiotherapy and oncology*. 2002; 65(1): 17-22.
 49. Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mlakar Mastnak D, Mozina B et al. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr*. 2011; 30(5): 567-570. doi:10.1016/j.clnu.2011.06.003
 50. Vidal-Casariiego A, Calleja-Fernandez A, Cano-Rodriguez I, Cordido F, Ballesteros-Pomar MD. Effects of oral glutamine during abdominal radiotherapy

- on chronic radiation enteritis: a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2015; 31(1): 200-204. doi:10.1016/j.nut.2014.08.003
51. Hassan H, Rompola M, Glaser A, Kinsey SE, Phillips R. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2018; 26(8): 2503-2509.
 52. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (1).
 53. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy-or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (8).
 54. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Glatzel M, Reichl B, Kisters K et al. Multicenter, Phase III Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology: Follow-Up Analysis of the Survival Data 6 Years After Cessation of Randomization. *Integrative Cancer Therapies*. 2014; 13(6): 463-467. doi:10.1177/1534735414541963
 55. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Sorka R, Baaske D, Reichl B et al. Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2010; 78(3): 828-835. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.013>
 56. Grover S, Dougan M, Tyan K, Giobbie-Hurder A, Blum SM, Ishizuka J et al. Vitamin D intake is associated with decreased risk of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Cancer*. 2020; 126(16): 3758-3767. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/cncr.32966>
 57. Langbein T, Dathe W, Deuerling A, Baum RP. Efficacy of Detoxsan((R)) powder on diarrhea caused by gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(17): 2133-2143. doi:10.3748/wjg.v25.i17.2133
 58. Bao T, Cai L, Snyder C, Betts K, Tarpinian K, Gould J et al. Patient-reported outcomes in women with breast cancer enrolled in a dual-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the effect of acupuncture in reducing

- aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *Cancer*. 2014; 120(3): 381-389. doi:10.1002/cncr.28352
59. Coutino-Escamilla L, Pina-Pozas M, Tobias Garces A, Gamboa-Loira B, Lopez-Carrillo L. Non-pharmacological therapies for depressive symptoms in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast*. 2019; 44: 135-143. doi:10.1016/j.breast.2019.01.006
 60. Milbury K, Durrani S, Li Y, Liao Z, Cohen L, Bruera E. REsults of a pilot randomized controlled trial a couple-based meditation intervention for patients with metastatic lung cancer and their partners. *Psychosomatic Medicine*. 2020; 82(6): A224. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000835>
 61. Wayne PM, Lee MS, Novakowski J, Osypiuk K, Ligibel J, Carlson LE et al. Tai Chi and Qigong for cancer-related symptoms and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2018; 12(2): 256-267. doi:10.1007/s11764-017-0665-5
 62. Liu L, Tan H, Yu S, Yin H, Baxter GD. The effectiveness of tai chi in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 38: 101078. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101078>
 63. Ford CG, Vowles KE, Smith BW, Kinney AY. Mindfulness and Meditative Movement Interventions for Men Living With Cancer: A Meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2020; 54(5): 360-373. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/abm/kaz053>
 64. Jang A, Brown C, Lamoury G, Morgia M, Boyle F, Marr I et al. The Effects of Acupuncture on Cancer-Related Fatigue: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Integrative Cancer Therapies*. 2020a; 19: 1534735420949679. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/1534735420949679>
 65. Bach HV, Kim J, Myung SK, Cho YA. Efficacy of Ginseng Supplements on Fatigue and Physical Performance: a Meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2016; 31(12): 1879-1886. doi:10.3346/jkms.2016.31.12.1879
 66. Yennu S, Tannir NM, Williams JL, Hess KR, Frisbee-Hume S, House HL et al. Effects of high-dose Asian ginseng (*Panax ginseng*) to improve cancer-related fatigue: Results of a double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(26_suppl): 209-209. doi:10.1200/jco.2016.34.26_suppl.209

67. Lee N, Lee SH, Yoo HR, Yoo HS. Anti-Fatigue Effects of Enzyme-Modified Ginseng Extract: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Altern Complement Med.* 2016; 22(11): 859-864. doi:10.1089/acm.2016.0057
68. Kim HS, Kim MK, Lee M, Kwon BS, Suh DH, Song YS. Effect of Red Ginseng on Genotoxicity and Health-Related Quality of Life after Adjuvant Chemotherapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2017; 9(7). doi:10.3390/nu9070772
69. Yennurajalingam S, Tannir NM, Williams JL, Lu Z, Hess KR, Frisbee-Hume S et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Panax ginseng for cancer-related fatigue in patients with advanced cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2017; 15(9): 1111-1120.
70. Guglielmo M, Di Pede P, Alfieri S, Bergamini C, Platini F, Ripamonti CI et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, phase II study to evaluate the efficacy of ginseng in reducing fatigue in patients treated for head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(10): 2479-2487. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00432-020-03300-z>
71. Kim JW, Han SW, Cho JY, Chung I-J, Kim JG, Lee KH et al. Korean red ginseng for cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with chemotherapy: A randomised phase III trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2020; 130: 51-62. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.018>
72. Sadeghian M, Rahmani S, Zendejdel M, Hosseini SA, Zare Javid A. Ginseng and Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrition and cancer.* 2020: 1-12. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1795691>
73. Ramasamy V, Binti Mat Lazim N, Abdullah B, Singh A. Effects of Tualang Honey on Cancer Related Fatigue: A Multicenter Open-label Trial of H&N Cancer Patients. *Gulf J Oncolog.* 2019; 1(30): 43-51.
74. Marx W, Teleni L, Opie RS, Kelly J, Marshall S, Itsiopoulos C et al. Efficacy and effectiveness of carnitine supplementation for cancer-related fatigue: A systematic literature review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9(11): 1224.
75. Shindo T, Kobayashi K, Tanaka T, Masumori N. Can levocarnitine supplementation improve fatigue caused by sunitinib as a treatment for renal cell carcinoma? A single-center prospective pilot study. *Support Care Cancer.* 2019; 27(4): 1491-1496. doi:10.1007/s00520-018-4521-6

76. Bрами C, Bao T, Deng G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 98: 325-334. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.014
77. Sedighi Pashaki A, Mohammadian K, Afshar S, Gholami MH, Moradi A, Javadinia SA et al. A Randomized, Controlled, Parallel-Group, Trial on the Effects of Melatonin on Fatigue Associated with Breast Cancer and Its Adjuvant Treatments. *Integrative Cancer Therapies*. 2021; 20: 1534735420988343. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/1534735420988343>
78. Dikmen HA, Terzioglu F. Effects of Reflexology and Progressive Muscle Relaxation on Pain, Fatigue, and Quality of Life during Chemotherapy in Gynecologic Cancer Patients. *Pain Manag Nurs*. 2019; 20(1): 47-53. doi:10.1016/j.pmn.2018.03.001
79. Rambod M, Pasyar N, Shamsadini M. The effect of foot reflexology on fatigue, pain, and sleep quality in lymphoma patients: A clinical trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2019; 43: 101678. doi:10.1016/j.ejon.2019.101678
80. Nourmohammadi H, Motaghi M, Borji M, Tarjoman A, Soltany B. The Effects of Reflexology on Fatigue Severity of Patients with Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(2): 391-394. doi:10.31557/apjcp.2019.20.2.391
81. Wu C, Zheng Y, Duan Y, Lai X, Cui S, Xu N et al. Nonpharmacological Interventions for Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2019; 16(2): 102-110. doi:10.1111/wvn.12352
82. Castanhel FD, Liberali R. Mindfulness-Based Stress Reduction on breast cancer symptoms: systematic review and meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018; 16(4).
83. Buyukbayram Z, Citlik Saritas S. The effect of Reiki and guided imagery intervention on pain and fatigue in oncology patients: A non-randomized controlled study. *Explore (New York, N.Y.)*. 2021; 17(1): 22-26. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.explore.2020.07.009>
84. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, Kummel S, Dobos G. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors-A randomized controlled trial. *Cancer*. 2015; 121(13): 2175-2184. doi:10.1002/cncr.29330

85. Ni X, Chan RJ, Yates P, Hu W, Huang X, Lou Y. The effects of Tai Chi on quality of life of cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2019; 27(10): 3701-3716. doi:10.1007/s00520-019-04911-0
86. Lopez G, Narayanan S, Christie A, Powers-James C, Liu W, Garcia MK et al. Effects of Center-Based Delivery of Tai Chi and Qi Gong Group Classes on Self-Reported Symptoms in Cancer Patients and Caregivers. *Integrative Cancer Therapies*. 2020a; 19: 1534735420941605. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/1534735420941605>
87. Yin J, Tang L, Dishman RK. The efficacy of Qigong practice for cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mental Health and Physical Activity*. 2020; 19: 100347. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mhpa.2020.100347>
88. Dong B, Xie C, Jing X, Lin L, Tian L. Yoga has a solid effect on cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 177(1): 5-16. doi:10.1007/s10549-019-05278-w
89. Koole JL, Bours MJL, van Roekel EH, Breedveld-Peters J JL, van Duijnhoven FJB, van den Ouweland J et al. Higher Serum Vitamin D Concentrations Are Longitudinally Associated with Better Global Quality of Life and Less Fatigue in Colorectal Cancer Survivors up to 2 Years after Treatment. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2020; 29(6): 1135-1144. doi:<https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1522>
90. Ribeiro SMF, Braga CBM, Peria FM, Martinez EZ, Rocha J, Cunha SFC. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017; 15(1): 24-28. doi:10.1590/s1679-45082017ao3830
91. Yoon SL, Grundmann O, Williams JJ, Wu SS, Leeuwenburgh C, Huo Z et al. Differential response to targeted acupuncture by gender in patients with gastrointestinal cancer cachexia: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acupunct Med*. 2020; 38(1): 53-60. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0964528419873670>
92. Hoch E, Friemel C, Schneider M, Pogarell O, Hasan A, Preuss UW. [Efficacy and safety of medicinal cannabis: results of the CaPRis study].

- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2019; 62(7): 825-829. doi:10.1007/s00103-019-02965-3
93. Mücke M. [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. *Schmerz* (Berlin, Germany). 2016; 30(1): 25-36. doi:10.1007/s00482-015-0085-2
 94. Wang J, Wang Y, Tong M, Pan H, Li D. Medical Cannabinoids for Cancer Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 2864384. doi:10.1155/2019/2864384
 95. Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2019; 18: 1534735419881498. doi:10.1177/1534735419881498
 96. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1): Cd004597. doi:10.1002/14651858.CD004597.pub2
 97. Colomer R, oacute. n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *British journal of nutrition*. 2007; 97(05). doi:10.1017/S000711450765795X
 98. Ries A. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliative medicine*. 2012; 26(4): 294-304. doi:10.1177/0269216311418709
 99. Hanai N, Hanai N, Terada H, Hirakawa H, Suzuki H. Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of omega-3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. *Japanese journal of clinical oncology*. 2018; 48(4): 356-361. doi:10.1093/jjco/hyy008
 100. Murphy RA. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011; 117(8): 1775-1782. doi:10.1002/cncr.25709
 101. Feijo PM, Rodrigues VD, Viana MS, Dos Santos MP, Abdelhay E, Viola JP et al. Effects of omega-3 supplementation on the nutritional status, immune, and

- inflammatory profiles of gastric cancer patients: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2019; 61: 125-131. doi:10.1016/j.nut.2018.11.014
102. Haidari F, Abiri B, Iravani M, Ahmadi-Angali K, Vafa M. Randomized Study of the Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acids Cosupplementation as Adjuvant Chemotherapy on Inflammation and Nutritional Status in Colorectal Cancer Patients. *Journal of dietary supplements*. 2020; 17(4): 384-400. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/19390211.2019.1600096>
103. Gorshein E, Wei C, Ambrosy S, Budney S, Vivas J, Shenkerman A et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG probiotic enteric regimen does not appreciably alter the gut microbiome or provide protection against GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2017; 31(5). doi:10.1111/ctr.12947
104. Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A et al. Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results of a phase II study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21(10): 1770-1775.
105. Scontre VA, Martins JC, de Melo Sette CV, Mutti H, Cubero D, Fonseca F et al. Curcuma longa (turmeric) for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a pilot study. *Journal of dietary supplements*. 2018; 15(5): 606-612.
106. Elyasi S, Shojaee FSR, Allahyari A, Karimi G. Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2017; 31(9): 1323-1329. doi:10.1002/ptr.5857
107. Chen M, Zhang L, Wang Q, Shen J. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(8): e72245. doi:10.1371/journal.pone.0072245
108. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH, Cheng B, Ndao DH, Rheingold SR et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer*. 2010; 116(2): 506-513. doi:10.1002/cncr.24723
109. Elbarbary NS, Ismail EA, Farahat RK, El-Hamamsy M. omega-3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized

- placebo-controlled study. *Nutrition*. 2016; 32(1): 41-47. doi:10.1016/j.nut.2015.06.010
110. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K et al. *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer*. 2011; 117(16): 3788-3795.
 111. Stefanopoulou E, Grunfeld EA. Mind-body interventions for vasomotor symptoms in healthy menopausal women and breast cancer survivors. A systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017; 38(3): 210-225. doi:10.1080/0167482x.2016.1235147
 112. Khanipour S, Hakimi S, Nourizade R, Eghdamzamiri R, Namin MS. Comparison of the effects of aerobic exercise and acupressure in reducing hot flashes in breast cancer survivors. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. 2020; 7(4): 539-544.
 113. Chien TJ, Liu CY, Fang CJ, Kuo CY. The maintenance effect of acupuncture on breast cancer-related menopause symptoms: a systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2020; 23(2): 130-139. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2019.1664460>
 114. Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84(10): 972-979. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00769.x
 115. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002; 137(10): 805-813.
 116. Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007; 15(8): 913-921. doi:10.1007/s00520-007-0286-z
 117. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19(10): 2739-2745. doi:10.1200/jco.2001.19.10.2739
 118. Heudel PE, Van Praagh-Doreau I, Duvert B, Cauvin I, Hardy-Bessard AC, Jacquin JP et al. Does a homeopathic medicine reduce hot flushes induced by

- adjuvant endocrine therapy in localized breast cancer patients? A multicenter randomized placebo-controlled phase III trial. *Support Care Cancer*. 2019; 27(5): 1879-1889. doi:10.1007/s00520-018-4449-x
119. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, Ruud C et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(31): 5022.
 120. Pruthi S, Qin R, Terstreich SA, Liu H, Loprinzi CL, Shah TR et al. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause*. 2012; 19(1): 48-53. doi:10.1097/gme.0b013e318223b021
 121. Vandecasteele K, Ost P, Oosterlinck W, Fonteyne V, Neve WD, Meerleer GD. Evaluation of the efficacy and safety of *Salvia officinalis* in controlling hot flashes in prostate cancer patients treated with androgen deprivation. *Phytother Res*. 2012; 26(2): 208-213. doi:10.1002/ptr.3528
 122. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1998; 91(1): 6-11.
 123. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause*. 2003; 10(2): 147-153.
 124. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002; 9(5): 329-334.
 125. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2000; 7(4): 236-242.
 126. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20(6): 1449-1455. doi:10.1200/jco.2002.20.6.1449

127. Roffe L, Schmidt K, Ernst E. Efficacy of coenzyme Q10 for improved tolerability of cancer treatments: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2004; 22(21): 4418-4424. doi:10.1200/jco.2004.02.034
128. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): Cd003917. doi:10.1002/14651858.CD003917.pub3
129. Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S et al. Prophylactic Use of Pentoxifylline and Tocopherol in Patients Undergoing Dental Extractions Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Niger J Surg*. 2017; 23(2): 130-133. doi:10.4103/njs.NJS_40_16
130. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48(2): 173-180. doi:10.1016/j.ijom.2018.08.007
131. Breik O, Tocaciu S, Briggs K, Tasfia Saief S, Richardson S. Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48(8): 1022-1027. doi:10.1016/j.ijom.2019.03.894
132. Seo MH, Myoung H, Lee JH, Yang HC, Woo KM, Lee SK et al. Effects of pentoxifylline and tocopherol on an osteoradionecrosis animal model. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020; 48(7): 621-631. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.icms.2020.02.008>
133. Henneghan AM, Becker H, Harrison ML, Inselmann K, Fico B, Schafer H et al. A randomized control trial of meditation compared to music listening to improve cognitive function for breast cancer survivors: Feasibility and acceptability. *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 41: 101228. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101228>
134. Barton DL, Burger K, Novotny PJ, Fitch TR, Kohli S, Soori G et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. *Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(4): 1185-1192. doi:10.1007/s00520-012-1647-9
135. McDaniel D, Schweitzer J, Rumi S, Glaser K, Flores T. Acupuncture reduces pain and improves overall health in cancer patients and survivors. *Integrative*

- Medicine Research. 2020; 9(Supplement 1): 100575.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.imr.2020.100575>
136. Zhang HB, Zhu YJ, Mao JJ, Peng JJ, Chang XS, Wu XY et al. Electroacupuncture for quality of life in gastric cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2020a; 31(Supplement 4): S1057-S1058. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1490>
137. Kalluru H, Kondaveeti SS, Telapolu S, Kalachaveedu M. Turmeric supplementation improves the quality of life and hematological parameters in breast cancer patients on paclitaxel chemotherapy: A case series. *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 41: 101247. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101247>
138. Endo K, Ueno T, Ishikawa K, Nakanishi Y, Kondo S, Wakisaka N et al. Effects of l-carnitine administration on health-related quality of life during cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2019; 46(3): 431-436. doi:10.1016/j.anl.2018.10.007
139. Myers JS, Mitchell M, Krigel S, Steinhoff A, Boyce-White A, Van Goethem K et al. Qigong intervention for breast cancer survivors with complaints of decreased cognitive function. *Support Care Cancer*. 2019; 27(4): 1395-1403. doi:10.1007/s00520-018-4430-8
140. Lopez G, Narayanan S, Christie A, Powers-James C, Liu W, Garcia MK et al. Effects of Center-Based Delivery of Tai Chi and Qi Gong Group Classes on Self-Reported Symptoms in Cancer Patients and Caregivers. *Integrative Cancer Therapies*. 2020b; 19. doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1534735420941605>
141. Pasyar N, Barshan Tashnizi N, Mansouri P, Tahmasebi S. Effect of yoga exercise on the quality of life and upper extremity volume among women with breast cancer related lymphedema: A pilot study. *Eur J Oncol Nurs*. 2019; 42: 103-109. doi:10.1016/j.ejon.2019.08.008
142. Milbury K, Liao Z, Shannon V, Mallaiah S, Nagarathna R, Li Y et al. Dyadic yoga program for patients undergoing thoracic radiotherapy and their family caregivers: Results of a pilot randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2019; 28(3): 615-621. doi:10.1002/pon.4991

143. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer*. 2003; 107(2): 262-267. doi:10.1002/ijc.11386
144. Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019a; 145(4): 927-939. doi:10.1007/s00432-018-02838-3
145. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): Cd003297. doi:10.1002/14651858.CD003297.pub2
146. Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases. A systematic review. *Forsch Komplementmed*. 2009; 16(4): 217-226. doi:10.1159/000226249
147. Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther*. 2010; 9(2): 142-157. doi:10.1177/1534735410369673
148. Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019b; 145(3): 695-707. doi:10.1007/s00432-018-02837-4
149. Loef M, Walach H. Quality of life in cancer patients treated with mistletoe: a systematic review and meta-analysis. *BMC complementary medicine and therapies*. 2020; 20(1): 227. doi:<https://dx.doi.org/10.1186/s12906-020-03013-3>
150. Lam CN, Watt A, Isenring EA, de van der Schueren MA, van der Meij BS. The effect of oral omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on muscle maintenance and quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020; 40: 667. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.788>
151. Vickers AJ, Feinstein MB, Deng GE, Cassileth BR. Acupuncture for dyspnea in advanced cancer: a randomized, placebo-controlled pilot trial [ISRCTN89462491]. *BMC palliative care*. 2005; 4(1): 5.

152. Dogan N, Tasci S. The Effects of Acupressure on Quality of Life and Dyspnea in Lung Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Alternative therapies in health and medicine*. 2020; 26(1): 49-56.
153. von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for Breathlessness in Advanced Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2020; 59(2): 327-338.e323. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.09.007>
154. Han HW, Yang EJ, Lee SM. Sodium Selenite Alleviates Breast Cancer-Related Lymphedema Independent of Antioxidant Defense System. *Nutrients*. 2019; 11(5). doi:10.3390/nu11051021
155. Bruns F, Buntzel J, Mucke R, Schonekaes K, Kisters K, Micke O. Selenium in the treatment of head and neck lymphedema. *Med Princ Pract*. 2004; 13(4): 185-190. doi:10.1159/000078313
156. Kasseroller R. Sodium selenite as prophylaxis against erysipelas in secondary lymphedema. *Anticancer Res*. 1998; 18(3c): 2227-2230.
157. Kasseroller RG, Schrauzer GN. Treatment of secondary lymphedema of the arm with physical decongestive therapy and sodium selenite: a review. *Am J Ther*. 2000; 7(4): 273-279.
158. Micke O, Bruns F, Mucke R, Schafer U, Glatzel M, DeVries AF et al. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56(1): 40-49.
159. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017b; 1: Cd010802. doi:10.1002/14651858.CD010802.pub2
160. Mazor M, Lee JQ, Peled A, Zerzan S, Irwin C, Chesney MA et al. The Effect of Yoga on Arm Volume, Strength, and Range of Motion in Women at Risk for Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Altern Complement Med*. 2018; 24(2): 154-160. doi:10.1089/acm.2017.0145
161. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (4): Cd000978. doi:10.1002/14651858.CD000978.pub5

162. Sahebamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A et al. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzylamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2015; 13(4): 309-315. doi:10.3290/j.ohpd.a33091
163. Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2017; 39(9): 1761-1769. doi:10.1002/hed.24832
164. Alkhouli M, Laflouf M, Alhaddad M. Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Comprehensive child and adolescent nursing*. 2020: 1-14. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/24694193.2020.1727065>
165. Normando AGC, de Meneses AG, de Toledo IP, Borges GA, de Lima CL, Dos Reis PED et al. Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. *Phytother Res*. 2019; 33(5): 1318-1329. doi:10.1002/ptr.6326
166. Katti K, Rajamanickam D, Punatar S, Patil P, Dhakan C, Bagal B et al. Curcumin alleviates oral mucositis and other toxicities associated with high-dose melphalan by modulating pro and anti-inflammatory cytokines. *HemaSphere*. 2020; 4(Supplement 1): 664-665. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000404>
167. Dorr W, Herrmann T. Efficacy of Wobe-Mugos E for reduction of oral mucositis after radiotherapy : results of a prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blind phase III multicenter study. *Strahlenther Onkol*. 2007; 183(3): 121-127. doi:10.1007/s00066-007-1634-0
168. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31(2): 171-179. doi:10.1177/0884533615611857
169. Leung HW, Chan AL. Glutamine in alleviation of radiation-induced severe oral mucositis: A meta-analysis. *Nutrition and cancer*. 2016; 68(5): 734-742.

170. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*. 2019; 27(10): 3997-4010. doi:10.1007/s00520-019-04887-x
171. de Meneses AG, Normando AGC, Porto de Toledo I, Reis PED, Guerra ENS. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Oral Pathol Med*. 2020; 49(2): 117-125. doi:10.1111/jop.12901
172. Gul SK, Tepetam H, Bicakci BC, Demircioglu F, Yaprak G. The effect of the wound healing properties of glutamine on skin toxicities and esophagitis in breast cancer radiotherapy. *Gazi Medical Journal*. 2020; 31(2): 174-177. doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.44>
173. Widjaja NA, Pratama A, Prihaningtyas R, Irawan R, Ugrasena I. Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020; 21(7): 2117-2121. doi:<http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.7.2117>
174. Pytlik R, Beneš P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Procházka B et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone marrow transplantation*. 2002; 30(12): 953-961.
175. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015; 125(9): 2085-2092. doi:10.1002/lary.25233
176. Munstedt K, Momm F, Hubner J. Honey in the management of side effects of radiotherapy- or radio/chemotherapy-induced oral mucositis. A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2019; 34: 145-152. doi:10.1016/j.ctcp.2018.11.016
177. Yang C, Gong G, Jin E, Han X, Zhuo Y, Yang S et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2019; 89: 80-87. doi:10.1016/j.ijnurstu.2018.08.007

178. Co JL, Mejia MB, Que JC, Dizon JM. Effectiveness of honey on radiation-induced oral mucositis, time to mucositis, weight loss, and treatment interruptions among patients with head and neck malignancies: A meta-analysis and systematic review of literature. *Head Neck*. 2016; 38(7): 1119-1128. doi:10.1002/hed.24431
179. Onseng K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C et al. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017; 23(12): 957-963. doi:10.1089/acm.2017.0081
180. Kartini D, Taher A, Panigoro SS, Setiabudy R, Jusman SW, Haryana SM et al. Effect of melatonin supplementation in combination with neoadjuvant chemotherapy to miR-210 and CD44 expression and clinical response improvement in locally advanced oral squamous cell carcinoma: a randomized controlled trial. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2020; 32(1): 12. doi:<https://dx.doi.org/10.1186/s43046-020-0021-0>
181. Hussain SA, Mohammed Ameen HA, Mohammed MO, Ahmed KM, Hama-Gareb Ali R, Safar BM et al. Nigella sativa Oil Mouth Rinse Improves Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *BioMed research international*. 2019; 2019: 3619357. doi:<https://dx.doi.org/10.1155/2019/3619357>
182. Hashemipour MA, Barzegari S, Kakoie S, Aghahi RH. Effects of Omega-3 Fatty Acids Against Chemotherapy-induced Mucositis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *Wounds*. 2017; 29(12): 360-366.
183. Miyata H, Yano M, Yasuda T, Yamasaki M, Murakami K, Makino T et al. Randomized study of the clinical effects of omega-3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Nutrition*. 2017; 33: 204-210. doi:10.1016/j.nut.2016.07.004
184. Kooshyar MM, Mozafari PM, Amirchaghmaghi M, Pakfetrat A, Karoos P, Mohasel MR et al. A Randomized Placebo- Controlled Double Blind Clinical Trial of Quercetin in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(3): Zc46-zc50. doi:10.7860/jcdr/2017/23975.9571

185. Jiang C. A phase II randomized clinical trial and mechanistic studies using improved probiotics to prevent oral mucositis induced by concurrent radiotherapy and chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15). doi:<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15-suppl.e18568>
186. Kuo CC, Wang RH, Wang HH, Li CH. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2018; 26(12): 4001-4009. doi:10.1007/s00520-018-4344-5
187. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2016; 30(11): 1879-1885. doi:10.1002/ptr.5704
188. Raoufinejad K, Shamschiri AR, Pezeshki S, Chahardouli B, Hadjibabaie M, Jahangard-Rafsanjani Z et al. Oral calcitriol in hematopoietic recovery and survival after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Daru*. 2019; 27(2): 709-720. doi:10.1007/s40199-019-00306-y
189. Bakr IS, Zaki AM, El-Moslemany RM, Elsaka RO. Vitamin D oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*. 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/odi.13650>
190. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, Kumari CS, Lakshmi MA, Palat G et al. Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/Radiotherapy- A Meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(5): Ze06-ze09. doi:10.7860/jcdr/2017/26845.9905
191. Sayed R, El Wakeel L, Saad AS, Kelany M, El-Hamamsy M. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in head and neck cancer patients: a randomized, controlled study. *Medical Oncology*. 2020; 37(1): 8. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12032-019-1334-5>
192. Chaitanya NC, Shugufta K, Suvarna C, Bhopal T, Mekala S, Ponnuru H et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Zinc in Oral Mucositis during Cancer Chemo and/or Radiotherapy-An Evidence-Based Approach. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2019; 65(2): 184-191. doi:10.3177/jnsv.65.184

193. Chaitanya N, Badam R, Aryasri AS, Pallarla S, Garlpati K, Akhila M et al. Efficacy of Improvised Topical Zinc (1%) Ora-Base on Oral Mucositis during Cancer Chemo-Radiation-A Randomized Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2020; 66(2): 93-97. doi:<https://dx.doi.org/10.3177/jnsv.66.93>
194. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, Armamento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011; 129(1): 107-116. doi:10.1007/s10549-011-1644-6
195. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, Sharma P, Klemp JR, Nydegger JL et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with breast cancer receiving adjuvant letrozole. The VITAL trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 166(2): 491-500. doi:10.1007/s10549-017-4429-8
196. Niravath P, Hilsenbeck SG, Wang T, Jiralerspong S, Nangia J, Pavlick A et al. Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 177(2): 427-435. doi:10.1007/s10549-019-05319-4
197. Inglis JE, Fernandez ID, van Wijngaarden E, Culakova E, Reschke JE, Kleckner AS et al. Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Phase Angle and Physical Function in Patients with Prostate Cancer on ADT. *Nutrition and cancer*. 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1819348>
198. Mahmoodnia L, Mohammadi K, Masumi R. Ameliorative effect of lycopene effect on cisplatin-induced nephropathy in patient. *J Nephropathol*. 2017; 6(3): 144-149. doi:10.15171/jnp.2017.25
199. Ghadrnan E, Sadighi S, Ebrahimpour S, Abdollahi A, Hadjibabaei M, Gholami K et al. The effect of melatonin on cisplatin-induced nephrotoxicity: A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020; 34: 101065. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101065>
200. Chang SC, Lai YC, Hung JC, Chang CY. Oral glutamine supplements reduce concurrent chemoradiotherapy-induced esophagitis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019a; 98(8): e14463. doi:10.1097/md.00000000000014463

201. Greenlee H, Crew KD, Capodice J, Awad D, Buono D, Shi Z et al. Randomized sham-controlled pilot trial of weekly electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 156(3): 453-464. doi:10.1007/s10549-016-3759-2
202. Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schröder S, Bartsch HH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013; 2013.
203. Ben-Horin I, Kahan P, Ryvo L, Inbar M, Lev-Ari S, Geva R. Acupuncture and Reflexology for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2017; 16(3): 258-262. doi:10.1177/1534735417690254
204. Lu W, Giobbie-Hurder A, Freedman RA, Shin IH, Lin NU, Partridge AH et al. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial. *The oncologist.* 2020; 25(4): 310-318. doi:<https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0489>
205. Iravani S, Kazemi Motlagh AH, Emami Razavi SZ, Shahi F, Wang J, Hou L et al. Effectiveness of Acupuncture Treatment on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Pilot, Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial. *Pain research & management.* 2020; 2020: 2504674. doi:<https://dx.doi.org/10.1155/2020/2504674>
206. Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer.* 2014; 22(5): 1223-1231. doi:10.1007/s00520-013-2075-1
207. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2017; 125(5): 1638-1652. doi:10.1213/ane.0000000000002110
208. Loven D, Levavi H, Sabach G, Zart R, Andras M, Fishman A et al. Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009; 18(1): 78-83.

209. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2627-2633. doi:10.1200/jco.2012.44.8738
210. Izgu N, Metin ZG, Karadas C, Ozdemir L, Cetin N, Demirci U. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with classical massage in breast cancer patients receiving paclitaxel: An assessor-blinded randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2019; 40: 36-43. doi:10.1016/j.ejon.2019.03.002
211. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer.* 2012; 12: 355. doi:10.1186/1471-2407-12-355
212. Zhang X, Chen H, Lu Y, Xu C, Yao W, Xu L et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by omega-3 PUFAs: A double-blind randomized study of patients receiving oxaliplatin combined with capecitabine for colon cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020b; 99(50): e23564. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023564>
213. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Supportive Care in Cancer.* 2006a; 14(11): 1134-1140.
214. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage.* 2006b; 32(3): 237-244.
215. Pace A, Giannarelli D, Galie E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010; 74(9): 762-766.
216. Afonseca SOd, Cruz FM, Cubero DdIG, Lera AT, Schindler F, Okawara M et al. Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial. *Sao Paulo Medical Journal.* 2013; 131(1): 35-38.

217. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(11): 1769-1777.
218. Silverdale N, Wherry M, Roodhouse A. Massage and reflexology for post-operative cancer cystectomy patients: Evaluation of a pilot service. *Complement Ther Clin Pract*. 2019; 34: 109-112. doi:10.1016/j.ctcp.2018.11.010
219. Hajimohammadebrahim-Ketabforoush M, Shahmohammadi M, Khoundabi B, Shariatpanahi ZV. Effect of Vitamin D Supplementation on Postcraniotomy Pain After Brain Tumor Surgery: A Randomized Clinical Trial. *World Neurosurg*. 2019; 130: e105-e111. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.250
220. Sahebnasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S et al. Successful Treatment of Acute Radiation Proctitis with Aloe Vera: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Trial. *J Altern Complement Med*. 2017; 23(11): 858-865. doi:10.1089/acm.2017.0047
221. Sahebnasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S et al. Prevention of acute radiation-induced Proctitis by Aloe vera: a prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in Pelvic Cancer patients. *BMC complementary medicine and therapies*. 2020; 20(1): 146. doi:<https://dx.doi.org/10.1186/s12906-020-02935-2>
222. Ferreira EB, Vasques CI, Gadia R, Chan RJ, Guerra EN, Mezzomo LA et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2017; 25(3): 1001-1011. doi:10.1007/s00520-016-3521-7
223. Richardson J, Smith JE, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005; 17(6): 478-484.
224. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15(3): 181-190.e181-184. doi:10.1016/j.clbc.2014.12.006
225. Ahmadloo N, Kadkhodaei B, Omidvari S, Mosalaei A, Ansari M, Nasrollahi H et al. Lack of Prophylactic Effects of Aloe Vera Gel on Radiation Induced

- Dermatitis in Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(4): 1139-1143. doi:10.22034/apjcp.2017.18.4.1139
226. Rao S, Hegde SK, Baliga-Rao MP, Palatty PL, George T, Baliga MS. An Aloe Vera-Based Cosmeceutical Cream Delays and Mitigates Ionizing Radiation-Induced Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Curative Radiotherapy: A Clinical Study. *Medicines (Basel).* 2017; 4(3). doi:10.3390/medicines4030044
227. Mahtab T, Mahbobeh S, Ahmadreza A, Fatolah M. Effect of aloe vera (L.) *Burm.f.* On the prevention of dermatitis in women with breast cancer under radiotherapy. *Journal of Medicinal Plants.* 2020; 18(72): 166-173.
228. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP et al. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiation research.* 2013; 180(1): 34-43.
229. Ryan Wolf J, Heckler CE, Guido JJ, Peoples AR, Gewandter JS, Ling M et al. Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2018; 26(5): 1543-1552. doi:10.1007/s00520-017-3957-4
230. Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2020; 28(7): 3303-3311. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05166-5>
231. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2014; 14: 53. doi:10.1186/1471-2407-14-53
232. Huang CJ, Huang MY, Fang PT, Chen F, Wang YT, Chen CH et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(3): 606-614. doi:10.1093/ajcn/nqy329
233. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(3-4): 188-192.
234. Rafati M, Ghasemi A, Saeedi M, Habibi E, Salehifar E, Mosazadeh M et al. *Nigella sativa L.* for prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: A

- randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Complement Ther Med.* 2019; 47: 102205. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102205>
235. Karbasforooshan H, Hosseini S, Elyasi S, Fani Pakdel A, Karimi G. Topical silymarin administration for prevention of acute radiodermatitis in breast cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2019; 33(2): 379-386. doi:10.1002/ptr.6231
236. Nasser NJ, Fenig S, Ravid A, Nouriel A, Ozery N, Gardyn S et al. Vitamin D ointment for prevention of radiation dermatitis in breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer.* 2017; 3: 10. doi:10.1038/s41523-017-0006-x
237. Mannle H, Momm F, Munstedt K. Vitamin D and selenium blood levels and acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer. *Complement Ther Med.* 2020; 49: 102291. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102291>
238. Deng G, Giralt S, Chung DJ, Landau H, Siman J, Li QS et al. Reduction of Opioid Use by Acupuncture in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Secondary Analysis of a Randomized, Sham-Controlled Trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)*. 2020; 21(3): 636-642. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/pm/pnz190>
239. He Y, Guo X, May BH, Zhang AL, Liu Y, Lu C et al. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA oncology.* 2020; 6(2): 271-278. doi:<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5233>
240. Chen H. Pancreatic Cancer Pain Treatment with Acupuncture. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies.* 2020; 13(2): 69-70. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jams.2020.03.006>
241. Saraswati W, Rosyidi MR, Imandiri A. Electroacupuncture Versus Analgesics for Patients with Stage IIIB Cervical Cancer Post Cisplatin Chemotherapy. *Medical acupuncture.* 2020; 32(5): 293-299. doi:<https://dx.doi.org/10.1089/acu.2020.1425>
242. Ilter SM, Ovayolu O, Ovayolu N. The Effect of Inhaler Aromatherapy on Invasive Pain, Procedure Adherence, Vital Signs, and Saturation During Port Catheterization in Oncology Patients. *Holist Nurs Pract.* 2019; 33(3): 146-154. doi:10.1097/hnp.0000000000000322

243. Lee SH, Kim JY, Yeo S, Kim SH, Lim S. Meta-Analysis of Massage Therapy on Cancer Pain. *Integr Cancer Ther.* 2015; 14(4): 297-304. doi:10.1177/1534735415572885
244. Chen TH, Tung TH, Chen PS, Wang SH, Chao CM, Hsiung NH et al. The Clinical Effects of Aromatherapy Massage on Reducing Pain for the Cancer Patients: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 9147974. doi:10.1155/2016/9147974
245. Poletti S, Razzini G, Ferrari R, Ricchieri MP, Spedicato GA, Pasqualini A et al. Mindfulness-Based stress reduction in early palliative care for people with metastatic cancer: A mixed-method study. *Complement Ther Med.* 2019; 47: 102218. doi:10.1016/j.ctim.2019.102218
246. Smith AM, Leeming A, Fang Z, Hatchard T, Mioduszezski O, Schneider MA et al. Mindfulness-based stress reduction alters brain activity for breast cancer survivors with chronic neuropathic pain: preliminary evidence from resting-state fMRI. *J Cancer Surviv.* 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s11764-020-00945-0>
247. Tomlinson D, Sung L, Vettese E, Murphy S, Plenert E. Mindfulness-Based Interventions for Symptom Management in Children and Adolescents With Cancer: A Systematic Review. *Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses.* 2020; 37(6): 423-430. doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1043454220944126>
248. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain-A systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017; 29(2): 94-103. doi:10.1002/2327-6924.12422
249. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain.* 2017; 11(3): 119-133. doi:10.1177/2049463717710042
250. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 55(2): 179-188.e171. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001

251. Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, Sawangjit R, Ingkaninan K, Dilokthornsakul P. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2020; 60(1): 225. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2019.07.015>
252. Pinkerton E, Good P, Gibbons K, Hardy J. An open-label pilot study of oral vitamin C as an opioid-sparing agent in patients with chronic pain secondary to cancer. *Support Care Cancer*. 2017; 25(2): 341-343. doi:10.1007/s00520-016-3472-z
253. Garland SN, Xie SX, Li Q, Seluzicki C, Basal C, Mao JJ. Comparative effectiveness of electro-acupuncture versus gabapentin for sleep disturbances in breast cancer survivors with hot flashes: a randomized trial. *Menopause*. 2017; 24(5): 517-523. doi:10.1097/gme.0000000000000779
254. Kreutz C, Schmidt ME, Steindorf K. Effects of physical and mind-body exercise on sleep problems during and after breast cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 176(1): 1-15. doi:10.1007/s10549-019-05217-9
255. McQuade JL, Prinsloo S, Chang DZ, Spelman A, Wei Q, Basen-Engquist K et al. Qigong/tai chi for sleep and fatigue in prostate cancer patients undergoing radiotherapy: a randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2017; 26(11): 1936-1943. doi:10.1002/pon.4256
256. Chaoul A, Milbury K, Spelman A, Basen-Engquist K, Hall MH, Wei Q et al. Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Cancer*. 2018; 124(1): 36-45. doi:10.1002/cncr.30938
257. Lin PJ, Kleckner IR, Loh KP, Inglis JE, Peppone LJ, Janelins MC et al. Influence of Yoga on Cancer-Related Fatigue and on Mediation Relationships Between Changes in Sleep and Cancer-Related Fatigue: A Nationwide, Multicenter Randomized Controlled Trial of Yoga in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2019; 18: 1534735419855134. doi:10.1177/1534735419855134
258. Marschalek J, Farr A, Marschalek ML, Domig KJ, Kneifel W, Singer CF et al. Influence of Orally Administered Probiotic Lactobacillus Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study. *Breast Care (Basel)*. 2017; 12(5): 335-339. doi:10.1159/000478994

259. Keshavarzi Z, Janghorban R, Alipour S, Tahmasebi S, Jokar A. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2019; 27(4): 1325-1334. doi:10.1007/s00520-019-04684-6
260. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): Cd002285. doi:10.1002/14651858.CD002285.pub2
261. Ezzo J, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble S, Issell BF et al. WITHDRAWN: Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (11): Cd002285. doi:10.1002/14651858.CD002285.pub3
262. Enblom A, Johnsson A, Hammar M, Onelov E, Steineck G, Borjeson S. Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea--a randomized controlled study. *Ann Oncol*. 2012; 23(5): 1353-1361. doi:10.1093/annonc/mdr402
263. Enblom A, Lekander M, Hammar M, Johnsson A, Onelöv E, Ingvar M et al. Getting the grip on nonspecific treatment effects: emesis in patients randomized to acupuncture or sham compared to patients receiving standard care. *PLoS One*. 2011; 6(3): e14766.
264. Enblom A, Steineck G, Hammar M, Borjeson S. Reduced Need for Rescue Antiemetics and Improved Capacity to Eat in Patients Receiving Acupuncture Compared to Patients Receiving Sham Acupuncture or Standard Care during Radiotherapy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017: 5806351. doi:10.1155/2017/5806351
265. Shen CH, Yang LY. The Effects of Acupressure on Meridian Energy as well as Nausea and Vomiting in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Biol Res Nurs*. 2017; 19(2): 145-152. doi:10.1177/1099800416683801
266. Widgren Y, Enblom A. Emesis in patients receiving acupuncture, sham acupuncture or standard care during chemo-radiation: A randomized controlled study. *Complement Ther Med*. 2017; 34: 16-25. doi:10.1016/j.ctim.2017.07.003
267. Eghbali M, Yekaninejad MS, Varaei S, Jalalinia SF, Samimi MA, Sa'atchi K. The effect of auricular acupressure on nausea and vomiting caused by

- chemotherapy among breast cancer patients. *Complement Ther Clin Pract*. 2016; 24: 189-194. doi:10.1016/j.ctcp.2016.06.006
268. Lown A, Banerjee A, Dvorak CC, Hartogensis W, Vittinghoff E, Melton A et al. Acupressure to reduce nausea and vomiting in youth in treatment for cancer or receiving hematopoietic stem cell transplant: A randomized trial despite improved pharmacologic management of nausea and vomiting, these symptoms remain a problem for children, adolescents, and young adults in treatment for cancer or receiving a hematopoietic stem cell transplant. This study tests whether acupressure reduces symptoms of nausea and vomiting. *Global Advances in Health and Medicine*. 2020; 9: 5-6. doi:<http://dx.doi.org/10.1177/2164956120912849>
269. Perkins P, Parkinson A, Parker R, Blaken A, Akyea RK. Does acupressure help reduce nausea and vomiting in palliative care patients? A double blind randomised controlled trial. *BMJ supportive & palliative care*. 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002434>
270. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (11).
271. Badowski ME. A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(3): 441-449. doi:10.1007/s00280-017-3387-5
272. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Annals of Oncology*. 2020; 31(11): 1553-1560. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020>
273. Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020; 28(5): 2095-2103. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05280-4>
274. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D et al. Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutrition reviews*. 2013; 71(4): 245-254.

275. Saneei Totmaj A, Emamat H, Jarrahi F, Zarrati M. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2019; 33(8): 1957-1965. doi:10.1002/ptr.6377
276. Chang WP, Peng YX. Does the oral administration of ginger reduce chemotherapy-induced nausea and vomiting?: A meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Cancer Nurs.* 2019b; 42(6): E14-E23.
277. Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2009; 17(5): 563-572. doi:10.1007/s00520-008-0528-8
278. Anestin AS, Dupuis G, Lanctot D, Bali M. The Effects of the Bali Yoga Program for Breast Cancer Patients on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Results of a Partially Randomized and Blinded Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017; 22(4): 721-730. doi:10.1177/2156587217706617
279. Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, Oxberry SG. Systematic literature review: xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2015; 23(3): 881-888. doi:10.1007/s00520-014-2477-8
280. Simcock R, Fallowfield L, Monson K, Solis-Trapala I, Parlour L, Langridge C et al. ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(3): 776-783. doi:10.1093/annonc/mds515
281. Wyatt G, Pugh SL, Wong RK, Sagar S, Singh AK, Koyfman SA et al. Xerostomia health-related quality of life: NRG oncology RTOG 0537. *Qual Life Res.* 2016; 25(9): 2323-2333. doi:10.1007/s11136-016-1255-0
282. Wong RK, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh AK, Sultanem K et al. Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Versus Pilocarpine in Treating Radiation-Induced Xerostomia: Results of RTOG 0537 Phase 3 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(2): 220-227. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.050
283. Sio TT, Blanchard MJ, Novotny PJ, Patel SH, Rwigema JM, Pederson LD et al. N-Acetylcysteine Rinse for Thick Secretion and Mucositis of Head and Neck Chemoradiotherapy (Alliance MC13C2): A Double-Blind Randomized Clinical

- Trial. Mayo Clin Proc. 2019; 94(9): 1814-1824. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.031
284. Vesty A, Gear K, Boutell S, Taylor MW, Douglas RG, Biswas K. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 on head and neck cancer patients post-radiotherapy: a pilot study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 13201. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70024-y>
285. Jang S, Ko Y, Sasaki Y, Park S, Jo J, Kang N-H et al. Acupuncture as an adjuvant therapy for management of treatment-related symptoms in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2020b; 99(50): e21820. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000021820>
286. Dale PS, Tamhankar CP, George D, Daftary GV. Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001; 47(1): S29-S34.
287. Behnamfar N, Parsa Yekta Z, Mojab F, Kazem Naeini SM. The effect of nigella sativa oil on the prevention of phlebitis induced by chemotherapy: a clinical trial. *BioMedicine*. 2019; 9(3): 20. doi:<https://dx.doi.org/10.1051/bmdcn/2019090320>
288. de la Rosa Oliva F, Meneses Garcia A, Ruiz Calzada H, Astudillo de la Vega H, Bargallo Rocha E, Lara-Medina F et al. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *Nutr Hosp*. 2019; 36(4): 769-776. doi:10.20960/nh.2338
289. Eltweri AM, Thomas AL, Chung WY, Morgan B, Thompson J, Dennison AR et al. The Effect of Supplementary Omegaven(R) on the Clinical Outcome of Patients With Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Receiving Palliative Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine Chemotherapy: A Phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2019; 39(2): 853-861. doi:10.21873/anticancer.13185
290. Chi WJ, Myers JN, Frank SJ, Aponte-Wesson RA, Otun AO, Noguera-Gonzalez GM et al. The effects of zinc on radiation-induced dysgeusia: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020; 28(12): 1-12. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05578-8>

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.