

## Faktenblatt: Supportive Therapie

August 2024

In diesem Faktenblatt sind verschiedene Symptome alphabetisch sortiert.

Zu dem Thema Mind-Body-Verfahren als supportive Therapiemöglichkeit verweisen wir auf das Faktenblatt „Mind-Body-Therapien“.

### Angst

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Plazeboeffekt hinaus.

### Cannabidiol (CBD)

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten 144 erwachsene Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium und einer Symptombelastung (Gesamtscore der Edmonton Symptom Assessment Scale [ESAS]) von  $\geq 10/90$ , 28 Tage lang titriertes CBD-Öl 100 mg/ml, 0,5 ml einmal täglich bis 2 ml dreimal täglich oder ein entsprechendes Placebo. Nach 14 Tagen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $n_{\text{CBD}}=58$ ,  $n_{\text{Placebo}}=63$ ) festgestellt. Die mediane Dosis des von den Teilnehmern gewählten CBD betrug 400mg pro Tag und korrelierte nicht mit der Opioiddosis. Es gab keine nachweisbare Wirkung von CBD auf Lebensqualität, Depression oder Angstzustände (Hardy, 2022).

### 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 muskuloskelettale

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).

### Qigong und Tai Chi

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).

Ein systematisches Review bestand aus 17 Studien, in die 1236 Fälle aufgenommen wurden. Die Qualität der eingeschlossenen Studien war im Allgemeinen niedrig, da nur fünf von ihnen als qualitativ hochwertig eingestuft wurden. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Wirksamkeit von Qigong auf die Lebensqualität ( $n = 950$ , standardisierte mittlere Differenz (SMD), 0,65, 95% CI 0,23 bis 1,08,  $p=0,002$ ). Depression ( $n=540$ , SMD=-0,32, 95% CI -0,59 bis -0,04,  $p=0,02$ ) und Angst ( $n=439$ , SMD=-0,71, 95% CI -1,32 bis -0,10,  $p=0,02$ ). Es gab keinen signifikanten Vorteil bezüglich Müdigkeit ( $n=401$ , SMD=-0,32, 95% CI 0,71 bis 0,07,  $p=0,11$ ) oder Linderung von Schlafstörungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $n=298$ , SMD=-0,11, 95% CI 0,74 bis 0,52,  $p=0,73$ ) (Meng, 2021).

Insgesamt 156 Lungenkrebspatienten nahmen an einer Studie teil, in der sie randomisiert einer Qigong-Gruppe (6 Wochen Intervention) oder einer Kontrollgruppe auf der Warteliste zugeteilt wurden. Es gab keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit für das Symptomcluster Müdigkeit, Dyspnoe und Angstzuständen insgesamt sowie für Müdigkeit und Angst. Es wurde jedoch ein signifikanter Trend zur Verbesserung von Müdigkeit ( $p = 0,004$ ), Dyspnoe ( $p = 0,002$ ) und Angstzuständen ( $p = 0,049$ ) in der Qigong-Gruppe von der Ausgangsbeurteilung bis zum Ende der Intervention in der 6. Woche beobachtet (Änderungen innerhalb der Gruppe) (Molassiotis, 2021).

In einer randomisierten Studie erhielten Überlebenden eines Non-Hodgkin-Lymphoms ein achtwöchiges, 16 Sitzungen umfassendes, 60-minütiges Qigong-Programm. Die Angstwerte gingen deutlich zurück ( $F = 30,38$ ,  $p < 0,00$ ). Die Depressionswerte verbesserten sich in der Versuchsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe ( $F = 19,19$ ,  $p < 0,00$ ) (Vargas-Roman, 2022).

## Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2015; 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, 2017).

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

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

## 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).

In einem anderen systematischen Review aus 12 Studien (974 Teilnehmer; 10 RCTs, 2 einarmige prä-post-Studien) wurden 10 Studien mit Patienten unter aktiver Krebsbehandlung und 2 Studien nach der Krebstherapie eingeschlossen. 3 Studien verwendeten Präbiotika, 7 Studien verwendeten Probiotika und 2 Studien verwendeten eine Kombinationstherapie. Die am häufigsten verwendeten probiotischen Stämme stammten aus der Gattung Lactobacillus. Es gab insgesamt nur minimale Hinweise darauf, dass Präbiotika die gastrointestinalen Beschwerden verbessern.

Probiotika wurden mit signifikanten Verbesserungen bei Bauchschmerzen (n = 2), Meteorismus (n = 2) und Durchfall (n = 5) sowie mit Verbesserungen bei Angstzuständen (n = 1), Depressionen (n = 1), Müdigkeit (n = 1) und der allgemeinen Lebensqualität (n = 2) assoziiert (Deleemans, 2021).

In einem Systematischen Review wurden 8 Studien (n = 697 Teilnehmer) eingeschlossen. Endpunkt war die durch Chemotherapie (+/- Strahlentherapie) induzierte gastrointestinale Toxizität insbesondere Durchfall. 3 Studien (n = 114 Teilnehmer), mit einem geringen RoB zeigten, dass das Risiko, eine Diarrhöe des Grades 3/4 zu entwickeln, mit oraler Verabreichung von Probiotika um 78% reduziert wurde (RR = 0,22; 95% CI 0,05-1,08; p = 0,06). Probiotika zeigten präventive Wirkungen bei Patienten (n = 121 Teilnehmer), die nur mit Chemotherapie behandelt wurden (RR = 0,34; 95% CI 0,12-0,94; p = 0,04,) und bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (n = 208 Teilnehmer; RR = 0,56; 95% CI 0,34-0,92; p = 0,02;). Die

Verringerung des Auftretens von Durchfall insgesamt war nicht signifikant (Danis, 2022).

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten 97 Frauen mit einer Strahlentherapie wegen gynäkologischer Karzinome ein Probiotikum aus probiotischen Bakterien der Spezies *Lactiplantibacillus plantarum* bei entweder niedrig dosierte Probiotika (1 x 10<sup>10</sup> koloniebildende Einheiten/Kapsel zweimal täglich), hoch dosierte Probiotika (5 x 10<sup>10</sup> koloniebildende Einheiten/Kapsel zweimal täglich) oder ein Placebo. Die Intervention begann 1 Woche vor Beginn der Strahlentherapie und dauerte bis 2 Wochen nach deren Abschluss. 75 Teilnehmerinnen konnten ausgewertet werden. Die mittlere Anzahl durchfälliger Stühle war in den Probiotikagruppen nicht signifikant verringert, aber es gab eine signifikante Verringerung der mittleren Anzahl von Tagen mit >1 durchfälligem Stuhl mit 15,04 +/- 8,92 Tagen in der Placebogruppe und 8,65 +/- 5,93 Tagen in der hochdosierten Probiotikagruppe (p=.014). Der Nutzen war in den 2 Wochen nach Ende der Strahlentherapie noch ausgeprägter (p = .005). Darüber hinaus führte die Einnahme der Probiotika zu einem geringeren Schweregrad der Symptome Bauchschmerzen (p=.041) und Stuhldrang (p=.08) sowie zu einem geringeren Prozentsatz an Tagen mit diesen Symptomen (p=.023 bzw. p=.042). Hinsichtlich der gemeldeten unerwünschten Ereignisse gab es keine Unterschiede (Ahren, 2023).

Ein Umbrella Review aus 13 Systematischen Reviews und Metaanalysen auf der Grundlage von achtzehn RCT zeigte statistisch signifikante positive Auswirkungen von Probiotika auf Durchfall (jeder Grad) OR 0,35 (95 % CI 0,22-0,54), Durchfall >=2 Grad 0,43 (0,25-0,74), Durchfall >=3 Grad 0,30 (0,15-0,59), Medikamenteneinnahme 0,49 (0,27-0,88), weicher Stuhl 1,10 (0,44-2,76) und wässriger Stuhl 0,52 (0,29-1,29) (Amiri Khosroshahi, 2023).

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 67 Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie erhielt die Interventionsgruppe Symbiotika oder ein Placebo. Veränderungen des Stuhlganges (p=0,005) und Fatigue (p<0/001) waren in der Synmbiotikagruppe signifikant geringer. Auf Übelkeit/Erbrechen und Anorexie wurden nicht beeinflusst (Khazaei, 2023).



Ein einer doppelblind randomisierten Studie erhielten 12 Patienten mit malignem Lymphom, die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (Auto-HSCT) bekamen, Symbiotika mit *Bifidobacterium longum* von Beginn der Konditionierungstherapie bis zu 28 Tage nach der Auto-HSCT. Die Dauer der totalen parenteralen Ernährung, die Dauer der Diarrhöe  $\geq 3$  und die Dauer des Krankenhausaufenthalts war geringer als in der Kontrollgruppe. Symbiotische Infektionen, einschließlich Bakteriämie, wurden nicht beobachtet (Mizutani, 2023).

### Selen

Eine randomisierte Studie bei Patientinnen mit Korpus- und Zervix-Karzinomen und einem prätherapeutischem Selenmangel (Selen im Vollblut  $< 85 \mu\text{g/l}$ ) 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 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

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

### Cannabidiol (CBD)

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten 144 erwachsene Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium und einer Symptombelastung (Gesamtscore der Edmonton Symptom Assessment Scale [ESAS]) von  $\geq 10/90$ , 28 Tage lang titriertes CBD-Öl 100 mg/ml, 0,5 ml einmal täglich bis 2 ml dreimal täglich oder ein entsprechendes Placebo. Nach 14 Tagen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $n_{\text{CBD}}=58$ ,  $n_{\text{Placebo}}=63$ ) festgestellt. Die mediane Dosis des von den Teilnehmern gewählten CBD betrug 400mg pro Tag und korrelierte nicht mit der Opioiddosis. Es gab keine nachweisbare Wirkung von CBD auf Lebensqualität, Depression oder Angstzustände (Hardy, 2022).

### 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).

## Qigong

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 einer weiteren Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus 11 Studien mit 907 Krebspatienten (10 in der Metaanalyse) verbesserte Qigong signifikant den Schlaf (SMD = -1,28, 95% CI: -2,01, -0,55) und Müdigkeit (SMD = -0,89, 95% CI: -1,59, -0,19) bei Krebspatienten nach der Intervention, aber depressive Symptome nicht (SMD = -0,69, 95% CI: -1,81, 0,42). Die Vorteile in Bezug auf Schlaf und Müdigkeit waren nach 3 Monaten nicht mehr signifikant (Cheung, 2021).

Ein weiteres systematisches Review bestand aus 17 Studien, in die 1236 Patientendaten aufgenommen wurden. Die Qualität der eingeschlossenen Studien war im Allgemeinen niedrig, da nur fünf von ihnen als qualitativ hochwertig eingestuft wurden. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Wirksamkeit von Qigong auf depressive Symptome ( $n=540$ , standardisierte mittlere Differenz (SMD) = -0,32, 95% CI -0,59 bis -0,04,  $p=0,02$ ) und Angst ( $n=439$ , SMD=-0,71, 95% CI -1,32 bis -0,10,  $p=0,02$ ). Es gab keinen signifikanten Vorteil bezüglich Müdigkeit ( $n=401$ , SMD=-0,32, 95% CI 0,71 bis 0,07,  $p=0,11$ ) oder Linderung von Schlafstörungen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $n=298$ , SMD=-0,11, 95% CI 0,74 bis 0,52,  $p=0,73$ ) (Meng, 2021).

## Tai Chi

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 anderen systematischen Review mit 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 Usual Care unterscheidet; es verbessert jedoch die allgemeine Lebensqualität nach 3 Monaten (Liu, 2020).

## Yoga

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 andere 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).

In einem weiteren systematischen Review mit Metaanalyse aus 29 Studien (n=1828 Patienten) war Yoga mit einer mäßigen Verringerung der Depression verbunden ( $g = 0,72$ ,  $p = 0,007$ ), aber nicht mit statistisch signifikanten Veränderungen der Lebensqualität ( $p = 0,48$ ). Die Sitzungsdauer war ein statistisch signifikanter Moderator der Beziehung zwischen Yoga und Depression ( $p = 0,004$ ). Die Wirkung von Yoga auf Erschöpfung und Depression war größer, wenn die Kontrollgruppe eine „Warteliste“ oder „übliche Behandlung“ war, als wenn die Kontrollgruppe eine andere aktive Behandlung bekam ( $p = 0,036$ ) (Armer, 2021).

In einem systematischen Review aus 26 Studien ergaben Metaanalysen Hinweise auf signifikante mittlere Effekte von Yoga auf depressive Symptome (n = 1.486,  $g = -0,419$ , 95%CI -0,558 bis -0,281,  $p < 0,001$ ) und Angst (N = 977,  $g = -0,347$ , 95%CI -0,473 bis -0,221,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu den Kontrollen (Gonzalez, 2021).

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 13 symptom emit 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).

Es wurde eine weitere randomisierte, kontrollierte Wartelistenstudie über 8 Wochen mit Yoga (n = 21) versus Wartelistenkontrolle (n = 20) bei 41 Überlebenden von

Brustkrebs und gynäkologischem Krebs mit anhaltender mittelschwerer bis schwerer Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie durchgeführt. In Woche 8 sanken die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Angstwerte im Yoga-Arm um -1,61 (-2,75, -0,46) und im Wartelisten-Kontrollarm um -0,32 (-1,38, 0,75) Punkte ( $p = 0,099$ ). In Woche 12 gingen die HADS-Angst-Scores beim Yoga um -1,42 (-2,57, -0,28) zurück, verglichen mit einem Anstieg um 0,46 (-0,60, 1,53) bei der Wartelistenkontrolle ( $p = 0,017$ ) (Zhi, 2021).

Bei 136 Brustkrebspatientinnen wurden in einer randomisierten Studie mit achtsamem Yoga vs. konventioneller Therapie die sekundären Ergebnisse Müdigkeit (RPFS-CV), Schmerzen (BPI-C) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B) untersucht. Die Bewertungen wurden zu Beginn der Studie, in der 8. Und in der 20. Woche durchgeführt. Die Experimentalgruppe hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere Prognose, insbesondere für Angst [Intergruppeneffekt, T1: 1,18 (95% CI 0,20-2,17;  $p = 0,018$ )], Depression [T1: 1,49 (95% CI 0,48-2,50;  $p = 0,004$ )] und gesundheitsbezogene Lebensqualität [T1: - 6,34 (95% CI – 11,81 bis – 0,87;  $p = 0,023$ )]. Müdigkeit [T1: 0,23 (95% CI – 0,24-0,69;  $p = 0,337$ ); T2: 0,27 (95% CI – 0,16-0,71;  $p = 0,219$ )] und Schmerzen [T1: 1,11 (95% CI – 0,05-2,27;  $p = 0,060$ ); T2: 0,68 (95% CI – 0,27-1,62;  $p = 0,159$ )] unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Liu, 2022).

## Dysgeusie

### 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% CI 0,67-0,92), aber die Geschmackswahrnehmung nach Strahlentherapie nicht schneller verbessert (Risikoverhältnis 2,58; 95% CI 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).

In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurden 180 Patienten mit Magen-Darm-Krebs mit Dysgeusie während einer Chemotherapiebehandlung aufgenommen. Die Patienten erhielten keine Behandlung (Kontrolle), Polaprezinc (34.1 mg Zink als tägliche normale Dosis) oder Zinkacetathydrat (50–100 mg Zink als tägliche normale Dosis). Es gab keine Unterschiede bei den mittleren Serumzinkspiegeln zu Studienbeginn zwischen den Gruppen. Die Dysgeusie verbesserte sich in 33,3%, 36,8% und 34,6% (CTCAE) bzw. 33,3%, 52,6% und 32,7% (STTA) in den Gruppen (Ito, 2022).

28 Patienten, bei denen vor der Chemotherapie der Verdacht auf Zinkmangel bestand, wurden prospektiv untersucht. Patienten mit Serumzinkspiegeln  $<70 \mu\text{g}$  wurde drei Wochen lang orales Zinkacetathydrat (167,8 mg/Tag) verschrieben. Fünfzehn (mittlerer Serum-Zinkspiegel:  $67,4 \pm 6,2 \mu\text{g/dl}$ ) von 28 Patienten erhielten vor der Chemotherapie eine Zinkergänzung, und die anschließenden Serum-Zinkspiegel erreichten innerhalb von drei Wochen  $83,2 \pm 15,3 \mu\text{g/dl}$ . Die Zinksupplementierung wegen Zinkmangels während der Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf die Geschmackswahrnehmung (Shintaro, 2023).

## Fatigue

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Plazeboeffekt hinaus.

### 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).

Ein anderes systematisches Review aus 5 Studien deutete darauf hin, dass 2.000 mg amerikanischer Ginseng einmal täglich die Symptome der krebsbedingten Fatigue verbessert. Es werden minimale Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet (Lemke, 2021).

In einem anderen systematischen Review aus 5 RCTs und quasi-randomisierten RCTs mit 347 Personen in den Ginsenggruppen und 336 Personen in den Kontrollgruppen zeigte sich, dass Ginseng die Müdigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbesserte (gepoolte SMD = 1,24; 95 % CI: 0,05-2,42) Allerdings wurde eine signifikante Heterogenität der Studien deutlich (Chi-Quadrat  $Q = 152,29$  (df = 4, p-Wert  $\leq 0,001$ ). Bezogen auf den Anteil der Varianz zwischen den Studien an der Gesamtvarianz war diese Heterogenität hoch ( $I^2 = 97,4$  %) (Najafi, 2021).

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 „Gehfähigkeit“. 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“, „Gehfähigkeit“ 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 CRF-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  $\geq 7$  % Ginsenoside enthält, linderte die Müdigkeitssymptome bei einer Dosierung von 400 mg/Tag bei der Mehrheit der Patienten mit CRF. 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 CRF unterstützen, reicht die Anzahl qualitativ hochwertiger Studien nicht aus, um Ginseng als Standardbehandlungsoption für CRF zu propagieren (Sadeghian, 2020).

In einem Systematischen Review aus 12 Studien wurde die Wirksamkeit von oral oder parenteral verabreichtem Ginseng auf tumor-assoziierte Fatigue (CRF) bewertet. Die gepoolte standardisierte mittlere Differenz (SMD) betrug 0,40 (95% Konfidenzintervall [95% CI] [0,29-0,51],  $p < .00001$ ). Für die orale Gabe wurden sechs Studien einbezogen, und die SMD betrug 0,29 (95 % KI [0,15-0,42],  $p < .0001$ ). Die Wirksamkeit war bei 2000 mg/d am höchsten, gefolgt von 3000 mg/d, 1000 mg/d und Placebo. Zur Bewertung der Wirksamkeit von Ginseng-Injektionen bei CRF wurden zehn Studien einbezogen, und die SMD betrug 0,74 (95 % KI [0,59-0,90],  $p < .00001$ ). Emotionale Müdigkeit wurde in 4 Studien berichtet. Die gepoolte SMD betrug 0,12 (95% CI [-0,04 bis 0,29],  $p = .15$ ). Über kognitive Müdigkeit wurde in 4 Studien berichtet, die sich auf Ginseng-Injektionen konzentrierten, und die SMD betrug 0,72 (95 % KI [0,48-0,96],  $p < .00001$ ) (Li, 2022).

In einem weiteren Systematischen Review derselben Autorengruppe aus 14 Studien wurde Methylphenidat oder Ginseng bei der Behandlung von krebsbedingter Müdigkeit (CRF) untersucht. Die gepoolte standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrug für Ginseng aus 5 Studien 0,32 (95% CI 0,17-0,46,  $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse zeigten, dass Ginseng signifikant besser war als Methylphenidat (SMD=0,23, 95% CI 0,01-0,45) ist. Das Auftreten von Schlaflosigkeit und Übelkeit unter Ginseng war signifikant geringer als unter Methylphenidat ( $p < 0,05$ ) (Li, 2023a).

## 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).

In einer weiteren randomisiert placebokontrollierten Studie der Autoren erhielten 92 Brustkrebspatientinnen entweder Melatonin (18 mg/Tag) oder Placebo ab 1 Woche vor der adjuvanten Behandlung bis 2 Jahre nach deren Abschluss. Nach der Intervention war nicht nur der mittlere Müdigkeitsscore in der Melatonin-Gruppe signifikant niedriger (2,93 +/- 1,04 vs. 1,99 +/- 1,02,  $p < 0,001$ ,  $p \leq 0,05$ ), sondern es zeigte sich auch eine stärkere Verringerung des Müdigkeitsscores in der Interventionsgruppe im Laufe der Zeit ( $p \leq 0,001$ ) (Sedighi Pashaki, 2023).

### 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;  $p < 0,0001$ ) (Nourmohammadi, 2019).

### Mistel

In einem neuen systematischen Review und Metaanalyse zu Fatigue wurden RCTs und nicht-randomisierte Studien zusammengefasst (NRSIs). Es wurde eine Metaanalyse mit 12 RCTs, die 1494 Teilnehmer umfassten, und eine Metaanalyse mit 7 retrospektiven NRSIs, die 2668 Teilnehmer umfassten, durchgeführt. Die Heterogenität zwischen den Studien war in beiden Meta-Analysen hoch. Die meisten Studien wiesen ein hohes Risiko für Verzerrungen auf. Ein Modell mit zufälligen Effekten ergab für RCTs eine standardisierte mittlere Differenz von -0,48 (95% Konfidenzintervall -0,82 bis -0,14;  $p = 0,006$ ) und für NRSIs eine Odds Ratio von 0,36 (95% Konfidenzintervall 0,20 bis 0,66;  $p = 0,0008$ ) (Pelzer, 2022).

### Qigong und Tai Chi

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).

Ein Review mit 13 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit 1154 Teilnehmern zeigte, dass Qigong krebsbedingte Fatigue um eine standardisierte mittlere Effektstärke von 0,46 (95% CI, 0,15 bis 0,78,  $z = 2,89$ ,  $p = 0,0039$ ) linderte. Die eingeschlossenen Studien waren sehr heterogen ( $I^2 = 81,4\%$ ). 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 anderes systematisches Review mit Metaanalyse bestand aus 16 RCTs mit 1268 Teilnehmern. Tai Chi verbesserte, wenn es als Ergänzung zur konventionellen Therapie angeboten wird, Fatigue nach 3 Monaten im Vergleich zu einer konventionellen Therapie allein (Liu, 2020).

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, 2020).

In einer weiteren randomisierten Studie mit 120 Krebspatienten ging es um die Wirkung von Tai Chi (TC) und Krafttraining (RT) mit unterschiedlicher Intensität auf die krebsbedingte Müdigkeit (CRF) und Lebensqualität (QoL). Die Aufteilung erfolgte in vier Gruppen: je eine TC- und Kraft-Gruppe, mit hoher Intensität, eine Kraftgruppe mit niedriger Intensität und eine Kontrollgruppe. Das Training erfolgte jeweils über 12 Wochen. In den aktiven Gruppen zeigten sich signifikante Verbesserungen der Fatigue und Lebensqualität ( $p < 0,05$ ). Die Gruppen mit hoher Intensität des Trainings zeigten signifikant größere Effekte ( $p < 0,05$ ). Darüber hinaus zeigten Patienten in der TC-

Gruppe signifikantere Verbesserungen in den Werten von GAD-7, PHQ-9 und PSQI als 2 RT-Gruppen ( $p < 0,05$ ) (Cheng, 2021).

In einem anderen systematischen Review mit Metaanalyse aus 11 Studien mit 907 Krebspatienten (10 in der Metaanalyse) war die am häufigsten untersuchte Form von Qigong das Tai-Chi, und die Interventionsdauer reichte von 10 Tagen bis 6 Monaten. Alle Studien verwendeten selbstberichtete Messungen. Insgesamt verbesserte Qigong signifikant den Schlaf (SMD = -1,28, 95% CI: -2,01, -0,55) und Müdigkeit (SMD = -0,89, 95% CI: -1,59, -0,19) bei Krebspatienten nach der Intervention, aber depressive Symptome nicht (SMD = -0,69, 95% KI: -1,81, 0,42). Die Vorteile in Bezug auf Schlaf und Müdigkeit waren nach 3 Monaten nicht mehr signifikant. Die Wirkung von Qigong auf den Schlaf wurde signifikant durch seine Wirkung auf Müdigkeit ( $\beta = 1,27$ , SE = 0,24,  $p = 0,002$ ), aber nicht auf depressive Symptome ( $\beta = 0,53$ , SE = 0,26,  $p = 0,106$ ) vermittelt (Cheung, 2021).

Insgesamt 156 Lungenkrebspatienten nahmen an einer Studie teil, in der sie randomisiert einer Qigong-Gruppe (6 Wochen Intervention) oder einer Kontrollgruppe auf der Warteliste zugeteilt wurden. Es gab keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit für das Symptomcluster Müdigkeit, Dyspnoe und Angstzuständen insgesamt sowie für Müdigkeit und Angst. Es wurde jedoch ein signifikanter Trend zur Verbesserung von Müdigkeit ( $p = 0,004$ ), Dyspnoe ( $p = 0,002$ ) und Angstzuständen ( $p = 0,049$ ) in der Qigong-Gruppe von der Ausgangsbeurteilung bis zum Ende der Intervention in der 6. Woche beobachtet (Änderungen innerhalb der Gruppe). Verbesserungen von Dyspnoe und den sekundären Endpunkten - Husten, globaler Gesundheitszustand, funktionelles Wohlbefinden und QOL-Symptomskalen - waren zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p = 0,001$ , 0,014, 0,021, 0,001 bzw. 0,002). Qigong linderte das Symptom-Cluster-Erlebnis nicht. Dennoch war diese Intervention wirksam bei der Verringerung von Dyspnoe und Husten und der Verbesserung der QOL. Es wurden jedoch mehr als 6 Wochen benötigt, um die Wirkung von Qigong auf die Verbesserung der Atemnot nachzuweisen. Außerdem profitierten Männer stärker als Frauen (Molassiotis, 2021).

In einer anderen Studie war das Ziel, die Wirkung von Qigong auf Stress, Müdigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit einem Kopf- und Halstumor zu untersuchen, die

eine (intensitätsmodulierte) Bestrahlung erhalten hatten. Alle Probanden führten ab Beginn der Bestrahlung 4 Wochen lang an 5 Wochentagen Qigong durch. Der Pre- und Post-Test-Score-Vergleich der Fatigue (mittels Brief Fatigue Inventory) zeigte eine signifikante Verbesserung ( $p = 0,001$ ) (Sagaonkar, 2021).

167 Patientinnen nach Brustkrebs mit Fatigue erhielten randomisiert 8 wöchentliche Sitzungen Tai Chi Easy/Qigong (TCQ) ( $n=57$ ), Sham Qigong (SQG) ( $n=53$ ) (ähnliche Bewegungen ohne den Fokus auf meditativen Zustand oder Atmung) oder erhielten eine Gesundheitserziehung als Kontrolle (EC) ( $n= 57$ ). Über drei Zeitpunkte hinweg zeigten die Ergebnisse keine signifikanten Verbesserungen bei den Ergebnissen des Fatigue Symptom Inventory (FSI), während sich zwei der Unterskalen des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) bei TCQ signifikant verbesserten (Dauer  $p=.046$ , Tageszeitstörung  $p=.032$ ) im Vergleich zu EC. Für Depressionen und Angstzustände wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt (Profile of Mood States (POMS)). Der Schlaf verbesserte sich (globaler PSQI  $p=.022$  und die meisten Subskalen  $p<.05$ ), ebenso wie die Angst (POMS-Subskala;  $p=.005$ ). Acht Wochen TCQ helfen mäßig ermüdeten Brustkrebspatientinnen, ihre Müdigkeit zu überwinden und ihren Schlaf und ihre Angstzustände im Vergleich zu EC zu verbessern. Bei einigen Aspekten von Müdigkeit und Schlaf ist TCQ signifikant besser als die SCQ-Intervention, die sanfte Bewegung ohne den meditativen/atmungsbezogenen Schwerpunkt in der Praxis umfasst (Larkey, 2022).

Insgesamt 156 Lungenkrebspatienten wurden randomisiert in eine Qigong-Gruppe (6 Wochen Intervention) oder Wartelisten-Kontrollgruppe. Die Verbesserungen bei Dyspnoe und den sekundären Endpunkten Husten, globaler Gesundheitszustand, funktionelles Wohlbefinden und Lebensqualitäts-Symptomskalen waren zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p=0,001$ ,  $0,014$ ,  $0,021$ ,  $0,001$  bzw.  $0,002$ ) (Willeboordse, 2023).

In eine Metaanalyse wurden 9 Studien einbezogen, die eine signifikante Verbesserung der Müdigkeit bei Patienten mit Darmkrebs unter Chemotherapie in der Interventionsgruppe für Yoga, Tai Chi oder Qigong zeigten ( $-1,40$ ; 95% CI  $-2,24$ - $(-0,56)$ ;  $p=0,001$ ) (Bailey, 2023).



Eine einfach verblindete, randomisiert-kontrollierte Pilot-studie mit Frauen mit Fatigue verglich die Auswirkungen von Qigong (n=11) mit einer Intervention, die Kraft- und Ausdauertraining, pflanzliche Ernährung und Gesundheits-/Psychoedukation (n=13) in einer per-Protokoll-Analyse kombinierte. Beide Interventionen zeigten eine mittlere Verbesserung der Müdigkeit. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Verbesserung der Müdigkeit zwischen den Gruppen (Zimmerman, 2023).

## Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2015; 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 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).

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).

In einem anderen systematischen Review mit Metaanalyse aus 29 Studien (n=1828 Patienten) war Yoga mit einer kleinen, statistisch signifikanten Verringerung der Ermüdung verbunden (g = 0,45, p = 0,013). Yoga war mit einer mäßigen Verringerung der Depression verbunden (g = 0,72, p = 0,007), aber nicht mit statistisch signifikanten Veränderungen der Lebensqualität (p = 0,48). Die Wirkung von Yoga auf Erschöpfung und Depression war größer, wenn die Kontrollgruppe eine „Warteliste“ oder „übliche Behandlung“ war, als wenn die Kontrollgruppe eine andere aktive Behandlung bekam (p = 0,036) (Armer, 2021).

In einem weiteren systematischen Review wurden die Auswirkungen von Yoga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die körperliche Gesundheit und die psychische Gesundheit bei Brustkrebspatientinnen untersucht. Es wurden 7 RCTs mit 693 Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. Die Metaanalyse zeigte eine kurzfristige Verbesserung der Müdigkeit [Standardmittelwertdifferenz (SMD), -0,62; 95%-CI -1,17 bis -0,07], Schlafstörungen (SMD, -0,34; 95%-CI, -0,55 bis -0,12), Depression (SMD, -0,50; 95%-CI, -0,70 bis -0,31), Angst (SMD, -0,50; 95% CI, -0,70 bis -0,31) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SMD, 0,72; 95 % CI, -0,12 bis 1,56) in der Yoga-Gruppe; mittel- und langfristige Wirkungen bei Müdigkeit und Schlafstörungen wurden jedoch nicht festgestellt (Yi, 2021).

In einer randomisierten Studie wurden insgesamt 173 Krebspatienten mit leichter bis schwerer Fatigue entweder einer Yoga-Intervention (n = 84) oder einer Wartelisten-Kontrollgruppe (n = 88) zugeteilt. Die Yogatherapie bestand aus acht wöchentlichen Sitzungen je 60 Minuten. Eine stärkere Verringerung der allgemeinen Erschöpfung (p = 0,033), der körperlichen Erschöpfung (p = 0,048) und der Depression (p < 0,001) sowie eine stärkere Erhöhung der Lebensqualität (p = 0,002) wurde bei den teilnehmenden Patienten festgestellt, die an 7 oder 8 Yoga-Sitzungen teilnahmen, im Vergleich zu den Kontrollen. Innerhalb der Yoga-Gruppe waren sowohl eine höhere Anwesenheitsrate als auch eine niedrigere T0-Müdigkeit signifikante Prädiktoren für eine niedrigere T1-Müdigkeit (p ≤ 0,001). Explorative Ergebnisse zeigten, dass Frauen mit Brustkrebs nach einer Yogatherapie eine stärkere Verringerung der Müdigkeit berichten als Frauen mit anderen Krebsarten (p = 0,016) (Zetzi, 2021).

In einer anderen randomisierten, kontrollierten Pilotstudie wurde Yoga im Vergleich zu einer Aufmerksamkeitskontrolle bei Patienten mit Magen-Darm-Krebs durchgeführt. Yoga bestand aus vier 30-minütigen Sitzungen, die einzeln während der Chemotherapie durchgeführt wurden, plus Übungen zu Hause. Achtsamkeit sorgte für empathische Aufmerksamkeit und Heimtagebücher. Zu Yoga randomisierte Teilnehmer berichteten von einer stärkeren Abnahme der Müdigkeit (-2,4 Unterschied, d = 0,30) und depressiven Symptomen (-2,5 Unterschied, d = 0,30) als Achtsamkeits-Teilnehmer von der Baseline bis Woche 10 und Schlafstörungen in Woche 8 (-3,9 Unterschied, d = 0,50). Psychischer Stress nahm mit Achtsamkeit in Woche 10 stärker ab (d = 0,30) (Sohl, 2022).

Bei 136 Brustkrebspatientinnen wurden in einer randomisierten Studie die sekundären Ergebnisse Müdigkeit (RPFS-CV), Schmerzen (BPI-C) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B) untersucht. Die Bewertungen wurden zu Beginn der Studie, in der 8. und in der 20. Woche durchgeführt. Die Interventionsgruppe hatte weniger Angst [Intergruppeneffekt, T1: 1,18 (95% CI 0,20-2,17;  $p = 0,018$ )], Depression [T1: 1,49 (95% CI 0,48-2,50;  $p = 0,004$ )] und eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität [T1: - 6,34 (95% CI - 11,81 bis - 0,87;  $p = 0,023$ )]. Müdigkeit [T1: 0,23 (95% CI - 0,24-0,69;  $p = 0,337$ ); T2: 0,27 (95% CI - 0,16-0,71;  $p = 0,219$ )] und Schmerzen [T1: 1,11 (95% CI - 0,05-2,27;  $p = 0,060$ ); T2: 0,68 (95% CI - 0,27-1,62;  $p = 0,159$ )] unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Liu, 2022).

In einer Meta-Analyse aus 70 Interventionen (24 Yoga-Interventionen, 31 psychosoziale Interventionen und 15 achtsamkeitsbasierte Interventionen) mit 6387 Teilnehmern zeigte sich eine signifikante Wirkung von Yoga-, psychosozialen und achtsamkeitsbasierten Interventionen auf Fatigue im Rahmen einer Krebserkrankung (CRF), allerdings bei großer Heterogenität zwischen den Studien. Für Yoga und achtsamkeitsbasierte Interventionen wurde kein bestimmtes Interventionsmerkmal als vorteilhaft für die Verringerung von CRF identifiziert. Bei den psychosozialen Interventionen waren ein Gruppensetting und die Arbeit an der Kognition mit höheren Interventionseffekten auf CRF verbunden (Hausmann, 2022).

In einer multizentrischen Phase-III-RCT wurde die Wirkung von YOCAS<sup>®</sup>-Yoga im Vergleich zu Survivorship Health Education (SHE) auf die krebsbedingte Müdigkeit bei 502 Krebsüberlebenden nach der Intervention, 3 und 6 Monate später verglichen. Die YOCAS-Teilnehmer zeigten nach der Intervention signifikant größere Verbesserungen bei der gesamten (-3,7+/-1,4), allgemeinen (-1,8+/-0,5) und mentalen (-0,7+/-0,4) krebsbedingte Müdigkeit als die SHE-Teilnehmer (alle  $p \leq 0,05$ ). Die YOCAS-Teilnehmer zeigten auch größere Verbesserungen als die SHE-Teilnehmer bei der gesamten (-2,4+/-1,5,  $p \leq 0,10$ ), allgemeinen (-1,1+/-0,5,  $p \leq 0,05$ ) und mentalen (-0,6+/-0,4,  $p \leq 0,10$ ) CRF nach 3 Monaten. Nach 6 Monaten gab es keine Gruppenunterschiede bei der allgemeinen oder den Teilbereichen der krebsbedingten Müdigkeit (Lin, 2022).

Bei 96 Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium II/III während Chemo- und/oder Strahlentherapie, wurde eine Yoga-Intervention durchgeführt. In der Interventionsgruppe verbesserte sich die Funktionsskala vom Ausgangswert bis 16, 32 und 48 Wochen auf 44,49 +/- 2,31, 55,64 +/- 2,09, 60,8 +/- 1,96 bzw. 72,14 +/- 1,79. In der Gruppe I wurde nur eine geringe Verbesserung vom Ausgangswert 46,27 +/- 1,76 bis 48 Wochen 54,43 +/- 2,38 festgestellt. In Gruppe II verbesserte sich die Müdigkeit von der Ausgangssituation bis zu 16, 32 und 48 Wochen auf 42,38 +/- 2,70, 54,9 +/- 2,79, 58,33 +/- 2,61, 62,44 +/- 2,58 bzw. und in der Kontrollgruppe wurde von der Ausgangssituation 42,18 +/- 2,81 bis zu 48 Wochen 50,95 +/- 3,20 eine insgesamt geringe Verbesserung festgestellt. In Gruppe II verbesserte sich die Lebensqualität vom Ausgangswert über 16, 32 und 48 Wochen auf 37,33 +/- 1,33, 39,87 +/- 2,99, 38,79 +/- 3,23 bzw. 74 +/- 1,59. In der Kontrollgruppe verschlechterte sich die Lebensqualität während der Behandlung vom Ausgangswert (39,51 +/- 0,96) bis 48 Wochen (20,51 +/- 1,57) (Mishra, 2022).

In diese Metaanalyse wurden 9 Studien einbezogen, die eine signifikante Verbesserung der Müdigkeit bei Patienten mit Darmkrebs unter Chemotherapie in der Interventionsgruppe für Yoga, Tai Chi oder Qigong zeigten (Verringerung um -1,40 (95% CI -2,24-(-0,56); p=0,001) (Bailey, 2023).

In einer Studie mit 19 Patienten nach Krebsbehandlung wurden zu Studienbeginn, nach der Yoga Therapie (YT) und 6 Wochen nach Abschluss keine signifikanten Veränderungen in Müdigkeit oder Lebensqualität festgestellt werden (Brunet, 2023).

In einer randomisiert kontrollierten Studie wurden 96 Brustkrebspatientinnen mit Brustkrebs im Stadium II/III unter Chemotherapie und/oder Strahlentherapie aufgenommen. Beide Gruppen wurden über einen Zeitraum von 48 Wochen nachbeobachtet. Brustkrebspatientinnen in der Interventionsgruppe zeigten im Vergleich zu Gruppe I eine signifikante Verbesserung ( $p < 0,05$ ) der Funktionsskala und Müdigkeit vom Ausgangswert bis zur 48. Woche (Jain, 2023).

In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden 410 Krebsüberlebende mit Schlaflosigkeit 2 bis 24 Monate nach der Behandlung zu einer 4-wöchigen Yoga-Intervention oder einer Standardbehandlung zugeteilt. Die

Interventionsgruppe berichtete eine signifikante Verbesserung der Fatigue und Lebensqualität (alle Effektstärken=-0,33; alle  $p \leq 0,05$ ) (Lin, 2023).

In einem systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse wurden insgesamt 38 RCTs mit 5747 Frauen mit Brustkrebs einbezogen, die 7 Trainingsinterventionen absolvierten. Yoga (SMD=-0,54, 95% CI -0,86-(-0,22)) stand an erster Stelle (94,5%), mit signifikanten Effekten hinsichtlich der Linderung von krebsbedingter Müdigkeit, gefolgt von Krafttraining (66,2%) und aerobem Widerstand (63,3%), während Qigong den letzten Platz einnahm (22,2%). Aerobes Widerstandstraining (SMD=-0,52, 95% CI -0,98-(-0,07]) induzierte in den 38 RCTs im Nachbehandlungszeitraum signifikante Effekte hinsichtlich der Milderung von krebsbedingter Müdigkeit. Yoga, Aerobic-Yoga und Aerobic-Widerstandsübungen belegten die ersten drei Plätze (75,5%, 75,0% bzw. 72,4%), während Entspannung in der Zeit nach der Behandlung an letzter Stelle stand (38,8%) (Liu, 2023b).

In einem Systematischen Review mit 11 Studien mit 777 Teilnehmern verbesserten Hatha, Iyengar und die Kombination beider Yoga-Stile weder krebsbedingte Müdigkeit, noch Depressionssymptome oder die allgemeine Lebensqualität. Darüber hinaus bestand bei fünf Studien ein hohes oder mäßiges Risiko für Verzerrungen. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz reichte bei allen Endpunkten von niedrig bis sehr niedrig (Garcia-Munoz, 2024).

## Reiki

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).

In einer weiteren Pretest-Posttest-Studie mit einer Kontrollgruppe – 70 Patientinnen mit Brustkrebs insgesamt, 35 Teilnehmern in der Experimentalgruppe und 35 in der Kontrollgruppe – erhielt die experimentelle Gruppe 6 Sitzungen Reiki-Therapie. Das Ausmaß der Fatigue wurde mit der Piper Fatigue Scale gemessen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) (Karaman, 2021). Diese Studie erlaubt keinen Rückschluss auf die Wirksamkeit der Reiki-Behandlung über den Placeboeffekt hinaus.

### Vitamin A

Aus dem Datensatz der Nationalen Gesundheits- und Ernährungserhebung (NHANES) der Vereinigten Staaten von 2005 bis 2006 wurden Carotinoide, Vitamin A, Vitamin E und Gamma-Tocopherol aus Nüchternblutproben gemessen und die Patienten nach Fatigue gefragt. Bei den Krebsüberlebenden ( $n=272$ ) wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem der Nährstoffe und Fatigue festgestellt (Kleckner, 2022).

### 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).

In einer prospektiven Studie wurden 89 postmenopausale Frauen mit HR+ frühem Brustkrebs aufgenommen, die eine adjuvante Therapie mit Aromatasehemmern (AI) erhielten. Der 25(OH)D-Serumspiegel wurde bestimmt, wobei ein Cut-off-Punkt über 75 nmol/L als ausreichend angesehen wurde. Bei Studienbeginn wiesen 36% (n = 32) der Frauen Die Assoziation zwischen 25(OH)D und Fatigue war nicht signifikant (Custodio, 2022).

## 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

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

### 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).

Ein weiteres systematisches Review aus 6 RCTs untersuchte ebenfalls die Auswirkungen von Cannabinoiden auf den Appetit. Insgesamt scheinen Cannabinoide den Appetit, die orale Aufnahme, das Gewicht, die chemosensorische Funktion und die appetitbezogene Lebensqualität nicht zu verbessern (Johnson, 2021).

In einem neuen systematischen Review aus 10 nicht-randomisierten Interventionsstudien und RCTs war die Evidenz von sehr niedriger Qualität und deutet auf keinen signifikanten Nutzen von Cannabinoiden für den Appetit im Vergleich zur Kontrollgruppe hin (standardisierte mittlere Differenz: -0,02; 95% Konfidenzintervall: -0,51, 0,46; p = 0,93). Von Patienten berichtete Beobachtungen aus

Interventionsstudien deuten auf Verbesserungen des Appetits hin. Eine weitere Metaanalyse von Evidenz von moderater Qualität zeigt, dass Cannabinoide signifikant weniger effizient waren als aktive oder inaktive Kontrollinterventionen der Lebensqualität (standardisierte mittlere Differenz: -0,25; 95% Konfidenzintervall: -0,43, -0,07;  $p = 0,007$ ) (Simon, 2022).

### 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).

In einem systematischen Review wurden die Auswirkungen einer Omega-3-Supplementierung auf die fettfreie Körpermasse, den Body-Mass-Index (BMI) und das Körpergewicht von Krebspatienten untersucht. In der Metaanalyse erhöhten die Omega-3-Fettsäuren die fettfreie Körpermasse im Vergleich zum Placebo leicht, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen [SMD: 0,17; CI 95%: -0,01, 0,35;  $I^2 = 41\%$ ]. Beim Körpergewicht zeigte Omega-3 eine statistisch signifikante Wirkung [SMD: 0,26; CI 95%: 0,06, 0,45;  $I^2 = 46\%$ ], während die Ergebnisse beim BMI nicht signifikant waren (Delpino, 2022).

In einem systematischen Review wurden 7 RCTs eingeschlossen. Die SMDs (95% CI) der Veränderung des Körpergewichts, des Albumins, der Energieaufnahme und der

Proteinzufuhr am Ende der Intervention betragen 1,15 (0,50, 1,80), 0,60 (0,11, 1,09), 0,39 (-0,10, 0,89) bzw. 0,27 (-0,04, 0,58) zugunsten der Omega-3-Fettsäure Supplementierung (Tao, 2022).

In einem systematischen Review aus 50 RCTS mit einer Gesamtzahl von 3196 Patienten erhöhte eine orale Omega-3-Supplementierung signifikant die Serumalbumin-Konzentration (gewichteter mittlerer Unterschied [WMD]: 0,19; 95% CI 0,05-0,33,  $p=0,006$ ). Jede Erhöhung der oralen Omega-3-Supplementierung um 1000 mg/Tag führte zu einer Erhöhung der Serumalbuminwerte (WMD: 0,15; 95% CI 0,07-0,24,  $p<0,001$ ) (Bagheri, 2023).

### **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).

### Vitamin E

In einer Kohorte von 194 Erwachsenen wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-E-Spiegel im Plasma vor der Transplantation und der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) bei Patienten, die sich einer allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation (allo-HCT) unterzogen, untersucht. Kein Patient hatte einen Vitamin-E-Spiegel unterhalb des normalen Referenzbereichs. Eine akute GvHD des Grades II-IV entwickelte sich bei 33 (17%) Patienten. Dies war nicht mit dem Vitamin E-Spiegel assoziiert (Gjaerde, 2022).

## Hand-Fuß-Syndrom

### Aloe Vera

In einer randomisierten, einfach verblindeten Phase-II-Studie wurden 61 Patienten, die mit Capecitabin behandelt wurden, im Verhältnis 1:1 zu Aloe-Vera-Gel und 10 %ige Harnstoffcreme bzw. Harnstoffcreme allein randomisiert. In der Gruppe mit Aloe vera hatten 86,7% der Patienten Hand-Fuß-Syndrom (HFS) Grad 0-1 und 13,3% Grad 2-3, in der Kontrollgruppe waren es 64,5% mit Grad 0-1 HFS und 35,5% mit Grad 2-3 ( $p=0,045$ ). Es zeigte sich kein statistischer Unterschied in der Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen (Wanichtanom, 2023).

## Curcumin

Bei 40 Patienten mit Capecitabine-haltiger Chemotherapie wurde die Hauttoxizität mittels EORTC-QLQC30 und DLQI sowie inflammatorischer Biomarker (IL-6, TNF- $\alpha$ , 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).

## Zink

In einer randomisierten Phase-II-Studie mit 65 Patienten mit metastasiertem Darmkrebs unter Regorafenib erhielt die Interventionsgruppe Zink (78mg zweimal täglich). Nach vierwöchiger -Behandlung unterschied sich die Rate an Hand-Fuß-Syndrom (HFS) nicht. In der Interventionsgruppe verbesserten sich 6 Patienten mit HFS Grad 2/3 in Woche 4 auf Grad 0/1 in Woche 8. Die mittleren Serumzinkkonzentrationen zu Studienbeginn waren in beiden Gruppen unterhalb des Normbereichs. Die Serumzinkkonzentration stieg nach 8 Wochen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Normbereich an. Sowohl das mittlere progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben unterschieden sich nicht (Huang, 2023).

## Hauttoxizität unter EGFR-Antikörper

### Aloe vera

Ein Fallbericht beschreibt einen 60-jährigen männlichen Patienten mit einem Kolonkarzinom und Metastasen, der unter FOLFOX-Chemotherapie mit Cetuximab zuerst einen akneiformen Ausschlag im Gesicht entwickelte, obwohl prophylaktisches Vitamin K1 mit 0,1% Creme verabreicht wurde. Er erhielt topisches Corticosteroid und niedrig dosiert Doxycyclin. Die Läsionen breiteten sich auf dem Stamm aus. Statt topischem Vitamin-K1-Creme, topischen Steroiden und Doxycyclin-Tabletten setzte er ein Aloe-vera-Extrakt ein. Die Läsionen gingen signifikant zurück (Gurbuz, 2021).

## Hepatotoxizität

### 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 Hepatotixizität geringer (Elbarbary, 2016).

### Silymarin

In einer randomisierten, dreifach verblindeten, placebokontrollierten Studie erhielten 30 Patienten unter Chemotherapie Silymarin (140mg dreimal täglich) oder Placebo. Der Schweregrad der Hepatoxizität wurde mittels Ultraschalls, Elastographie/Fibroscan sowie durch Messung der Leberfunktionstests vor und nach dem Eingriff beurteilt. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Inzidenz schwerer Hepatotoxizität. Während sich im Ultraschall signifikant weniger Leberbeteiligung in der Silymaringruppe zeigte ( $p = 0,012$ ) zeigten die objektiven Untersuchungsergebnisse der Elastographie und der Leberfunktionstests keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Moezian, 2021).

In einem anderen Systematischen Review werden 3 kontrollierte Studien zur hepatoprotektiven Wirkung von Silymarin während Chemotherapie bei insgesamt 203 Brustkrebspatientinnen zusammengefasst. Während sich positive Ergebnisse bzgl. der Leberwerte zeigten, sind die Ergebnisse zu Ultraschall oder FibroScan und Leberfunktionstesten nicht signifikant (Mahmoudi, 2023).

## Hirnödem

### *Boswellia serrata*

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).

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

### *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, 2015; 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).

## Kardiotoxizität

### 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).

## Omega-3-Fettsäuren

In einer randomisierten Studie erhielten 60 Patienten 6 Monate lang Omega-3-Fettsäuren in einer Dosis von 1000 mg/Ta gegen die frühe Doxorubicin-induzierte Cardiotoxizität). Die systolische Funktion des Herzens blieb bei den mit Omega-3 behandelten Patienten erhalten, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die nach 6 Monaten eine erhebliche Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion aufwies (El Amrousy, 2022).

## Vitamin E

In einem Systematischen Review wurden 12 klinische Studien und 7 systematische Übersichten einbezogen. Die Ergebnisse von Vitamin-E-Studien bzgl. Doxorubicin-induzierter Cardiotoxizität waren kontrovers und nicht schlüssig (Moustafa, 2022).

## Yoga

In einer randomisierten Studie mit 95 Frauen mit Brustkrebs wurden die Auswirkungen von 2 verschiedenen Trainingsprogrammen auf die kardiovaskuläre Fitness verglichen. Gruppe A (n = 48) erhielt eine Yoga-Intervention und Gruppe B (n = 47) eine Pilates-Intervention für 3 Monate. Mittels Impedanzkardiographie wurde die kardiovaskuläre Funktions prä- und postinterventionell gemessen. Es zeigten sich bei beiden Gruppen Verbesserungen. Die Werte des Schlagvolumens und der linksventrikulären Leistung waren in Gruppe A signifikant höher als in Gruppe B um 6,05 ml/Schlag ( $p < 0,05$ ) bzw. 0,19 W ( $p < 0,05$ ); die relativen Werte waren entsprechend um 6,22 % ( $p < 0,05$ ) und 10,71 % ( $p < 0,05$ ) besser (Odynets, 2021a).

## 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 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).

Ein Systematisches Review untersuchte 4 Studien zur prophylaktischen Gabe von Pentoxifyllin und Vitamin E vor Zahnextraktion unter Bisphosphonaten. Die Autoren fanden keine ausreichende Evidenz (Paiva, 2023).

## **Kognitive Dysfunktion**

Achtsamkeitsbasierte, mindfulnessbasierte 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).

### **Melatonin**

Patienten nach einer Krebserkrankung erhielten über 6 Monate in einer doppelblind placebokontrollierten Studie 3mg Melatonin. Untersucht wurden Patienten mit alleiniger neurokognitiver Beeinträchtigung; neurokognitiven und Schlafstörungen oder nur Schlafstörungen. Intent-to-treat-Analysen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede in der neurokognitiven Leistung oder im Schlaf von Baseline bis nach der Intervention. Allerdings zeigte ein größerer Anteil der Patienten mit neurokognitiven Beeinträchtigungen unter Melatonin eine Verbesserung bei der visomotorischen Geschwindigkeit (63% gegenüber 41%,  $p=0,02$ ) und beim nonverbalen Denken (46% gegenüber 28%,  $p=0,04$ ). Unter den Patienten mit Schlafstörungen zeigte ein größerer Anteil, der mit Melatonin behandelt wurde, ein Ansprechen auf die Behandlung in den Bereichen Aufmerksamkeitsverlagerung (44% vs. 28%,  $p=0,05$ ), Kurzzeitgedächtnis (39% vs. 19%,  $p=0,01$ ) und aktigraphisch erfasster Schlafdauer (47% vs. 29%,  $p=0,05$ ) (Lubas, 2022).

### **Omega-3-Fettsäuren**

In einer doppelblind placebokontrollierten Phase-IIb-Studie erhielten 130 Patienten mit Prostatakrebs EPA (3,75g täglich) oder Sonnenblumenöl (3,75g täglich;  $n=65$ ) beginnend 4-10 Wochen vor der Operation für ein Jahr nach der radikalen Prostatektomie (RP). Die Interventionsgruppe war der Kontrollgruppe in Bezug auf die Angst oder Depression, Schlafstörungen, Fatigue und kognitive Funktion nicht überlegen (Savard, 2023).

### **Qigong und Tai Chi**

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden die Auswirkungen einer Mind.Body Übung auf die kognitiven Funktionen von Krebsüberlebenden bewertet. Elf Studien mit 1.032 Teilnehmern, wurden eingeschlossen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Interventionen wie Yoga, Tai Chi und Qi Gong die objektiven (aus

neuropsychologischen Tests, Beurteilungen durch den Arzt) und subjektiven (aus Selbstberichten) kognitiven Funktionen von Krebsüberlebenden verbessern können (Farahani, 2022).

## Lebensqualität

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

### Cannabidiol (CBD)

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten 144 erwachsene Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium und einer Symptombelastung (Gesamtscore der Edmonton Symptom Assessment Scale [ESAS]) von  $\geq 10/90$ , 28 Tage lang titriertes CBD-Öl 100 mg/ml, 0,5 ml einmal täglich bis 2 ml dreimal täglich oder ein entsprechendes Placebo. Nach 14 Tagen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $n_{\text{CBD}}=58$ ,  $n_{\text{Placebo}}=63$ ) festgestellt. Die mediane Dosis des von den Teilnehmern gewählten CBD betrug 400mg pro Tag und korrelierte nicht mit der Opioiddosis. Es gab keine nachweisbare Wirkung von CBD auf Lebensqualität, Depression oder Angstzustände (Hardy, 2022).

In einer Metaanalyse aus 17 Studien (4 in der Onkologie und 13 bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems) konnte keine Wirkung von Cannabinoiden auf die allgemeine Lebensqualität ( $g=-0,02$ , 95% CI  $-0,11-0,06$ ,  $p=0,57$ ) oder das psychische Wohlbefinden ( $g=-0,02$ , 95% CI  $-0,16-0,13$ ,  $p=0,81$ ) gezeigt werden (Belgers, 2023).

### 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).

### 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).

### Melatonin

In einer randomisierten doppelblind placebo-kontrollierten Studie erhielten Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium oder duktalem in situ-Karzinom unter adjuvanter Strahlentherapie Melatonin 20 mg oder Placebo, beginnend in der Nacht vor RT-Beginn bis 2 Wochen nach RT. Für eine Zwischenanalyse wurden 72 Patienten einbezogen. Es fand sich kein signifikanter Vorteil für Melatonin im Vergleich zu



Placebo. Die FACIT-Werte für körperliches, soziales, emotionales und funktionelles Wohlbefinden unterschieden sich nicht signifikant. Die einzelnen ESAS-Symptome Angst, Wohlbefinden, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schlaf und Müdigkeit waren nicht signifikant unterschiedlich, mit Ausnahme der Depression ( $p .04$ ). Ein Rückgang der Depressionswerte um 0,01 Einheiten wird jedoch nicht als klinisch signifikant angesehen. Es gab keine unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4. Die Analyse ergab kaum Hinweise auf eine Wirkung, und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen (Khorasanchi, 2022).

## Mistel

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; Kienle, 2010; Melzer, 2009). 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; Kienle, 2010; Melzer, 2009).

Ein 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).

In einem Systematischen Review wurden 9 RCTs und 7 nicht-randomisierte Interventionsstudien mit 833 bzw. 2831 Teilnehmern eingeschlossen. Die Prä-Post-Änderungen bei der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen ergaben eine gepoolte standardisierte mittlere Differenz für die RCTs von SMD = 0,61 (95% CI 0,47-0,75;  $p < .0001$ ) und für die retrospektiven NRSIs von SMD = 0,46 (95% CI 0,10-0,82;  $p = .01$ ). Das Risiko einer Verzerrung war bei den RCTs gering bis hoch und bei allen NRSIs schwerwiegend. Die Sicherheit der Evidenz war mäßig für die RCTs und sehr gering für die NRSIs (Loef, 2023).

### 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<sup>1,2</sup>. 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).

### **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).

### **Qigong**

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).

Ähnliches zeigte ein systematisches Review bestehend aus 17 Studien mit kumulativ 1236 Patienten. Die Qualität der eingeschlossenen Studien war im Allgemeinen niedrig; nur 5 der 17 Studien wurden als qualitativ hochwertig eingestuft. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Wirksamkeit von Qigong auf die Lebensqualität ( $n=950$ , standardisierte mittlere Differenz (SMD), 0,65, 95%CI 0,23 bis 1,08,  $p=0,002$ ). (Meng, 2021).

Auch in einem anderen systematischen Review mit Metaanalyse aus 14 Artikeln (10 in der Metaanalyse) zeigte sich eine bessere Lebensqualität durch Qigong (Mean Difference 11,04, 95%CI 9,56 bis 12,53) (Kuo, 2021).

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).

In einer anderen Studie war das Ziel, die Wirkung von Qigong auf Stress, Müdigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit einem Kopf- und Halstumor zu untersuchen, die eine (intensitätsmodulierte) Bestrahlung erhalten hatten. Alle Probanden führten ab Beginn der Bestrahlung 4 Wochen lang an 5 Wochentagen Qigong durch. Der Pre- und Post-Test-Score-Vergleich der Lebensqualität (FACIT-HN) zeigte eine signifikante Verbesserung ( $p \leq 0,05$ ) (Sagaonkar, 2021).

## Reiki

In einer Pretest-Posttest-Studie mit einer Kontrollgruppe – 70 Patientinnen mit Brustkrebs insgesamt, 35 Teilnehmern in der Experimentalgruppe und 35 in der Kontrollgruppe – erhielt die experimentelle Gruppe 6 Sitzungen Reiki-Therapie. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC QLQ-C30 gemessen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe im Falle der Subskalen zum Allgemeinen Wohlbefinden sowie eine statistisch signifikant geringere Belastung in den Subskalen der körperlichen Funktion und Symptomlast insgesamt ( $p < 0,001$ ) (Karaman, 2021).

In einem Systematischen Review wurden 21 Publikationen mit 1375 Patienten, die eine bioenergetische Therapien wie Reiki, Therapeutic Touch, Healing Touch und Polarity Therapy bekamen, analysiert. Bei den Patienten lag hauptsächlich Brustkrebs vor. In Bezug auf Lebensqualität, Schmerzen und Übelkeit zeigten die Interventionen zwar kurzfristig eine Verbesserung, langfristig waren jedoch keine Unterschiede festzustellen. Studien mit hoher Studienqualität zeigten keinen Unterschied zwischen

bioenergetischen Therapien und aktiven (Placebo, Massage, RRT, Yoga, Meditation, Entspannungstraining, Begleitung, freundlicher Besuch) und passiven Kontrollgruppen (übliche Pflege, Ruhe, Schulung). Nur Studien mit einer niedrigen Studienqualität konnten signifikante Effekte nachweisen (Hauptmann, 2022).

## Tai Chi

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).

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).

Ein weiteres systematisches Review und Metaanalyse aus 16 RCTs mit 1268 Teilnehmern zeigte, 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).

In drei weiteren systematischen Reviews und Meta-Analysen mit bis zu 1268 Patientinnen mit Mammakarzinom wurden positive Effekte von Tai Chi auf verschiedene physische und psychologische Symptome nachgewiesen und zum Teil eine Verbesserung der Lebensqualität von Brustkrebspatienten dokumentiert. Es wird aber von allen Autoren darauf hingewiesen, dass die Methodik der Studien Schwächen aufweisen, die keine definitiven Aussagen im direkten Vergleich zu konventionellen Bewegungsprogrammen zulassen. Dazu fehlen kontrollierte, randomisierte Studien mit definierten Kontrollgruppen (Huang, 2021; Liu, 2020; Luo, 2020).

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

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, 2020).

In einer randomisierten Studie mit 120 Krebspatienten ging es um die Wirkung von Tai Chi und Krafttraining mit unterschiedlicher Intensität auf Fatigue und Lebensqualität. Die Aufteilung erfolgte in vier Gruppen: je eine Tai Chi- und Kraft-Gruppe mit hoher Intensität, eine Kraftgruppe mit niedriger Intensität und eine Kontrollgruppe. Das Training erfolgte jeweils über 12 Wochen. In den aktiven Gruppen zeigten sich signifikante Verbesserungen der Fatigue und Lebensqualität ( $p < 0,05$ ). Die Gruppen mit hoher Intensität des Trainings zeigten signifikant größere Effekte ( $p < 0,05$ ). Darüber hinaus zeigten Patienten in der Tai Chi-Gruppe signifikantere Verbesserungen in den eingesetzten Fragebögen zur Lebensqualität im Vergleich zu den Gruppen mit dem Krafttraining ( $p < 0,05$ ) (Cheng, 2021).

## Vitamin D

Die aktuelle Studie untersuchte longitudinale Assoziationen zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>) 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).

## Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2015; 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, 2017).

Ein weiteres systematisches Review mit Metaanalyse aus 26 Studien mit 2069 Patienten beobachtete unmittelbar nach der Yoga-Intervention eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Die gepoolten mittleren Unterschiede im sozialen (gewichtete mittlere Differenz [WMD]: 1,36, 95% CI 0,12–2,61), emotionalen (WMD: 1,46, 95% CI 0,26–2,66) und funktionellen Wohlbefinden (WMD: 2,04, 95% CI 0,21–3,87) waren in der Yogagruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Patienten, die Yoga praktizierten, zeigten signifikante Verbesserungen des körperlichen und des geistigen Wohlbefindens und der Schlafqualität sowie eine Verringerung von Angstzuständen, Depression, Stress, Müdigkeit und Schmerzen unmittelbar nach der Yoga-Intervention (Hsueh, 2021).

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 Gantest (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).

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden 29 Männer mit neu diagnostiziertem lokalisiertem Prostatakrebs vor einer radikalen Prostatektomie wurde Yoga für 6 Wochen ( $n = 14$ ) gegen die Standardbehandlung ( $n = 15$ ) untersucht. Gemessen wurde die Lebensqualität zu Studienbeginn, präoperativ und 6 Wochen postoperativ mit dem Expanded Prostate Index Composite (EPIC) Fragebogen und verschiedenen Fragebögen aus dem Messsystem des Functional Assessment of Cancer Therapy (FACIT): General (FACIT-G), Prostate (FACIT-P) und Fatigue (FACIT-F). Der größte Nutzen von Yoga für die Lebensqualität wurde bei EPIC-sexuell (mittlere Differenz 8,5 Punkte), FACIT-F (6,3 Punkte), FACIT-G funktionelles Wohlbefinden (8,6 Punkte), physisches Wohlbefinden (5,5 Punkte) und soziales Wohlbefinden (14,6 Punkte) gesehen (Kaushik, 2021).

In einer anderen randomisierten kontrollierten Studie wurden 94 Frauen mit Brustkrebs in eine von drei Gruppen randomisiert: auf Yoga basierende Übungen ( $n=31$ ); „konventionelles“ umfassendes Training (Aerobic, Widerstand und Flexibilität;  $n=31$ ); oder eine Vergleichsgruppe, die es den Teilnehmern ermöglicht, ihre eigenen bevorzugten Übungsaktivitäten auszuwählen, wie Aerobic, Krafttraining, Tai Chi oder Wassergymnastik ( $n=32$ ). 72 Teilnehmer absolvierten das 6-monatige Übungsprogramm ( $n=20$ ;  $n=26$  und  $n=26$ ). 64 Teilnehmer ( $n=17$ ;  $n=21$ ;  $n=24$ ) konnten nach einem Jahr ausgewertet werden. Alle Gruppen trainierten drei Stunden

wöchentlich über sechs Monate. Die Yoga-Gruppe hatte ein strukturiertes Yoga-Übungsprogramm mit Schwerpunkt auf Atembewusstsein und Körperhaltungen. Die summierten Ergebnisse der physischen und mentalen Gesundheit mittels SF-36 wurden zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Die Schlafqualität wurde anhand des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) bewertet. In der Yoga-Gruppe verbesserte sich im Vergleich zur Kontroll- und konventionellen Gruppe die physische Funktion signifikant ( $p < 0,025$ ). Insgesamt verbesserten sich bei allen Teilnehmern in allen drei Gruppen die physische und psychische Gesundheit. Bei den PSQI-Scores wurde keine Veränderung festgestellt (Hughes, 2021).

In einer weiteren Studie wurden die Auswirkungen von Yoga auf die Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs untersucht. Randomisiert wurde in eine Yoga- (Gruppe 1,  $n = 15$ ) und eine Kontrollgruppe (Gruppe 2,  $n = 16$ ). Yoga wurde in der Interventionsgruppe 10 Wochen lang zweimal wöchentlich praktiziert. Die Lebensqualität wurde mit einem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen vor der Behandlung sowie in Woche 10 bewertet. Die Yoga-Gruppe hatte signifikante Verbesserungen in den funktionellen und globalen Scores des EORTC-QLQ-C30 nach der Behandlung ( $p < 0,05$ ). Die Kontrollgruppe zeigte eine signifikante Verbesserung in der Symptomsubskala beobachtet ( $p = 0,035$ ). (Eyigor, 2021).

Bei 96 Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium II/III während Chemo- und/oder Strahlentherapie, wurde eine Yoga-Intervention durchgeführt. In der Interventionsgruppe verbesserte sich die Funktionsskala vom Ausgangswert bis 16, 32 und 48 Wochen auf  $44,49 \pm 2,31$ ,  $55,64 \pm 2,09$ ,  $60,8 \pm 1,96$  bzw.  $72,14 \pm 1,79$ . In der Gruppe I wurde nur eine geringe Verbesserung vom Ausgangswert  $46,27 \pm 1,76$  bis 48 Wochen  $54,43 \pm 2,38$  festgestellt. In Gruppe II verbesserte sich die Müdigkeit von der Ausgangssituation bis zu 16, 32 und 48 Wochen auf  $42,38 \pm 2,70$ ,  $54,9 \pm 2,79$ ,  $58,33 \pm 2,61$ ,  $62,44 \pm 2,58$  bzw. und in der Kontrollgruppe wurde von der Ausgangssituation  $42,18 \pm 2,81$  bis zu 48 Wochen  $50,95 \pm 3,20$  eine insgesamt geringe Verbesserung festgestellt. In Gruppe II verbesserte sich die Lebensqualität vom Ausgangswert über 16, 32 und 48 Wochen auf  $37,33 \pm 1,33$ ,  $39,87 \pm 2,99$ ,  $38,79 \pm 3,23$  bzw.  $74 \pm 1,59$ . In der Kontrollgruppe verschlechterte sich die Lebensqualität während der Behandlung vom Ausgangswert ( $39,51 \pm 0,96$ ) bis 48 Wochen ( $20,51 \pm 1,57$ ) (Mishra, 2022).

In einem systematischen Review wurden Patientinnen untersucht, die sich einer Brustkrebsbehandlung unterziehen. Insgesamt zeigte die Mehrheit der RCTs einen signifikanten Nutzen von Yoga-Interventionen in Bezug auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität, Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schlafqualität, Angst, Depression und Stress (Selvan, 2022).

In einer Studie mit 19 Patienten nach Krebsbehandlung wurden zu Studienbeginn, nach der Yoga Therapie (YT) und 6 Wochen nach Abschluss keine signifikanten Veränderungen in Müdigkeit oder Lebensqualität festgestellt werden (Brunet, 2023).

## Luftnot

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

## Qigong

Insgesamt 156 Lungenkrebspatienten nahmen an einer Studie teil, in der sie randomisiert einer Qigong-Gruppe (6 Wochen Intervention) oder einer Wartelisten-Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Es wurde eine signifikante Verbesserung von Dyspnoe ( $p = 0,002$ ) und Angstzuständen ( $p = 0,049$ ) in der Qigong-Gruppe von der Ausgangsbeurteilung bis zum Ende der Intervention in der 6. Woche beobachtet (Änderungen innerhalb der Gruppe). Qigong war als Intervention wirksam bei der Verringerung von Dyspnoe und Husten und der Verbesserung der QOL. Es wurden jedoch mehr als 6 Wochen benötigt, um die Wirkung von Qigong auf die Verbesserung der Atemnot nachzuweisen. Außerdem profitierten Männer stärker als Frauen (Molassiotis, 2021).

## 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 Lymphödemem 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 Lymphödemem 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, 2000; Micke, 2003).

## Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2015; 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 wurden in einem systematischen Review 7 Studien mit unterschiedlichen Yoga-Stilen ausgewertet. Die Dauer der Intervention und Postinterventionsanalysen reichten von 8 Wochen bis 12 Monaten. Alle Studien zeigten Verbesserungen hinsichtlich Lymphödemen und den daraus resultierenden Bewegungseinschränkungen, wodurch sich auch die Lebensqualität verbesserte (Saraswathi, 2021).

Zusätzlich wurden 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).

Eine andere Studie untersuchte die Auswirkungen von Hatha Yoga auf Bewegungsumfang und Kraft bei Frauen mit Lymphödem bei Brustkrebs. Insgesamt beendeten 93 Patienten die Studie. Die Yogagruppe ( $n=48$ ) erhielt 3 Monate lang eine Hatha-Yoga-Intervention; die Kontrollgruppe ( $n=45$ ) erhielt die Standardversorgung, einschließlich Empfehlungen zu Kompressionsmanschetten, Hautschutz und Pflege des betroffenen Arms. Nach 3 Monaten verbesserte sich der Bewegungsumfang in der betroffenen Extremität signifikant und war signifikant höher als in der Kontrollgruppe: um 76,76 Grad für die Flexion ( $p<0,001$ ), um 18,92 Grad für die Extension ( $p<0,001$ ), um 80,21 Grad für die Abduktion ( $p<0,001$ ), um 33,29 Grad für die Innenrotation ( $p<0,001$ ), um 27,36 Grad für die Außenrotation ( $p<0,01$ ). Kraft für Handgelenkflexion und Kraftindex in der betroffenen Extremität verbesserten sich in der Yogagruppe um 6,0 kg ( $p<0,001$ ) bzw. 8,25% ( $p<0,001$ ) und um 1,1kg ( $p>0,05$ ) und 1,44% ( $p>0,05$ ) in der Kontrollgruppe (Odynets, 2021b).

## Maligne Wunden

### Grüner Tee

Ein systematisches Review berichtet von 7 Studien mit 371 Patienten (hauptsächlich Brust- und Prostatakrebs). Die Dosierung von grünem Tee reichte von 28 mg bis 1600 mg EGCG, Interventionszeiten lagen bei 7 Tagen bis 6 Monaten mit verschiedenen Anwendungen (topische Applikation 2 Studien; orale Gabe 5 Studien). Die Studien zeigten eine heterogene methodische Qualität und heterogene Ergebnisse. Topischer grüner Tee war genauso wirksam wie Metronidazol-Pulver bei der Reduzierung des Geruchs von malignen Wunden (1 Studie;  $N=30$ ) mit einer daraus resultierenden Steigerung der Geruchskontrolle ( $p < 0,001$ ), der Lebensqualität (QoL) ( $p<0,001$ ), Verbesserung des Appetits ( $p < 0,001$ ) und der sozialen Aktivitäten ( $p<0,001$ ). Strahlentherapie-induzierter Durchfall war in der Grüntee-Interventionsgruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (1 Studie;  $N=42$ ; Woche 4+5: ohne Durchfall  $p=0,002$ ) (Wiese, 2023).

## Honig

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).

## Meteorismus

### Probiotika

In einem anderen systematischen Review aus 12 Studien (974 Teilnehmer; 10 RCTs, 2 einarmige prä-post-Studien) wurden 10 Studien mit Patienten unter aktiver Krebsbehandlung und 2 Studien nach der Krebstherapie eingeschlossen. 3 Studien verwendeten Präbiotika, 7 Studien verwendeten Probiotika und 2 Studien verwendeten eine Kombinationstherapie. Die am häufigsten verwendeten probiotischen Stämme stammten aus der Gattung Lactobacillus. Es gab insgesamt nur minimale Hinweise darauf, dass Präbiotika die gastrointestinalen Beschwerden verbessern.

Probiotika wurden mit signifikanten Verbesserungen bei Bauchschmerzen (n = 2), Meteorismus (n = 2) und Durchfall (n = 5) sowie mit Verbesserungen bei Angstzuständen (n = 1), Depressionen (n = 1), Müdigkeit (n = 1) und der allgemeinen Lebensqualität (n = 2) assoziiert (Deleemans, 2021).

## 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 (Sahebjamee, 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 weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studie erhielten 20 Darmkrebspatienten unter Bestrahlung rektal entweder 1g 3% Aloe Vera-Salbe zweimal täglich oder Placebo-Salbe über 6 Wochen. Als Endpunkte wurde primär die Entwicklung der Strahlenproktitis untersucht sowie sekundär die Lebensqualität und der psychosoziale Status (mittels HAD-Fragebogen). Es zeigten sich signifikante Verbesserungen im Falle von weniger Diarrhoe, mehr Lebensqualität, weniger depressive Symptome (Sahebnaasagh, 2022)

### 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).

In einem anderen systematischen Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit von Curcumin zur Vorbeugung und Linderung der Entwicklung und der Schwere von RT/RCT-induzierter oraler Mukositis wurden neun Studien mit insgesamt 582 Patienten eingeschlossen. Oral wurden 1.500–2.000 mg/Tag oder Nanocurcumin (80 mg/Tag/0,1% Mundspülung) vor und während des gesamten Verlaufs der Radio(chemo)therapie verwendet. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Einschränkend bei der Bewertung waren die methodische Qualität aller eingeschlossener Studien und die kleinen Patientenkollektive.

Die Metaanalyse von 5 Studien zur Prophylaxe zeigt eine Reduzierung des Schweregrades der oralen Mukositis (RR 0,48 bei 95%-CI = 0,23 bis 0,99,  $p = 0,05$ ), verhinderte nicht die Gesamtinzidenz (RR 0,99 bei 95%-CI = 0,95 bis 1,03,  $p = 0,67$ ), verzögerte jedoch den Beginn der Mukositis (RR 0,38 bei 95%-CI = 0,18 bis 0,80,  $p = 0,01$ ). Der mittlere Grad der Mukositis (Grad 3) war bei Curcumin mit einem mittleren Unterschied von (-0,85 bei 95%-CI = -1,02 bis 0,67,  $p < 0,00001$ ) gegenüber der Kontrollgruppe reduziert. Die Zusammenfassung von 2 Studien begünstigte Curcumin



mit einer signifikanten Verringerung des Schmerzwertes bei einer mittleren Differenz von -2,17 bei 95%-CI = -2,77 bis -1,58,  $p < 0,00001$  gegenüber Chlorhexidin (Dharman, 2021).

Die Mukositis assoziiert mit einer Hochdosischemotherapie konnte in einer prospektiven Studie durch Gabe von Curcumin (4g 2x/d als Kau-/Lutschtabletten) nicht signifikant reduziert werden. Jedoch wurde die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung durch Curcumin im Vergleich zur Standardversorgung signifikant reduziert (47% vs. 90%,  $p = 0,026$ ) (Punatar, 2022).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie erhielten 37 Patienten mit Kopf-Halstumoren mit strahlenbedingter oraler Mukositis Grad 1 bis 3 Curcumin-Mundwasser (0,1% w/v); Curcumin-Weichgel, das 40mg Curcuminoide als Nanomicellen enthält, oder Placebo-Mundwasser für 1 Minute dreimal täglich während der Bestrahlung. Patienten, die entweder mit oralem oder topischem Curcumin behandelt wurden, zeigten in den ersten drei Wochen nach der Verabreichung eine signifikante Verringerung des Schweregrads und des Brennens im Zusammenhang mit OM ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Placebo. Am Ende der Studie waren mehr als 33 % der Probanden, die Curcumin-Mundwasser verwendeten, und 15 % der Patienten, die Curcumin-Nanokapseln verwendeten, frei von Ulcera, während alle Probanden, die Placebo erhielten, eine orale Mucositis hatten. Die Reduktion der numerischen Bewertungsskala und der WHO-Skala zwischen den Curcumin-Gruppen war vergleichbar, ohne signifikante Unterschiede (Ramezani, 2023)

In einer randomisierten doppelblinden Studie wurden 71 Patienten, die an einer chemotherapiebedingten oralen Mukositis litten, nach dem Zufallsprinzip in Curcumin-, Mucosamin- und Chlorhexidin-Gruppen eingeteilt. Nach WHO-, OMAS- (Erythem) und NRS-Kriterien wurde in der Curcumin-Gruppe ab dem dritten Tag und damit wesentlich früher als in den beiden anderen Gruppen eine vollständige Abheilung erreicht, ( $p < 0,05$ ). Der OMAS-Score für Ulzerationen zeigte in der Curcumin-Gruppe eine Verbesserung ab dem 5. Tag, was im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant schneller war ( $p = 0,04$ ) (Fardad, 2023).

*Für alle Studien gilt: Da Curcumin ein starkes Antioxidans ist, wären Langzeitfollow-up Daten zum Überleben notwendig, um die Sicherheit der Therapie bzw. eine mögliche Therapieabschwächung zu beurteilen.*

## 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 Mukositisscore 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 weiteren 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 Mukositis 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).

Danach erschienen weitere Metaanalysen, die teilweise widersprüchliche Ergebnisse zeigten:

In einer Metaanalyse aus 2020, in der ausschließlich randomisiert kontrollierte Studien (n = 3 mit 314 Patientendaten für Glutamin) betrachtet wurden, 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 anderen Metaanalyse reduzierte Glutamin im Vergleich zu Placebo signifikant die Inzidenz von durch Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter oraler Mukositis Grad 3 und 4 (RR, 0,53; 95% CI, 0,32–0,88). In der Subgruppenanalyse gilt dies für orale Glutamingabe (RR, 0,56; 95% KI, 0,34–0,92). Glutamin verursachte eine grenzwertig signifikante Reduktion des Risikos einer durch Strahlentherapie induzierten oralen Mukositis Grad 3 und 4 (RR, 0,75; 95 % CI, 0,58–0,99) und konnte als präventiv wirksam errechnet werden (RR, 0,51; 95 % CI, 0,28–0,94) (Peng, 2021).

In einer weiteren Metaanalyse aus 15 RCTs mit 988 Teilnehmern reduzierte Glutamin nicht das Auftreten der Mukositis (RR 0,94), aber es reduzierte den Schweregrad (SMD -0,73) und das Auftreten einer höhergradigen Mukositis (RR 0,41). Darüber hinaus reduzierte Glutamin die Häufigkeit des Einsatzes von Opioid-Analgetika (RR 0,84), der Notwendigkeit von zusätzlicher (enteraler) Ernährung (RR 0,46), Krankenhausaufenthalt (RR 0,39) und Behandlungsunterbrechungen (RR 0,49) aufgrund einer oralen Mukositis (Tang, 2022b).

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).

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 ( $p = 0,05$ ) (Pytlik, 2002; Yarom, 2019). 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.

In einem systematischen Review mit Metaanalyse zum Nutzen einer Glutamin-Supplementierung auf orale Mukositis, die eine Chemotherapie (CT) und/oder Strahlentherapie (RT) erhalten, wurden 15 RCTs mit 988 Teilnehmern eingeschlossen. Glutamin reduzierte nicht das Auftreten der Mukositis (RR 0,94), aber es reduzierte den Schweregrad (SMD -0,73) und das Auftreten einer schweren Mukositis (RR 0,41). Darüber hinaus reduzierte Glutamin die Häufigkeit des Einsatzes von Opioid-Analgetika (RR 0,84), der Notwendigkeit von enteraler Ernährung (RR 0,46), Krankenhausaufenthalt (RR 0,39) und Behandlungsunterbrechungen (RR 0,49) aufgrund einer oralen Mukositis (Tang, 2022b).

## Honig

Honig wurde in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen untersucht (Cho, 2015; Co, 2016; Munstedt, 2019; Yang, 2019). 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).

In einer randomisierten Phase II doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 84 Patienten mit Radio- oder Radiochemotherapien bei Kopf-Hals-Tumoren entweder 3% Melatonin-Mundspülungen oder Placebo zur Prävention und Behandlung von oraler Mukositis. Verglichen mit dem Placebo-Arm war die RTOG-definierte Inzidenz einer schweren oralen Mukositis nicht vermindert. Bei mit Cisplatin behandelten Patienten ergab sich eine verminderte Inzidenz der schweren oralen Mukositis (44 vs. 78%;  $p = 0,02$ ) und Dauer ein Verminderung Dauer einer schweren oralen Mukositis (0 vs. 22 Tage;  $p = 0,022$ ) Die mediane Dauer ulzerativer oraler Mukositis war im Melatonin-Arm ebenfalls signifikant kürzer (49 vs. 73 Tage;  $p = 0,014$ ). Die Rate der

unerwünschten Ereignisse und die Gesamtansprechrate waren in beiden Armen vergleichbar (Lozano, 2021).

### **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**

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 oraler 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).

In einer doppelblind randomisierten klinischen Studie mit 64 Patienten mit Mundkrebs, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, wurde in der Interventionsgruppe eine symbiotische Mundspülung verordnet und in der Kontrollgruppe eine Mundspülung mit normaler Kochsalzlösung. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Verringerung des Schweregrads der oralen Mukositis ( $p < 0,05$ ). Die Inzidenz der schweren oralen Mukositis (Grad 3) während des Behandlungszeitraums betrug 11,59% in der Fallgruppe und 36,45% in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) (Manifar, 2023).

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit von Probiotika bei der Behandlung der durch Chemotherapie verursachten Mukositis bei malignen Erkrankungen im Kopf- und Halsbereich wurden 3 Studien eingeschlossen. 2 Studien berichteten positive Ergebnisse, eine zeigte keinen Vorteil für Probiotika. In der Metaanalyse kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Probiotika eine wirksame Methode sind, um die Schwere der Mukositis-Symptome zu vermindern (Minervini, 2023).

### 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 hämatoonkologischen 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).

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 87 Patientinnen mit Brustkrebs mit normalen Zinkspiegeln oral Zinksulfat. Während der 4 Zyklen der Chemotherapie zeigte sich, dass der Schweregrad von Chemotherapie-induzierte orale Mukositis nach den ersten 3 Zyklen niedriger war als in der Kontrollgruppe (p<0,05). Darüber hinaus war die Schwere der Schmerzen und die Mundtrockenheit nach den ersten beiden Zyklen signifikant geringer (p<0,05). Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Lebensqualität beobachtet (p>0,05) (Roayaei, 2023).

In einem Systematische Review aus 12 RCTs mit 783 Patienten zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse eine positive Wirkung einer Zinksupplementierung auf die Inzidenz der oralen Mukositis unter Chemo- oder Strahlentherapie. Allerdings ist die Heterogenität zwischen den Studien hoch (Liu, 2023a).

## **Muskel- und Gelenksbeschwerden unter antihormoneller Therapie**

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Plazeboeffekt hinaus.

### **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  $\leq 40$  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 Gelenksbeschwerden, Schmerzen, Einschränkungen im täglichen Leben durch die Gelenksbeschwerden 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 Gelenksbeschwerden 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).

### Selen

Die schützende Wirkung von Melatonin auf die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität wurde in einer randomisierten kontrollierten 3-armigen Studie mit 66 Patienten ebenfalls untersucht. Melatonin wurde täglich in einer Dosis von 20mg für 5 Tage verabreicht, Melatonin hatte keinen Einfluss auf die Prävalenz der akuten Nierenschädigung und die Häufigkeit des Magnesium- und Kaliumverlusts im Urin. Leichte Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, Übelkeit und Erbrechen wurden in der Melatonin-Gruppe berichtet (Karvan, 2022).

Eine prospektive Beobachtungsstudie wurde an 60 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Hals-Region durchgeführt, die dreiwöchentlich eine Chemoradiotherapie mit Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) erhielten. Siebenundzwanzig Patienten erreichten die volle Cisplatin-Dosis (300 mg/m<sup>2</sup>), die anderen 33 Patienten nicht. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl eine leichte Nierenschädigung als auch ein Selenmangel vor der Behandlung unabhängig voneinander negative Auswirkungen auf das Erreichen der vollen Cisplatin-Dosis hatten (Ohkoshi, 2021).

## Ösophagitis

### Glutamin

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 soll durch seine wundheilende Wirkung nützlich sein, um die Schwere von Toxizitäten, wie die Ösophagitis, zu reduzieren.

Wenige Studien mit wenigen Probanden zeigten widersprüchliche Ergebnisse:

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. Insgesamt 28 Patientinnen erhielten oral Glutamin 10 g dreimal täglich. Weitere 28 Patientinnen ohne zusätzliche Glutamingabe bildeten die Kontrollgruppe. Eine Dysphagie trat signifikant seltener in der Glutamin Gruppe auf ( $p < 0,001$ ) (Gul, 2020).

In einer anderen Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenen bösartigen Tumoren des Thorax aufgenommen, die gleichzeitig eine Chemotherapie/Strahlentherapie oder

eine Strahlentherapie allein erhielten, mit Strahlendosen für die Speiseröhre  $\geq 45$  Gy. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten zweimal täglich 4g Glutamin oder Glycin als Placebo. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 53 Patienten eingeschlossen. Es gab keinen Unterschied in der Ösophagitis. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse abgebrochen (Futiley) (Alshawa, 2021).

Bedacht werden muss zudem, 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 ( $p = 0,05$ ) (Pytlik, 2002; Yarom, 2019).

## Polyneuropathie

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

### 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).

Patienten mit Krebs, die sich in einer Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel (Carbo-Tax) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) befanden, erhielten acht Tage lang zweimal täglich 150 mg CBD-Öl (300 mg/Tag), beginnend einen Tag vor Beginn der Chemotherapie. Die Kontrollen wurden aus einer ähnlichen Patientenkohorte

gewonnen, die kein CBD erhalten hatte. Mit CBD behandelte Patienten waren im Vergleich zu den Kontrollen signifikant älter. CAPOX-Patienten, die mit CBD behandelt wurden, hatten eine signifikant niedrigere Baseline-bereinigte Differenz bei den Patient Reported Outcomes (Kälteempfindlichkeit bei Berührung, Unbehagen beim Schlucken kalter Flüssigkeiten und Unbehagen im Hals). Bei den Patienten, die Carbo-Tax erhielten, wurden keine signifikanten Unterschiede bei den PRO-Elementen festgestellt. (Nielsen, 2022b).

*Aufgrund der geringen methodologischen Qualität der Studie ist die Aussagekraft gering.*

### **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, 2020).



## 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).

## Yoga

Krebsüberlebende mit Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie-Schmerzen mit Brust-, Magen-Darm- und gynäkologischen Tumoren wurden randomisiert (2:1) und erhielten eine 8-wöchige Yoga-Intervention oder Usual Care. Nachdem 21/50 der Teilnehmer eingeschrieben waren, erforderte die COVID-19-Pandemie, dass die Yoga-Intervention virtuell (in Zoom) durchgeführt wurde. Die Teilnehmer (n=28 Yoga, n=16 Kontrolle) waren überwiegend weiblich (96 %) und es wurde eine Erkrankung im Stadium III/IV diagnostiziert (66 %). Die Teilnehmer der Yoga-Gruppe erlebten signifikante Verbesserungen über die Zeit (Innergruppen-Vergleich), einschließlich der durch die Polyneuropathie hervorgerufenen Schmerzen (mediane Veränderung = -1,7,  $p < 0,0001$ ) und sensorischen Einschränkungen (mediane Veränderung = -14,8,  $p < 0,0001$ ). Im Vergleich zur Kontrollgruppe gab es nur Verbesserungen in Müdigkeit ( $p=0,05$ ) und depressive Verstimmungen ( $p=0,04$ ) (Knoerl, 2022).

## Perioperativer 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).

### Melatonin

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden insgesamt 90 Krebspatienten, die sich elektiven Operationen unter Vollnarkose unterzogen, mit oralem Melatonin 0,3mg/kg, 0,5mg/kg oder Placebo behandelt. Der Visual Analogue Score (VAS), die Ramsay Sedation Scale (RSS) und die Stanford Sleepiness Scale (SSS) wurden verwendet, um Angst, Sedierung und Schläfrigkeit vor und 90 Minuten nach der Prämedikation zu beurteilen. Melatonin hatte im Vergleich zu Placebo keine signifikante anxiolytische Wirkung, jedoch dosisabhängig eine beträchtliche sedative und verbesserte die hämodynamische Stabilität. Melatonin in einer Dosis von 0,5mg/kg (Gruppe B) ergab eine bessere Sedierung (RSS-Score: 3,30 +/- 0,11) und hämodynamische Stabilität (Abfall der mittleren Herzfrequenz: um 7,4 nach Prämedikation) als Melatonin in einer Dosis von 0,3mg/kg (RSS-Score: 2,77 +/- 0,12; Rückgang der mittleren Herzfrequenz nach Prämedikation: um 7,76) und als das Placebo (RSS-Score: 2,17 +/- 0,07; Rückgang der mittleren Herzfrequenz: um 0,2) (Ravikiran, 2021).

### Omega-3-Fettsäuren

In einem Systematischen Review wurden 12 Studien mit 702 Patienten mit kolorektalem Karzinom eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass eine präoperative Supplementierung mit PUFAs die postoperativen infektiösen Komplikationen verbesserte (RR: 0,37, p=0,02). Außerdem verkürzte die präoperative

Supplementierung (WMD: -2,27,  $p < 0,001$ ) und die postoperative Supplementierung (WMD: -2,66,  $p = 0,01$ ) den postoperativen Krankenhausaufenthalt. Darüber hinaus erhöhte die Supplementierung bei Chemotherapiepatienten signifikant den Albuminwert (WMD: 0,48,  $p = 0,03$ ) und senkte das C-reaktive Protein (CRP) (WMD: -6,12,  $p = 0,02$ ) (Li, 2023b).

In einer randomisierten Studie erhielten Patienten mit Speiseröhrenkrebs postoperativ eine Fischöl-Lipidemulsionen mit 0,4 g/kg/Tag oder 0,8 g/kg/Tag Fischöl. LCT/MCT 50:50. Omega-3 Fettsäuren führten nicht zu einer Veränderung der frühen Entzündungsreaktion (Suarez-Lledo Grande, 2024).

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten 130 Patienten mit Prostatakarzinom Omega-3-Fettsäuren (3,75g Fischöl) oder Placebo, beginnend 7 Wochen vor der radikalen Prostatektomie bis zu einem Jahr nach der Operation. Die Lebensqualität wurde anhand der validierten Fragebögen EPIC-26 und IPSS bewertet. Intention-to-treat-Analysen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei der 12-monatigen Nachbeobachtung zeigten die Per-Protocol-Analysen jedoch eine signifikant geringere Harnblasenreizung für die Interventionsgruppe (Moussa, 2023).

In einem systematischen Review aus 12 RCTs mit 1456 Patienten wurden in 10 Studien ausschließlich Patienten mit Krebs eingeschlossen, 7 Studien verwendeten eine Kombination aus EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) als Intervention und 5 Studien verwendeten EPA allein. 8 von 12 Studien setzten die präoperative Ernährungsunterstützung bis in die postoperative Phase fort. In den neun Studien, die über Mortalität berichteten, wurde kein Unterschied festgestellt. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts lag zwischen 4,5 und 18 Tagen in der Interventionsgruppe und 3,5 bis 23,5 Tagen in der Kontrollgruppe (keine Angabe zu Signifikanzniveaus). Omega-3-Fettsäuren hatten keinen Einfluss auf das postoperative C-reaktive Protein und die Wirkung auf Zytokine (einschließlich Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin (IL)-6 und IL-10) war inkonsistent. Zehn der 12 Studien wiesen ein geringes Risiko einer Verzerrung auf, eine Studie wies eine moderate Verzerrung aufgrund der Zuordnung und Verblindung auf (George, 2023).

## Probiotika

In einem systematischen Review aus 15 RCTs mit Patienten mit kolorektalem Karzinom gab es einen Trend zu geringeren Raten postoperativer infektiöser und nicht-infektiöser Komplikationen bei Probiotika im Vergleich zu Placebo. Probiotika reduzierten die bakterielle Translokation, hielten die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut aufrecht und sorgten für ein besseres Gleichgewicht zwischen nützlichen und pathogenen Mikroorganismen. Die Heterogenität unter den RCTs war hoch. Zu den Faktoren, die die Wirkung von Probiotika beeinflussen, gehören die verwendeten Spezies, Spezies in Kombination vs. einzelne Spezies, die Dauer der Verabreichung und der Ort der Darmresektion (Pitsillides, 2021).

Auch in einem anderen systematischen Review aus 36 RCTs (3305 Teilnehmern) und 6 nicht-randomisierte/Beobachtungsstudien gab es Hinweise auf eine vorteilhafte Wirkung bei der Vorbeugung von Infektionen in 70% der RCTs (21/30). Fünf RCTs (17%) zeigten einen Vorteil für die Kontrollgruppen, darunter eine Studie mit einer RR 1,57 (95 % KI: 0,79; 3,12). Methodische Qualitätsbeurteilungen ergaben ein insgesamt erhebliches Biasrisiko; nur fünf RCTs hatten ein geringes Biasrisiko (Cogo, 2021).

In einer prospektiven randomisierten doppelblind kontrollierten Studie wurde untersucht, ob durch präoperative Gabe von Probiotika das Risiko eines postoperativen Ileus nach einer kolorektalen Operation vermindert werden kann. Es konnten 60 Patienten ausgewertet werden. Die Inzidenz eines postoperativen Ileus war in beiden Gruppen vergleichbar (10/34 mit Probiotika vs. 11/35 ohne Probiotika,  $p=0,192$  (Rodriguez-Padilla, 2021).

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden 21 RCTs mit perioperativer Gabe von Probiotika/Symbiotika im Vergleich zu Placebo oder Standardbehandlung bei kolorektalen Operationen verglichen. 15 RCTs untersuchten Probiotika und 6 Symbiotika. Unter Probiotika oder Symbiotika traten signifikant weniger infektiöse Komplikationen (RR 0,59; 95% CI 0,47-0,75,  $I^2 = 15\%$ ) und weniger Infektionen an der Operationsstelle (RR 0,70; 95% CI 0,52-0,95,  $I^2 = 0\%$ ) auf. Es traten auch signifikant weniger Lungeninfektionen (RR 0,35; 95% CI 0,20-0,63) und Harnwegsinfektionen (RR 0,41; 95% CI 0,19-0,87) auf, Im Gegensatz fand sich bzgl. Anastomosenlecks (RR 0,83; 95% CI 0,47-1,48) und Wundinfektionen (RR 0,74; 95% CI 0,53-1,03) kein Unterschied. Sensitivitätsanalysen zeigten keinen signifikanten

Unterschied zwischen Probiotika und Symbiotika bei der Verringerung postoperativer Infektionen (RR 0,55; 95% CI 0,42-0,73 versus RR 0,69; 95% CI 0,42-1,13,  $p=0,46$ ) (Veziant, 2022).

In einer Metaanalyse wurden die Auswirkungen von Probiotika/Symbiotika auf das Auftreten infektiöser Komplikationen bei Patienten, die wegen Darmkrebs operiert wurden, untersucht. 14 RCTs mit 1566 Patienten (502 mit Probiotika, 273 mit Symbiotika und 791 mit Placebo) wurden analysiert. Insgesamt verringerte die Verabreichung von Probiotika oder Symbiotika das Risiko, postoperative infektiöse Komplikationen zu entwickeln, signifikant um 37% (relatives Risiko (RR)=0,63, 95% Konfidenzintervall (CI) 0,54-0,74,  $p<0,001$ ). Bei der Betrachtung der verschiedenen Arten von postoperativen infektiösen Komplikationen (Septikämie, Inzisionsinfektion, Infektion der zentralen Leitung, Lungenentzündung, Harnwegsinfektion und Auftreten von Durchfall) war die Verabreichung von Probiotika oder Symbiotika bei allen Komplikationen von Vorteil. Für das Hauptergebnis infektiöser Komplikationen wurden jedoch Hinweise auf eine mögliche Publication Bias gefunden, obwohl die Schätzungen nach der Trim-and-Fill-Analyse immer noch eine Verringerung zeigten (RR=0,72, 95% CI 0,62-0,84,  $p<0,001$ ) (Chen, 2022).

In einem Systematischen Review wurden 23 RCTs zu Probiotika bei Patienten mit kolorektalem Karzinom eingeschlossen. Die Gabe von Probiotika verbesserte deren Lebensqualität, erhöhte die Diversität der Darmmikrobiota, verringerte postoperative Infektionskomplikationen und hemmte die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Die Verwendung verringerte auch die Nebenwirkungen der Chemotherapie, verbesserte die Ergebnisse der Operation, verkürzte die Krankenhausaufenthalte und verringerte das Sterberisiko. Bifidobakterien und Lactobacillus waren die in allen Studien am häufigsten verwendeten Probiotika (Dikeocha, 2022)

In einem systematischen Review wurde der Einfluss von Probiotika oder Symbiotika auf prä-, peri- und postoperative Komplikationen bei der chirurgischen Resektion von Darmkrebs zusammengefasst. Aus 16 Studien wurde eine qualitative Synthese und aus 13 eine Metaanalyse erstellt. Insgesamt verringerte die Probiotikagabe das Auftreten von Ileus (Odds Ratio [OR]=.13, 95% Konfidenzintervall [CI]: .02, .78),

Durchfall (OR=.32, 95% CI: .15, .69), Bauchwassersucht (OR=.35, 95% CI: .13, .92), Sepsis (OR=.41, 95% CI: .22, .80), Lungenentzündung (OR=.39, 95% CI: .19, .83) und Infektion der Operationsstelle (OR=.53, 95% CI: .36, .78). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigten, dass eine niedrigere Dosis (<109 koloniebildende Einheiten), eine längere Verabreichungsdauer (>14 Tage) und eine Verabreichung <=5 Tage vor und >10 Tage nach der Operation die Häufigkeit von Infektionen an der Operationsstelle wirksamer reduzierten (Araujo, 2022).

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse wurden 21 RCTs mit 1776 Patienten mit Magen-Darm-Krebs eingeschlossen. Untersucht wurde die Wirkung von Probiotika oder Symbiotika auf die frühe postoperative Erholung der Magen-Darm-Funktion. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Supplementierung mit Probiotika und Symbiotika zu einer Verkürzung des ersten Flatus (MD, -0,53 Tage), der ersten Defäkation (MD, -0,78 Tage), der ersten festen Nahrung (MD, -0,25 Tage), der ersten flüssigen Nahrung (MD, -0,29 Tage) und des postoperativen Krankenhausaufenthalts (MD, -1,43 Tage). Darüber hinaus verringerte die Supplementierung mit Probiotika und Symbiotika das Auftreten von abdominaler Distension (RR, 0,62) und das Auftreten von postoperativem Ileus (RR, 0,47) (Tang, 2022a)

### Vitamin D

60 Patienten mit Hirntumoren, bei denen eine Operation geplant war, und niedrigen Vitamin D-Spiegeln ( $\leq 20$  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, abdominelle 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 ( $p = 0,009$ ) (Sahebnaasagh, 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 vera

Im Jahr 2005 ergab Eine Metaanalyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien keinen Hinweis auf eine positive Wirkung von Aloe vera-Extrakt auf die Hauttoxizität bei topischer Anwendung während einer Bestrahlung (Richardson, 2005). In den folgenden Jahren wurden weitere randomisierte Studien durchgeführt, die widersprüchliche Ergebnisse lieferten. Einerseits konnte Evidenz für einen günstigen Effekt von Aloe vera auf eine Radiodermatitis generiert werden. Andererseits zeigten andere randomisierte und kontrollierte Studien keine signifikanten Effekte.

Außerhalb von randomisierten und kontrollierten Studien zeigten sich in einer prospektiven Studie mit 60 Patienten unter Radiatio wegen Kopf-Hals-Tumoren positive Effekte von Aloe vera Creme im Vergleich zu Babyöl. Es kam zu einer statistisch signifikanten Verzögerung der Dermatitis in Woche 3 ( $p = 0,04$ ). Grad 1-3 Dermatitis waren seltener ( $p < 0.02$ ) (Grad 4 trat in keiner Gruppe auf) (Rao, 2017).

Auch in einer neueren Doppelblindstudie zeigte sich ein signifikanter verzögernder Effekt durch Aloe vera. Es wurden 76 Frauen, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, zweimal täglich mit einem Aloe-Vera-Gel oder mit Placebo lokal behandelt. 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 ( $p = 0,0001$ ) (Mahtab, 2020).

In einem systematischen Review wurde eine Meta-Analyse mit 10 klinischen Studien mit 562 Brustkrebspatientinnen zur Vorbeugung von Radiodermatitis mit Calendula, Silymarin oder Aloe Vera durchgeführt. Silymarin zeigte positive Wirkungen bei der Milderung der Schäden durch Radiodermatitis, während die Wirksamkeit von Calendula und Aloe vera bei der Behandlung von Radiodermatitis nicht ausreichend belegt ist (Que, 2024).

### **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).

An einer randomisierten, doppelblind placebokontrollierten Studie nahmen 60 Patienten mit Mundhöhlenkrebs teil, die nach Operation eine Radiochemotherapie bekamen. Die Patienten erhielten währenddessen 6 Wochen lang täglich Kapseln mit Kurkuma- 1 g/Tag oder 1,5 g/Tag) oder Placebo während der Radiochemotherapie. 10% bzw. 5% der Patienten mit Curcuma 1 g/Tag ( $p = 0,114$ ) bzw. 1,5 g/Tag ( $p = 0,037$ ) entwickelten eine Dermatitis des Grades 3 im Vergleich zu 30% der Patienten in der Placebo-Gruppe. 25 bzw. 20% der Patienten mit 1 g/Tag ( $p = 0,011$ ) bzw. 1,5 g/Tag ( $p = 0,004$ ) entwickelten eine orale Mukositis des Grades 3 im Vergleich zu 65% der Patienten in der Placebogruppe. 35 bzw. 30% der Patienten entwickelten orale Schmerzen des Grades 3 im Vergleich zu 70% und 25 bzw. 20% der Patienten entwickelten eine Dysphagie des Grades 3 im Vergleich zu 60% der Patienten in der Placebogruppe. Die Patienten in der Interventionsgruppe hatten auch weniger Gewichtsverlust. (Soni, 2022)

*Da Curcumin ein starkes Antioxidans ist, wären Langzeitfollow-up Daten zum Überleben notwendig, um die Sicherheit der Therapie bzw. eine mögliche Therapieabschwächung zu beurteilen.*

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse wurden 17 RCTs zu verschiedenen Nahrungsergänzungsmitteln in Bezug auf die Wirkung gegen Strahlendermatitis untersucht. Die Ergebnisse aus drei Studien mit insgesamt 379 Patienten zeigen keinen signifikanten Nutzen für orale Curcuminoide (RR 0,59; 95% CI 0,27-1,29;  $p=0,19$ ;  $I^2=88\%$ ) (E Vasconcelos, 2023).

## Enzyme

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

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse wurden 17 RCTs zu verschiedenen Nahrungsergänzungsmitteln in Bezug auf die Wirkung gegen Strahlendermatitis untersucht. Die Ergebnisse aus 3 Studien mit insgesamt 141 Patienten zeigen keinen

signifikanten Nutzen für ein Enzympräparat (Wobe-Mugos®) (RR 0,57; 95% CI 0,29-1,14;  $p=0,11$ ;  $I^2=72\%$ ) (E Vasconcelos, 2023).

### 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).

Ein Systematisches Review aus 17 RCTs mit Metaanalysen zeigt in 3 relevanten Studien mit insgesamt 74 Patienten keinen signifikanten Nutzen für Glutamin in Bezug auf eine Strahlendermatitis (E Vasconcelos, 2023).

### Grüner Tee

In einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Phase-2-Doppelblindstudie erhielten 180 Patientinnen mit Brustkrebs (2:1) entweder EGCG-Lösung (660  $\mu\text{mol/L}$ ) oder Placebo (0,9%ige NaCl-Kochsalzlösung), die ab Tag 1 der Bestrahlung bis 2 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung auf das gesamte Bestrahlungsfeld gesprüht wurde. Das Auftreten von strahleninduzierter Dermatitis Grad 2 oder höher war in der EGCG-Gruppe signifikant niedriger (50,5%; 95% CI, 41,2%-59,8%) als in der Placebo-Gruppe (72,2%; 95% CI, 60,3 %-84,1%) ( $p = .008$ ). Der mittlere RIDI (Index für strahleninduzierte Dermatitis)-Wert war in der EGCG-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe. Darüber hinaus waren die Symptomindizes bei Patienten, die EGCG erhielten, signifikant niedriger. Bei vier Patienten (3,6%) traten im Zusammenhang mit der EGCG-Behandlung unerwünschte Ereignisse auf, darunter ein stechendes Hautgefühl (3 [2,7%]) und Juckreiz (1 [0,9%]) (Zhao, 2022).

### 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).

In einer weiteren Studie mit 65 Brustkrebspatientinnen trugen zweimal täglich 1 g Creme auf die bestrahlte Haut auf, die entweder aus 25mg/g Melatonin und 150mg/g Dimethylsulfoxid oder aus Placebo bestand. 17 Patientinnen schieden aus. RTOG-Scores und Bildanalysen nach 2 Wochen Follow-up zeigten keinen Unterschied ( $p=.441$  bzw.  $p=.890$ ) (Zetner, 2023a; Zetner, 2023b).

### **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).

Ein Systematisches Review zur Wirksamkeit von Silymarin in der supportiven Therapie fasst die Daten aus 2 RCTs mit 141 Patienten zu Radiodermatitis zusammen. Silymarin (0.1% Gel einmal täglich bzw. 0.25% Creme 3x/Tag) kann Radiodermatitis vermindern (Ghoudousi, 2023).

## 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 Radiotherapie 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

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

## 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).

## 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 einer Metaanalyse wurden randomisierte kontrollierte Studien evaluiert, die die Auswirkungen von Cannabis oder Cannabinoiden auf eine Schmerzlinderung untersuchten. Insgesamt 25 Studien mit 2270 Patienten wurden eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (THC/CBD) (oromuköser Weg) bei krebserkrankten Schmerzen in der Lage ist, den Schmerzscore zu senken (SMD -0,7, 95%-CI -1,2 bis -0,2; bzw. -2,1, 95%-CI -2,8 bis -1,4) (Rabgay, 2020).

Zu einem gegenteiligen Ergebnis kommt ein anderes systematisches Review mit Metaanalyse, welches sowohl tumorbedingte, als auch nicht tumorbedingte Schmerzen gemeinsam analysierte. Bei der Auswertung von tumorbedingten Schmerzen, wofür vier RCTs genutzt wurden, zeigte sich gegenüber Placebo kein signifikanter Effekt (Wang, 2021).

In einer nicht verblindeten einarmigen Studie mit 23 Patienten mit fortgeschrittenen inoperablen Karzinomen, deren Schmerzen durch Opioid-Analgetika nicht ausreichend gelindert wurden, wurde die analgetische Wirkung eines wasserlöslichen oro-bukkalen Nanopartikel-Sprays mit THC und CBD untersucht. Die Patienten erhielten zusätzlich eine „Rescue-Medikation“ mit Opioiden. Die Autoren berichten in der sehr kleinen Subgruppe von Patienten mit Brust- und Prostatakrebs mit Knochenmetastasen eine Verbesserung der Schmerzen adjustiert auf den Opioidverbrauch von 30% im Schmerzitem des EORTC QLQC30 Lebensqualitätsfragebogens. Bei allen Patienten waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen leichte oder mäßige Schläfrigkeit, von der 11 (44%) bzw. 4 (6%) Patienten betroffen waren, sowie Übelkeit und Erbrechen bei 18 (72%) Patienten (Clarke, 2022).

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse wurden bei fünf Schmerzstudien an gesunden Freiwilligen in zwei Fällen eine Zunahme der Schmerzen, in zwei Fällen eine Abnahme der Schmerzen und in einem Fall eine Verringerung der Schmerzbelastung durch die Verabreichung von Cannabinoiden festgestellt; drei Studien zeigten, dass die gleichzeitige Verabreichung von Cannabinoiden die Gefahr des Opioidmissbrauchs erhöhen kann. Drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) erbrachten keinen Nachweis für opioidsparende Wirkungen von Cannabinoiden bei akuten Schmerzen. Die Metaanalyse aus vier RCTs bei Patienten mit Krebschmerzen ergab keinen Effekt der Cannabinoid-Verabreichung auf die Opioiddosis (mittlere Differenz -3,8 mg, 95 % CI -10,97, 3,37) oder die prozentuale Veränderung der

Schmerzwerte (mittlere Differenz 1,84, 95 % CI -2,05, 5,72); fünf Studien fanden mehr unerwünschte Ereignisse bei Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo (Risikoverhältnis 1,13, 95 % CI 1,03, 1,24) (Nielsen, 2022a).

Eine Metaanalyse aus 6 Studien mit 1550 randomisierten Patienten mit Schmerzen durch die Krebserkrankung ergab keine Hinweise auf einen Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo (mittlerer Unterschied NRS -0,13; 98% CI -0,33-0,06;  $p=0,1$ ; niedrige Beweissicherheit;  $I^2=2\%$ ). Die weisen ein hohes Biasrisiko auf (Barakji, 2023).

In einem systematischen Review wurden 14 Studien mit 1823 Teilnehmern eingeschlossen. In die Metaanalyse gingen vier Studien mit 1333 Teilnehmern ein. Nabiximol und THC unterscheiden sich als Zusatztherapie bei opioidrefraktären Krebschmerzen hinsichtlich der Verringerung der mittleren Schmerzintensität nicht von Placebo (standardisierte mittlere Differenz (SMD) -0,19, 95% CI -0,40-0,02). Das synthetische THC-Analogon Nabilon ist bei Schmerzen im Zusammenhang mit Chemo- oder Radiochemotherapie bei Patienten mit Kopf- und Halskrebs und nicht-kleinzelligem Lungenkrebs Placebo nicht überlegen (2 Studien, 89 Teilnehmer, qualitative Analyse). Analysen zur Verträglichkeit und Sicherheit waren bei diesen Studien nicht möglich. CBD-Öl hat bei der Verringerung der Schmerzintensität bei Menschen mit fortgeschrittener Krebserkrankung keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer alleinigen spezialisierten Palliativbehandlung. CBD hat bei der Schmerzlinderung von Menschen mit fortgeschrittener Krebserkrankung keinen Mehrwert gegenüber der spezialisierten Palliativmedizin allein (Hauser, 2023).

## 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).

### **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).

### **Reiki**

Die Wirksamkeit von Healing Touch (HT) und Oncology Massage (OM) bei Schmerzen wurde bei Patientinnen mit Brustkrebs untersucht. Die Studie ist eine beobachtende, retrospektive, Wirksamkeits-Post-Hoc-Subanalyse eines größeren Datensatzes. Die Studie konzentrierte sich auf die erste Sitzung von HT oder OM. Schmerzen vor und nach der Therapie wurden auf einer Skala von 0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster möglicher Schmerz gemessen. Insgesamt 407 Patienten berichteten über Schmerzwerte vor (mindestens  $>2$ ) und nach der Therapie, darunter 233 (57,3%), die HT erhielten, und 174 (42,8%), die OM erhielten. Sowohl HT ( $p < 0,001$ ) als auch OM ( $p < 0,001$ ) gingen mit einer Schmerzreduzierung einher. Die Anteile der klinisch signifikanten Schmerzreduktion waren ähnlich (65,7% HT und 69,0% OM) (Gentile, 2021).

In einem Systematischen Review wurden 21 Publikationen mit 1375 Patienten, die eine bioenergetische Therapien wie Reiki, Therapeutic Touch, Healing Touch und Polarity Therapy bekamen, analysiert. Bei den Patienten lag hauptsächlich Brustkrebs



vor. In Bezug auf Lebensqualität, Schmerzen und Übelkeit zeigten die Interventionen zwar kurzfristig eine Verbesserung, langfristig waren jedoch keine Unterschiede festzustellen. Studien mit hoher Studienqualität zeigten keinen Unterschied zwischen bioenergetischen Therapien und aktiven (Placebo, Massage, RRT, Yoga, Meditation, Entspannungstraining, Begleitung, freundlicher Besuch) und passiven Kontrollgruppen (übliche Pflege, Ruhe, Schulung). Nur Studien mit einer niedrigen Studienqualität konnten signifikante Effekte nachweisen (Hauptmann, 2022).

### Vitamin C

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

### Yoga

In einer Studie wurde Yoga gegen eine Beteiligung in einer Selbsthilfegruppe verglichen. Hierzu wurden tägliche Schmerzmessungen bei einer Gruppe von 48 Frauen durchgeführt, die randomisiert entweder Yoga (n = 30) oder einer Selbsthilfegruppe (n = 18) zugeteilt wurden. Die Schmerzniveaus waren in beiden Gruppen gering und es wurden keine unterschiedlichen Behandlungseffekte auf die täglichen Schmerzen gefunden. Bei Frauen, die Yoga erhielten, wurde jedoch eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Dauer der Yogapraxis und den täglichen Schmerzen gefunden. Wenn die Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen relativ mehr Zeit mit Yoga verbracht hatten, hatten sie am nächsten Tag mit größerer Wahrscheinlichkeit weniger Schmerzen. Eine Meditationspraxis zeigte die stärkste Assoziation mit geringeren täglichen Schmerzen (Carson, 2021).

Das Ziel einer anderen Studie war es, die therapeutische Wirkung von Yoga und Massage auf Aromatase-Hemmer-assoziierte Kniegelenkschmerzen zu bewerten. Brustkrebsüberlebende wurden randomisiert einer 6-wöchigen Yoga-Intervention – 2 Wochen Ruhe – 6-wöchige Massage-Exposition (Yoga zuerst, n=30) oder einer 6-wöchigen Massage-Intervention – 2 Wochen Ruhe – 6-Wochen-Yoga-Exposition zugeteilt (Massage zuerst, n=30). Aromatase-Hemmer-assoziierte Kniegelenkschmerzen wurden durch Yoga signifikant reduziert (Tsai, 2021).

## Schlafstörungen

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Plazeboeffekt hinaus.

### Cannabinoide

In einem systematischen Review wurden randomisierte Studien zu medizinischem Cannabis oder Cannabinoiden zur Behandlung von Schlafstörungen im Vergleich zu einer Nicht-Cannabis-Kontrolle eingeschlossen. 39 Studien mit 5100 Patienten von denen 38 orale Cannabinoide und 1 inhalatives Cannabis untersuchten (33 von 39 Studien mit Patienten mit Krebs oder mit nicht krebsbedingten chronischen Schmerzen) wurde mit mäßiger Evidenz gezeigt, dass medizinisches Cannabis wahrscheinlich zu einer geringen Verbesserung der Schlafqualität im Vergleich zu Placebo führt. Mit mäßiger bis hoher Evidenz ist belegt, dass medizinisches Cannabis im Vergleich zu Placebo zu einer sehr geringen Verbesserung der Schlafstörungen bei chronischen Schmerzen im Rahmen einer Krebserkrankung führt. Mit mäßiger bis hoher Sicherheit ist belegt, dass medizinisches Cannabis im Vergleich zu Placebo das Risiko für Schwindel (RD 29% [95%CI, 16 bis 50], für Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Monaten) erheblich erhöht und das Risiko für Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Übelkeit geringfügig erhöht (RDs zwischen 6% und 10%) (AminiLari, 2022).

### 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

In einem systematischen Review aus sechs Studien ging es um die Wirkung von oralem Melatonin auf die Schlafqualität und Schlaflosigkeit bei Krebspatienten. Die minimale und maximale Dosis von Melatonin betrug 3 mg bzw. 20 mg, die von den Patienten 10 Tage lang und bis zu vier Monate lang eingenommen wurde, normalerweise jede Nacht vor dem Schlafengehen. Die Ergebnisse zeigen, dass Melatonin in vier Studien eine signifikante Wirkung auf die Schlafqualität und Schlaflosigkeit hatte. Zwei Studien zeigten jedoch keine signifikante Verbesserung der Schlafqualität nach der Intervention und der Melatonin-Verabreichung (Jafari-Koulaee, 2021).

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).

In einer randomisierten, doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 43 Patienten mit Stimmungsschwankungen, die durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Prostatakrebs ausgelöst wurden vier Wochen lang täglich 6 mg Melatonin oder ein Placebo. Melatonin führte zu einer signifikanten Verbesserung der Pittsburgh Schlafqualitätsindex-Werte in den vier Bereichen Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafeffizienz und Störungen des Tagesablaufs. Nach der 4-wöchigen Supplementierung verringerte sich der Schweregrad der Depression und der Angst, die mit den Fragebögen BDI bzw. HAM-A bewertet wurden, sowohl in der Melatonin- als auch in der Placebogruppe nicht statistisch signifikant (Etedali, 2022).

In einer randomisierten Studie im prä-post-Design erhielten 25 Brustkrebspatientinnen die unter adjuvanter Chemotherapie an Schlafstörungen litten (Pittsburg Schlafqualitätsindex (PSQI) < 5) Melatonin in einer Dosis von 6 mg pro Nacht oral. Im Allgemeinen verbesserten sich alle Bereiche der Schlafkomponenten mit Ausnahme der Einnahme von Schlaftabletten. In den ersten 30 Tagen verbesserten sich der Gesamtwert, die Schlafqualität, die Schlafdauer, die Schlafverzögerung und die Tagesleistung erheblich. Am Ende des 90. Tages hatten sich auch die Schlafeffizienz und die Schlafstörungen verbessert (Shahrasbi, 2022).

### Qigong

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).

Ein anderes systematisches Review bestand aus 17 Studien, in die 1236 Patientendaten aufgenommen wurden. Die Qualität der eingeschlossenen Studien war im Allgemeinen niedrig, da nur fünf von ihnen als qualitativ hochwertig eingestuft wurden. Es gab keinen signifikanten Vorteil bezüglich Müdigkeit (n=401, SMD=-0,32, 95% CI 0,71 bis 0,07, p=0,11) oder Linderung von Schlafstörungen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (n=298, SMD=-0,11, 95% CI 0,74 bis 0,52, p=0,73) (Meng, 2021).

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

### Tai Chi

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).

Auch in einer anderen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus 2019, in der Patientengruppen mit verschiedenen Tumorarten aus 22 randomisierten und kontrollierten Studien eingeschlossen wurden, 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 Qigong oder Tai Chi gegenüber leichten körperlichen Übungen gezeigt werden (McQuade, 2017).

In einer Studie mit 99 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs, die Ausdauertraining oder Tai Chi machten. Kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten und langfristigen Verbesserung des Schlafes (Takemura, 2023).

### Yoga

Dank Übersichtsarbeiten teilweise mit Metaanalysen ist Yoga inzwischen insgesamt eine gut untersuchte Methode (Cramer, 2015; 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 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, 2017).

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 Tumortherapie 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).

# Trockenheit der Vaginalschleimhaut

## Kolostrum

In ein systematisches Review wurden 28 Artikel von systematischen Reviews bis zu Fallserien eingeschlossen. Die Studien waren in Bezug auf Population, Intervention, Ergebnis und Bias-Risiko sehr heterogen. In der Zusammenschau aller eingeschlossenen Studien zeigte sich, dass die topische Anwendung von Rinderkolostrum bei Beschwerden durch eine vaginale Trockenheit hilfreich ist (Guberti, 2021).

## 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

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Plazeboeffekt hinaus.

### 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 Cannabinoid-bedingte



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).

In einem systematischen Review von 36 randomisierten kontrollierten Studien zu Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo oder einem aktiven Komparator bei erwachsenen Krebspatienten, von denen sich 31 auf Chemotherapie-bedingte Übelkeit und Erbrechen (CINV) bezogen, eine auf durch Strahlentherapie ausgelöste Übelkeit und Erbrechen und die restlichen vier auf Anorexie-Kachexie und veränderte chemosensorische Wahrnehmungen berichten die Autoren dass die Studien heterogen sind und viele von schlechter Qualität bzgl. Randomisierung und Verblindung. Bei CINV zeigten 11 RCTs eine Verbesserung durch Cannabis im Vergleich zu Placebo, aber von den 21 Studien, in denen Cannabis mit anderen Antiemetika für CINV verglichen wurde, sprachen sich nur 11 für Cannabis aus.

THC und Nabilon® waren bei der Vorbeugung von CINV im Vergleich zu Placebo wirksamer, aber nicht wirksamer als andere Antiemetika. Bei refraktärer CINV zeigte eine Studie mit THC:CBD eine Verringerung der Übelkeit als Zusatzbehandlung zur leitlinienkonformen antiemetischen Therapie ohne Olanzapin. Das MASCC-Leitlinienkomitee fand keine ausreichende Evidenz, um Cannabinoide für die Behandlung von CINV, Übelkeit bei fortgeschrittenem Krebs, krebsbedingter Anorexie-Kachexie und Geschmacksstörungen zu empfehlen (Alderman, 2022).

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Crossover-Studie mit 54 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren unter einer mäßig bis stark emetogenen Chemotherapie erhielten die Patientinnen im ersten Zyklus vor der Chemotherapie THC:CBD-Extraktöl 1:1 (TCEO) oder Placebo. Im zweiten Zyklus wurden die beiden

Gruppen getauscht. Beide Gruppen erhielten während der Chemotherapie die im Protokoll vorgesehenen antiemetischen Medikamente, Die Übelkeit war in der TCEO-Gruppe signifikant geringer, als in der Placebogruppe ( $p < 0,05$ ). Mehr als die Hälfte der Teilnehmer (36/54) berichteten über Schwindel und Sedierung als Nebenwirkungen. Mundtrockenheit, Verwirrtheit, Angstzustände und Herzklopfen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Sukpiriyagul, 2023).

## 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).

Zur Akupunktur und Akupressur gibt es zwar Studien bei dieser Nebenwirkung aber keine dieser Studien beweist die Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus.

## 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).

## 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 Placebo. 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).

## 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).

## Zystitis

### Vitamin C

In einer randomisiert kontrollierten Studie erhielten 118 Patienten unmittelbar bei Narkoseeinleitung vor transurethraler Resektion eines Harnblasenkarzinoms 1g Vitamin C intravenös oder eine Kochsalzlösung. In den ersten beiden Stunden postoperativ waren die Blasenbeschwerden durch den Katheter signifikant geringer. Nach 6 Stunden fand sich kein Unterschied mehr (Park, 2023).

## Literatur

1. 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.
2. 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.
3. Ahren IL, Bjurberg M, Steineck G, Bergmark K, Jeppsson B. Decreasing the Adverse Effects in Pelvic Radiation Therapy: A Randomized Controlled Trial

- Evaluating the Use of Probiotics. *Advances in radiation oncology*. 2023; 8(1): 101089.
4. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol*. 1998; 91(1): 6-11.
  5. Alderman B, Hui D, Mukhopadhyay S, Bouleuc C, Case AA, Amano K et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2022; 31(1): 39.
  6. Alshawa A, Cadena AP, Stephen B, Reddy A, Mendoza TR, McQuinn L et al. Effects of glutamine for prevention of radiation-induced esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Investigational new drugs*. 2021; 39(4): 1113-1122.
  7. AminiLari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*. 2022; 45(2).
  8. Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The British journal of nutrition*. 2023; 130(10): 1754-1765.
  9. 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.
  10. Araujo MM, Montalvao-Sousa TM, Teixeira PDC, Figueiredo ACMG, Botelho PB. The effect of probiotics on postsurgical complications in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2022.
  11. 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*. 2006a; 32(3): 237-244.

12. 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*. 2006b; 14(11): 1134-1140.
13. Armer JS, Lutgendorf SK. The impact of yoga on fatigue in cancer survivorship: A meta-analysis. *JNCI Cancer Spectrum*. 2021; 4(2): pkz098.
14. 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.
15. 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.
16. Bagheri A, Soltani S, Asoudeh F, Esmailzadeh A. Effects of omega-3 supplementation on serum albumin, pre-albumin and the CRP/albumin ratio in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2023; 81(3): 237-251.
17. Bailey LE, Morris MA. Mind-body therapies adjuvant to chemotherapy improve quality of life and fatigue in top cancers: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2023; 54: 101811.
18. 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.
19. Barakji J, Korang SK, Feinberg J, Maagaard M, Mathiesen O, Gluud C et al. Cannabinoids versus placebo for pain: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One*. 2023; 18(1): e0267420.
20. 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.
21. Belgers V, Rottgering JG, Douw L, Klein M, Ket JCF, van de Ven PM et al. Cannabinoids to Improve Health-Related Quality of Life in Patients with

- Neurological or Oncological Disease: A Meta-Analysis. *Cannabis and cannabinoid research*. 2023; 8(1): 41-55.
22. 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.
  23. Brami 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.
  24. 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.
  25. Brunet J, Hussien J, Wurz A, Pitman A, Conte E, Ennis J et al. Evaluating a yoga therapy program for adults diagnosed with cancer: A single-subject repeated measures study. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2023; 20(2): eA38.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Carson JW, Carson KM, Olsen M, Sanders L, Westbrook K, Keefe FJ et al. Yoga Practice Predicts Improvements in Day-to-Day Pain in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2021; 61(6): 1227-1233.
  30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Chen Y, Qi A, Teng D, Li S, Yan Y, Hu S et al. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology.* 2022; 26(6): 425-436.
40. Cheng D, Wang X, Hu J, Dai L-L, Lv Y, Feng H et al. Effect of Tai Chi and Resistance Training on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Middle-



- Aged and Elderly Cancer Patients. *Chinese journal of integrative medicine*. 2021; 27(4): 265-272.
41. Cheung DST, Takemura N, Smith R, Yeung WF, Xu X, Ng AYM et al. Effect of qigong for sleep disturbance-related symptom clusters in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*. 2021; 85: 108-122.
  42. Chi WJ, Myers JN, Frank SJ, Aponte-Wesson RA, Otun AO, Noguerras-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.
  43. 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.
  44. 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.
  45. Clarke S, Butcher BE, McLachlan AJ, Henson JD, Rutolo D, Hall S et al. Pilot clinical and pharmacokinetic study of DELTA9-Tetrahydrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) nanoparticle oro-buccal spray in patients with advanced cancer experiencing uncontrolled pain. *PLoS One*. 2022; 17(10): e0270543.
  46. 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.
  47. Cogo E, Elsayed M, Liang V, Cooley K, Guerin C, Psihogios A et al. Probiotics Evaluation in Oncological Surgery: A Systematic Review of 36 Randomized Controlled Trials Assessing 21 Diverse Formulations. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2021; 28(6): 5192-5214.
  48. Colomer R, oacute. n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *British journal of nutrition*. 2007; 97(05).
  49. 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.

50. 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.
51. 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*. 2017; (1).
52. 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.
53. Custodio IDD, Nunes FSM, Lima MTM, de Carvalho KP, Alves DS, Chiaretto JF et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer-related fatigue: associations and effects on depression, anxiety, functional capacity and health-related quality of Life in breast cancer survivors during adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 860.
54. Danis R, Mego M, Antonova M, Stepanova R, Svobodnik A, Hejnova R et al. Orally Administered Probiotics in the Prevention of Chemotherapy (+/- Radiotherapy)-Induced Gastrointestinal Toxicity: A Systematic Review With Meta-Analysis of Randomized Trials. *Integrative Cancer Therapies*. 2022; 21: 15347354221144309.
55. 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.
56. 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.
57. Deleemans JM, Gajtani Z, Baydoun M, Reimer RA, Piedalue K-A, Carlson LE. The Use of Prebiotic and Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer Patients and Survivors: A

- Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies*. 2021; 20: 15347354211061733.
58. Delpino FM, Figueiredo LM. Effects of omega-3 supplementation on lean body mass in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76(12): 1636-1645.
  59. 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.
  60. Dharman S, G M, Shanmugasundaram K, Sampath RK. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021; 22(6): 1671-1684.
  61. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Eid EEM, Hussin S, Alshawsh MA. Probiotics supplementation in patients with colorectal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*. 2022; 80(1): 22-49.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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.
  65. E Vasconcelos SCCM, Guerra ENS, de Meneses AG, Dos Reis PED, Ferreira EB. Effects of oral supplementation to manage radiation dermatitis in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2023; 31(4): 240.
  66. El Amrousy D, El-Afify D, Khedr R, Ibrahim AM. Omega 3 fatty acids can reduce early doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*. 2022; 69(7): e29496.
  67. 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.
68. 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.
  69. 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.
  70. 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.
  71. 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.
  72. 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.
  73. 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.
  74. Etedali A, Hosseni AK, Derakhshandeh A, Mehrzad V, Sharifi M, Moghaddas A. Melatonin in the Management of Mood and Sleep Problems Induced by Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients: A Randomized Double-blinded, Placebo-controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 2022; 21(1): e128817.
  75. Eyigor S, Apaydin S, Yesil H, Tanigor G, Hopanci Bicakli D. Effects of Yoga on Phase Angle and Quality of Life in Patients with Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *Auswirkungen von Yoga auf den Phasenwinkel und die Lebensqualität von Patientinnen mit Brustkrebs: Eine randomisierte, kontrollierte Einfachblindstudie.* 2021; 28(6): 523-532.

76. Farahani MA, Soleimanpour S, Mayo SJ, Myers JS, Panesar P, Ameri F. The effect of mind-body exercise on cognitive function in cancer survivors: A systematic review. *Canadian oncology nursing journal = Revue canadienne de nursing oncologique*. 2022; 32(1): 38-48.
77. Fardad F, Ghasemi K, Ansarinejad N, Khodakarim N, Nasiripour S, Farasatinasab M. A comparative study to assess the effectiveness of curcumin, mucosamin, and chlorhexidine in chemotherapy-induced oral mucositis. *Explore: The Journal of Science & Healing*. 2023; 19(1): 65-70.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Garcia-Munoz C, Villar-Alises O, Rodriguez-Sanchez-Laulhe P, Matias-Soto J, Martinez-Calderon J. No effects were found in favor of Hatha or Iyengar yoga exercises for improving cancer-related fatigue, depression symptoms, or quality of life: a systematic review with meta-analysis and metaregression. *Supportive Care in Cancer*. 2024; 32(1): 3.
84. Gentile D, Boselli D, Yaguda S, Greiner R, Bailey-Dorton C. Pain Improvement After Healing Touch and Massage in Breast Cancer: an Observational Retrospective Study. *International journal of therapeutic massage & bodywork*. 2021; 14(1): 12-20.

85. George J, White D, Fielding B, Scott M, Rockall T, Whyte MB. Systematic review of preoperative n-3 fatty acids in major gastrointestinal surgery. *BMJ surgery, interventions, & health technologies*. 2023; 5(1): e000172.
86. Ghadrani 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.
87. Ghodousi M, Karbasforooshan H, Arabi L, Elyasi S. Silymarin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy-induced adverse reactions: a comprehensive review of preclinical and clinical data. *European journal of clinical pharmacology*. 2023; 79(1): 15-38.
88. 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.
89. Gjaerde LK, Ostrowski SR, Jorgensen NR, Schierbeck F, Andersen NS, Friis LS et al. Pre-transplantation vitamin E levels and acute graft-versus-host disease after non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant immunology*. 2022; 74: 101650.
90. Gonzalez M, Pascoe MC, Yang G, de Manincor M, Grant S, Lacey J et al. Yoga for depression and anxiety symptoms in people with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Psychooncology*. 2021; 30(8): 1196-1208.
91. 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).
92. 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.
93. 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.

94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Gurbuz M, Akkus E, Utkan G. Topical aloe vera for the treatment of cetuximab-related acneiform rash in colorectal cancer: A case report. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2021; 27(2): 480-484.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Han HW, Yang EJ, Lee SM. Sodium Selenite Alleviates Breast Cancer-Related Lymphedema Independent of Antioxidant Defense System. *Nutrients*. 2019; 11(5).
102. 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.

103. 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.
104. Hardy J, Greer R, Huggett G, Kearney A, Gurgenci T, Good P. Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Double-Blind Study of Cannabidiol Oil for the Relief of Symptoms in Advanced Cancer (MedCan1-CBD). *J Clin Oncol*. 2022: JCO2201632.
105. 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.
106. Hauptmann M, Kutschan S, Hubner J, Dorfler J. Bioenergy therapies as a complementary treatment: a systematic review to evaluate the efficacy of bioenergy therapies in relieving treatment toxicities in patients with cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022.
107. Hauser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 6: CD014915.
108. Haussmann A, Schmidt ME, Illmann ML, Schroter M, Hielscher T, Cramer H et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Yoga, Psychosocial, and Mindfulness-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue: What Intervention Characteristics Are Related to Higher Efficacy? *Cancers*. 2022; 14(8).
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
  113. 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.
  114. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): Cd003297.
  115. Hsueh E-J, Loh E-W, Lin JJ-A, Tam K-W. Effects of yoga on improving quality of life in patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2021; 28(2): 264-276.
  116. 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.
  117. Huang J, Liu H, Chen J, Cai X, Huang Y. The Effectiveness of Tai Chi in Patients With Breast Cancer: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Pain Symptom Manage*. 2021; 61(5): 1052-1059.
  118. Huang WK, Hsu HC, Yang TS, Lu CW, Pan YR, Wu CE et al. Zinc supplementation decreased incidence of grade  $\geq 2$  hand-foot skin reaction induced by regorafenib: a phase II randomized clinical trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2023; 195: 113286.
  119. Hughes D, Castaneda N, Kurhajec L, Odvody D, Ordaz A, Subramanian S. Effects of a Yoga-Based Exercise Program on Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021; 102(10): e77.
  120. 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.
121. 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.
  122. 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.
  123. Ito K, Yuki S, Nakatsumi H, Kawamoto Y, Harada K, Nakano S et al. Multicenter, prospective, observational study of chemotherapy-induced dysgeusia in gastrointestinal cancer. *Support Care Cancer*. 2022; 30(6): 5351-5359.
  124. 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.
  125. 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.
  126. Jafari-Koulaee A, Bagheri-Nesami M. The effect of melatonin on sleep quality and insomnia in patients with cancer: a systematic review study. *Sleep medicine*. 2021; 82: 96-103.
  127. Jain M, Mishra A, Yadav V, Shyam H, Kumar S, Mishra SK et al. Long-term yogic intervention decreases serum interleukins IL-10 and IL-1 $\beta$  and improves cancer-related fatigue and functional scale during radiotherapy/chemotherapy in breast cancer patients: a randomized control study. *Supportive Care in Cancer*. 2023; 31(1): 1-8.
  128. 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).
  129. Johnson S, Ziegler J, August DA. Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the

- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines? *Nutr Clin Pract.* 2021; 36(4): 793-807.
130. 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.
  131. Karaman S, Tan M. Effect of Reiki Therapy on Quality of Life and Fatigue Levels of Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Cancer Nurs.* 2021; 44(6): E652-E658.
  132. 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.
  133. 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.
  134. Karvan S, Sadeghi A, Farrokhi P, Nekouee A, Sharifi M, Moghaddas A. Melatonin in the prevention of cisplatin-induced acute nephrotoxicity: A randomized, controlled clinical trial. *Research in Pharmaceutical Sciences.* 2022; 17(2): 176-188.
  135. 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.
  136. Kaushik D, Shah PK, Mukherjee N, Ji N, Dursun F, Kumar AP et al. Effects of yoga in men with prostate cancer on quality of life and immune response: a pilot randomized controlled trial. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2021.
  137. 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.
  138. 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.
139. Khazaei Y, Basi A, Fernandez ML, Foudazi H, Bagherzadeh R, Shidfar F. The effects of synbiotics supplementation on reducing chemotherapy-induced side effects in women with breast cancer: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC complementary medicine and therapies.* 2023; 23(1): 339.
  140. Khorasanchi A, Mukhopadhyay N, Pandey S, Nemani S, Parker GL, Urdaneta A et al. Melatonin supplementation for preventing cancer-related fatigue in patients receiving radiotherapy for early-stage breast cancer: A double-blind placebo-controlled phase III trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2022; 40(16 Supplement 1).
  141. 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.
  142. 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).
  143. 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.
  144. 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.
  145. Kleckner AS, van Wijngaarden E, Jusko TA, Kleckner IR, Lin P-J, Mustian KM et al. Serum carotenoids and cancer-related fatigue: An analysis of the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer research communications.* 2022; 2(3): 202-210.
  146. Knoerl R, Giobbie-Hurder A, Berfield J, Berry D, Meyerhardt JA, Wright AA et al. Yoga for chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain: a pilot, randomized controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2022; 16(4): 882-891.

147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Kuo C-C, Wang C-C, Chang W-L, Liao T-C, Chen P-E, Tung T-H. Clinical Effects of Baduanjin Qigong Exercise on Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis on Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 6651238.
153. 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.
154. 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.

155. 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.
156. Larkey L, James D, Yong Han S, Jahnke R, Oh B, Petrov M et al. Randomized Controlled Trial Testing Effects of Tai Chi Easy/Qigong on Breast Cancer Survivors' Fatigue and Associated Symptoms. *Global Advances in Health and Medicine*. 2022; 11: 9.
157. 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).
158. 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.
159. 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.
160. Lemke EA. Ginseng for the Management of Cancer-Related Fatigue: An Integrative Review. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2021; 12(4): 406-414.
161. Leung HW, Chan AL. Glutamine in alleviation of radiation-induced severe oral mucositis: A meta-analysis. *Nutrition and cancer*. 2016; 68(5): 734-742.
162. Li H, Che K, Zhi Z, Xu W, Huang J, Wang X et al. Efficacy and safety of methylphenidate and ginseng in cancer-related fatigue: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Translational cancer research*. 2023a; 12(4): 732-742.
163. Li H, Hou T, Sun S, Huang J, Wang X, Liang X et al. Efficacy of ginseng oral administration and ginseng injections on cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(46): e31363.
164. Li L, Wang D, He N, Dai S, Tu L, Fu R et al. Effects of Polyunsaturated Fatty Acids on Colorectal Cancer Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition and cancer*. 2023b; 75(2): 627-639.
165. Lin P-J, Altman BJ, Gilmore NJ, Loh KP, Dunne RF, Bautista J et al. Effect of Yoga and Mediation Influence of Fatigue on Walking, Physical Activity, and

- Quality of Life Among Cancer Survivors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(2): 153-162.e152.
166. Lin PJ, Altman B, Loh KP, Dunne R, Bautista J, Hopkins J et al. YOGA VS. A BEHAVIORAL PLACEBO ON CANCER-RELATED FATIGUE: A NATIONWIDE MULTICENTER PHASE III RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN CANCER SURVIVORS. *Supportive Care in Cancer*. 2022; 30(Supplement 1): S47.
  167. 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.
  168. 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.
  169. Liu W, Liu J, Ma L, Chen J. Effect of mindfulness yoga on anxiety and depression in early breast cancer patients received adjuvant chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022; 148(9): 2549-2560.
  170. Liu X, Zhang W, Chen Y, Rastogi S, Choudhury R. Effectiveness of zinc supplementation on the incidence of oral mucositis during chemotherapy and radiation: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2023a; 26(1): 347.
  171. Liu YC, Hung TT, Konara Mudiyansele SP, Wang CJ, Lin MF. Beneficial Exercises for Cancer-Related Fatigue among Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers*. 2023b; 15(1): 151.
  172. Loef M, Paepke D, Walach H. Quality of Life in Breast Cancer Patients Treated With Mistletoe Extracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integrative Cancer Therapies*. 2023; 22: 15347354231198074.
  173. 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.
  174. 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*. 2020; 19.

175. 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.
176. Lozano A, Marruecos J, Rubio J, Farre N, Gomez-Millan J, Morera R et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of high-dose melatonin mucoadhesive oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy concurrent with systemic treatment. *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(9): 1801-1810.
177. Lubas MM, Mandrell BN, Greene WL, Howell CR, Christensen R, Kimberg CI et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effectiveness of melatonin on neurocognition and sleep in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(1): e29393.
178. 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.
179. 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.
180. Mahmoodnia L, Mohammadi K, Masumi R. Ameliorative effect of lycopene effect on cisplatin-induced nephropathy in patient. *J Nephropathol*. 2017; 6(3): 144-149.
181. Mahmoudi F, Arasteh O, Elyasi S. Preventive and therapeutic use of herbal compounds against doxorubicin induced hepatotoxicity: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2023; 396(8): 1595-1617.
182. 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.
183. Manifar S, Koopaie M, Jahromi ZM, Kolahdooz S. Effect of synbiotic mouthwash on oral mucositis induced by radiotherapy in oral cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. *Supportive Care in Cancer*. 2023; 31(1): 31.
184. 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.



185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Meng T, Hu S-F, Cheng Y-Q, Ye M-N, Wang B, Wu J-J et al. Qigong for women with breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2021; 60: 102743.

194. 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.
195. 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.
196. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Fiorillo L, Badnjevic A, Cervino G et al. Probiotics in the Treatment of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Systematic Review with Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2023; 16(5).
197. Mishra A, Jain M, Yadav V, Shyam H, Kumar S, Mishra SK et al. Forty-eight weeks of yogic intervention improves serum interleukins IL-10 and IL-1beta along with fatigue and quality of life during the radiotherapy/chemotherapy in breast cancer patients: a randomized control study. *European Journal of Cancer*. 2022; 175(Supplement 1): S6.
198. 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.
199. Mizutani Y, Kawamoto S, Takahashi M, Doi H, Wakida K, Tabuchi S et al. Efficacy and Safety of Synbiotics in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Pilot Study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2023; 62(20): 2949-2958.
200. Moezian GSA, Javadinia SA, Sales SS, Fanipakdel A, Elyasi S, Karimi G. Oral silymarin formulation efficacy in management of AC-T protocol induced hepatotoxicity in breast cancer patients: A randomized, triple blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021.
201. Molassiotis A, Vu DV, Ching SSY. The Effectiveness of Qigong in Managing a Cluster of Symptoms (Breathlessness-Fatigue-Anxiety) in Patients with Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Integrative Cancer Therapies*. 2021; 20: 15347354211008253.
202. Moussa H, Robitaille K, Pelletier JF, Tourigny R, Fradet Y, Lacombe L et al. Effects of Concentrated Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid

- Supplementation on Quality of Life after Radical Prostatectomy: a Phase II Randomized Placebo-Controlled Trial (RCT-EPA). *Nutrients*. 2023; 15(6).
203. Moustafa I, Saka S, Viljoen M, Oosthuizen F. Vitamin E and levocarnitine as prophylaxis against doxorubicin-induced cardio toxicity in the adult cancer patient: A review. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2022; 28(6): 1388-1399.
204. Mücke M. [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2016; 30(1): 25-36.
205. 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.
206. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B et al. Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2010; 78(3): 828-835.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. Najafi TF, Bahri N, Tohidinik HR, Feyz S, Bloki F, Savarkar S et al. Treatment of cancer-related fatigue with ginseng: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Herbal Medicine*. 2021; 28: 100440.
211. 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.

212. 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.
213. Nielsen S, Picco L, Murnion B, Winters B, Matheson J, Graham M et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2022a; 47(7): 1315-1330.
214. Nielsen SW, Hasselsteen SD, Dominiak HSH, Labudovic D, Reiter L, Dalton SO et al. Oral cannabidiol for prevention of acute and transient chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2022b; 30(11): 9441-9451.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. Odynets T, Briskin Y, Dolinsky B, Osipova I, Pasichna T, Yefremova A. Effect of hatha yoga intervention on cardiovascular system in women after breast cancer surgery. *Physiotherapy Quarterly*. 2021a; 29(3): 13-18.
220. Odynets T, Briskin Y, Dolinsky B, Todorova V, Vindiuk P, Yefremova A et al. The effect of hatha yoga on range of motion and strength in patients with breast cancer. *Physiotherapy Quarterly*. 2021b; 29(1): 56-60.
221. Ohkoshi A, Ishii R, Wakamori S, Nakayama Y, Yoshida T, Higashi K et al. Serum selenium predicts achievement of full-dose cisplatin in concurrent

- chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A prospective, observational study. *Oral oncology*. 2021; 121: 105475.
222. 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.
  223. 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.
  224. Paiva GLA, de Campos WG, Rocha AC, Junior CAL, Migliorati CA, Dos Santos Silva AR. Can the prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol before dental extractions prevent osteoradionecrosis? A systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2023; 136(1): 33-41.
  225. 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.
  226. Park J-Y, Baek J-W, Yu J, Kim C-S, Bae J, Kim Y-K. Vitamin C and catheter-related bladder discomfort after transurethral resection of bladder tumor: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of clinical anesthesia*. 2023; 89: 111191.
  227. 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.
  228. Pelzer F, Loef M, Martin DD, Baumgartner S. Cancer-related fatigue in patients treated with mistletoe extracts: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022; 30(8): 6405-6418.
  229. Peng T-R, Lin H-H, Yang L-J, Wu T-W. Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2021; 29(8): 4885-4892.
  230. 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.

231. Pitsillides L, Pellino G, Tekkis P, Kontovounisios C. The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients*. 2021; 13(5).
232. Pruthi S, Qin R, Terstreip 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.
233. Punatar S, Katti K, Rajamanickam D, Patil P, Dhakan C, Bagal B et al. Role of Curcumin in Reducing Toxicities Associated With Mucosal Injury Following Melphalan-Based Conditioning in Autologous Transplant Setting. *Cell transplantation*. 2022; 31: 09636897221086969.
234. 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.
235. Que S, Ma X, Yang T, He J. Evaluation of the effect of herbal agents as management of radiodermatitis in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Japan Journal of Nursing Science*. 2024; 21(1): 1-10.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. Ramezani V, Ghadirian S, Shabani M, Boroumand MA, Daneshvar R, Saghafi F. Efficacy of curcumin for amelioration of radiotherapy-induced oral mucositis: a preliminary randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 1-9.

240. 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).
241. 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.
242. 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.
243. Ravikiran HM, Lakshman K, Ranganath N. Dose Effect Response of Melatonin Premedication in Oncosurgical Patients: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021; 15(12): UC05-UC09.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. Roayaei M, Andalib Z, Akhavan A. The effect of oral zinc sulfate on prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients treated with adriamycin and cyclophosphamide; a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Nephro pharmacology*. 2023; 12(1): e10533.
248. Rodriguez-Padilla A, Morales-Martin G, Perez-Quintero R, Gomez-Salgado J, Balongo-Garcia R, Ruiz-Frutos C. Postoperative Ileus after Stimulation with Probiotics before Ileostomy Closure. *Nutrients*. 2021; 13(2).
249. 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.

250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. Sadeghian M, Rahmani S, Zendehtdel M, Hosseini SA, Zare Javid A. Ginseng and Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrition and cancer*. 2020: 1-12.
256. Sagaonkar PS, Pattanshetty R. Effect of medical qigong therapy on distress, fatigue, and quality of life in head and neck cancer patients undergoing intensity-modulated radiation therapy: A single arm clinical trial. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2021; 7(4): 427-435.
257. Sahebjamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A et al. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzydamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2015; 13(4): 309-315.
258. Sahebhasagh 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.



259. 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.
260. Sahebnasagh A, Saghafi F, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Habtemariam S et al. Aloe vera for Prevention of Acute Radiation Proctitis in Colorectal Cancer a Preliminary Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Gastrointestinal Cancer.* 2022; 53(2): 318-325.
261. 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.
262. 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.
263. Saraswathi V, Latha S, Niraimathi K, Vidhubala E. Managing Lymphedema, Increasing Range of Motion, and Quality of Life through Yoga Therapy among Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *International journal of yoga.* 2021; 14(1): 3-17.
264. Savard J, Moussa H, Pelletier J-F, Julien P, Lacombe L, Tiguer R et al. Effects of omega-3 supplementation on psychological symptoms in men with prostate cancer: Secondary analysis of a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Cancer medicine.* 2023; 12(19): 20163-20176.
265. 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.
266. 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.
267. 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. *J Diet Suppl.* 2018; 15(5): 606-612.

268. 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.
269. Sedighi Pashaki A, Sheida F, Moaddab Shoar L, Hashem T, Fazilat-Panah D, Nemati Motehaver A et al. A Randomized, Controlled, Parallel-Group, Trial on the Long-term Effects of Melatonin on Fatigue Associated With Breast Cancer and Its Adjuvant Treatments. *Integrative Cancer Therapies*. 2023; 22: 15347354231168624.
270. Selvan P, Hriso C, Mitchell J, Newberg A. Systematic review of yoga for symptom management during conventional treatment of breast cancer patients. *Complement Ther Clin Pract*. 2022; 48: 101581.
271. 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.
272. Shahrasbi A, Einei N, Esfandbod M, Derakhshan K. Melatonin effect on sleep disorders in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(16 Supplement 1).
273. 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.
274. 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.
275. Shintaro Y, Takashi U, Honami Y, Motohisa O, Mika F, Mika M et al. Significance of zinc supplementation during chemotherapy for gynecological malignancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023; 49(1): 420.
276. 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.

277. Simon L, Baldwin C, Kalea AZ, Slee A. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13(1): 23-41.
278. 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.
279. 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).
280. Sohl SJ, Tooze JA, Johnson EN, Ridner SH, Rothman RL, Lima CR et al. A Randomized Controlled Pilot Study of Yoga Skills Training Versus an Attention Control Delivered During Chemotherapy Administration. *J Pain Symptom Manage*. 2022; 63(1): 23-32.
281. Soni TP, Gupta AK, Sharma LM, Singhal H, Sharma S, Gothwal RS. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Bio-Enhanced Turmeric Formulation on Radiation-Induced Oral Mucositis. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2022; 84(2): 103-113.
282. 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.
283. Suarez-Lledo Grande A, Llop Talaveron JM, Leiva Badosa E, Farran Teixido L, Miro Martin M, Bas Minguet J et al. Effect of Fish Oil Parenteral Emulsion Supplementation on Inflammatory Parameters after Esophagectomy. *Nutrients*. 2024; 16(1): 40.
284. Sukpiriyagul A, Chartchaiyarek R, Tabtipwon P, Smanchat B, Prommas S, Bhamarapratana K et al. Oral Tetrahydrocannabinol (THC):Cannabinoid (CBD) Cannabis Extract Adjuvant for Reducing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *International journal of women's health*. 2023; 15: 1345-1352.
285. Takemura N, Cheung DST, Fong DYT, Lin CC. Impact of adherence to exercise interventions on effectiveness in a randomized controlled trial in improving sleep in advanced lung cancer patients: a comparison between aerobic exercise and Tai Chi. *Palliative & supportive care*. 2023: 1-9.

286. Tang G, Huang W, Tao J, Wei Z. Prophylactic effects of probiotics or synbiotics on postoperative ileus after gastrointestinal cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022a; 17(3): e0264759.
287. Tang G, Huang W, Zhang L, Wei Z. Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition and cancer*. 2022b; 74(2): 482-495.
288. Tao X, Zhou Q, Rao Z. Efficacy of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Lung Cancer Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy: A Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2022; 2022: 6564466.
289. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain-A systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017; 29(2): 94-103.
290. Tsai C-L, Liu L-C, Liao C-Y, Liao W-L, Liu Y-H, Hsieh C-L. Yoga versus massage in the treatment of aromatase inhibitor-associated knee joint pain in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 14843.
291. 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.
292. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): Cd003917.
293. 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.
294. 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.
295. Vargas-Roman K, De la Fuente-Solana EI, Cortes-Martin J, Sanchez-Garcia JC, Gonzalez-Vargas CJ, Diaz-Rodriguez L. Effect of a 16-Session Qigong Program in Non-Hodgkin Lymphoma Survivors: A Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11(12).

296. 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.
297. Veziant J, Bonnet M, Occean BV, Dziri C, Pereira B, Slim K. Probiotics/Synbiotics to Reduce Infectious Complications after Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2022; 14(15): 3066-3066.
298. Vidal-Casariago 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.
299. 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.
300. 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.
301. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021; 374: n1034.
302. 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.
303. Wanichtanom L, Boonsiri M, Vrakornvoravuti G, Sutepvarnon A. A randomized single blinded phase II trial comparing efficacy and quality of life of topical aloe vera gel plus urea cream versus urea cream alone for prevention of hand-foot syndrome in cancer patients receiving capecitabine. *Annals of Oncology*. 2023; 34: S1634.
304. 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.

305. 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).
306. Wiese F, Kutschan S, Doerfler J, Mathies V, Buentzel J, Buentzel J et al. Green tea and green tea extract in oncological treatment: A systematic review. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 2023; 93(1): 72-84.
307. Willeboordse S. The effectiveness of Qigong in managing a cluster of symptoms (breathlessness-fatigue-anxiety) in patients with lung cancer: a randomized controlled trial. *Chinesische Medizin*. 2023; 38(1): 22-25.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. Yi L-J, Tian X, Jin Y-F, Luo M-J, Jimenez-Herrera MF. Effects of yoga on health-related quality, physical health and psychological health in women with breast

- cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*. 2021; 10(2): 1961-1975.
314. 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.
315. Zetner D, Kamby C, Christophersen C, Gulen S, Paulsen CB, Piga E et al. Effect of melatonin cream on acute radiation dermatitis in patients with primary breast cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of pineal research*. 2023a; 75(1): e12873.
316. Zetner D, Kamby C, Gulen S, Christophersen C, Paulsen CB, Piga E et al. Quality-of-life outcomes following topical melatonin application against acute radiation dermatitis in patients with early breast cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of pineal research*. 2023b; 74(1): e12840.
317. Zetzi T, Renner A, Pittig A, Jentschke E, Roch C, van Oorschot B. Yoga effectively reduces fatigue and symptoms of depression in patients with different types of cancer. *Support Care Cancer*. 2021; 29(6): 2973-2982.
318. 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)*. 2020; 99(50): e23564.
319. Zhao H, Zhu W, Zhao X, Li X, Zhou Z, Zheng M et al. Efficacy of Epigallocatechin-3-Gallate in Preventing Dermatitis in Patients With Breast Cancer Receiving Postoperative Radiotherapy: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2022; 158(7): 779-786.
320. Zhi WI, Baser RE, Zhi LM, Talukder D, Li QS, Paul T et al. Yoga for cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Health-related quality of life outcomes. *Cancer medicine*. 2021; 10(16): 5456-5465.
321. 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.
322. Zimmerman CS, Temereanca S, Daniels D, Penner C, Cannonier T, Jones SR et al. A Randomized Controlled Pilot Trial Comparing Effects of Qigong and

Exercise/Nutrition Training on Fatigue and Other Outcomes in Female Cancer Survivors. *Integrative Cancer Therapies*. 2023; 22: 15347354231162584.

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.