



Institut für Allgemeinmedizin und  
evidenzbasierte Versorgungsforschung  
Auenbruggerplatz 20/III  
A-8036 Graz

# **Manuelle Lymphdrainage / komplexe Entstauungstherapie: Evidenzlage zu Therapie und Prävention von primären und sekundären Lymphödemen**

**Endbericht**

## **Thema**

Manuelle Lymphdrainage / komplexe Entstauungstherapie:  
Evidenzlage zu Therapie und Prävention von primären und sekundären Lymphödemen

## **Projektteam**

PD Dr. Karl Horvath

Dr. Klaus Jeitler

Dr. Nicole Posch

Mag. Thomas Semlitsch

## **Impressum**

Institut für Allgemeinmedizin und  
evidenzbasierte Versorgungsforschung  
Medizinische Universität Graz

# Abkürzungsverzeichnis

---

<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>ASES</b>	American Shoulder and Elbow Surgeons
<b>BK</b>	Brustkrebs
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BÜ</b>	Bewegungsübung
<b>CCT</b>	Klinische kontrollierte Studie
<b>CCTR</b>	Cochrane Controlled Trial Register
<b>CDSR</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>DARE</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects
<b>DASH</b>	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand
<b>EBM</b>	Evidence based Medicine
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EP</b>	Endpunkt
<b>HrQoL</b>	Health related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment Database
<b>HVB</b>	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
<b>IPK</b>	Intermittierende pneumatische Kompression
<b>ITT</b>	Intention to Treat
<b>k.A.</b>	keine Angabe
<b>KG</b>	Kontrollgruppe
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KLT</b>	komplexe Lymphödemtherapie
<b>KPE</b>	Komplexe Entstauungstherapie (komplexe physikalische Entstauungsmaßnahme)
<b>KT</b>	Kompressionstherapie
<b>LE</b>	Lymphödem
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>M</b>	Massage
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>MLD</b>	Manuelle Lymphdrainage
<b>ns</b>	nicht signifikant
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>QoL</b>	Quality of Life
<b>RCT</b>	Randomisierte kontrollierte Studie
<b>RR</b>	Risk Ratio
<b>S</b>	Schulung

<b>SF</b>	Short-form
<b>SM</b>	Selbstmassage
<b>SMD</b>	Standardisierte mittlere Differenz
<b>SR</b>	Systematischer Review, Systematische Übersichtsarbeit
<b>VMLD</b>	Vereinfachte manuelle Lymphdrainage

# Inhaltsverzeichnis

---

1	Kurzbericht .....	7
2	Hintergrund .....	10
3	Methode .....	11
3.1.	Kriterien für den Studieneinschluss .....	11
3.2.	Informationsbeschaffung .....	13
3.2.1.	Literaturrecherche .....	13
3.3.	Selektion relevanter Studien.....	14
3.3.1.	Selektion relevanter Primärliteratur aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche .....	14
3.4.	Informationsbewertung.....	14
3.4.1.	Datenextraktion .....	14
3.4.2.	Studien- und Publikationsqualität .....	15
4	Ergebnisse .....	17
4.1.	Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	17
4.2.	Übersicht der Evidenzlage.....	20
4.3.	Sekundäres Lymphödem nach Brustkrebsoperation .....	21
4.3.1.	Charakteristika der systematischen Übersichten .....	21
4.3.2.	Ergebnisse der systematischen Übersichten .....	26
4.3.3.	Charakteristika der RCTs .....	32
4.3.4.	Ergebnisse der RCTs .....	38
4.3.4.1.	Behandlung des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation .....	38
4.3.4.2.	Prävention des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation .....	40
5	Schlussfolgerung.....	44
5.1.	Behandlung des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation.....	44
5.2.	Prävention des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation .....	44
5.3.	Spezifische Fragestellungen .....	45
6	Referenzen.....	46
	Anhang A: Suchstrategie.....	50
	Anhang B: Gründe für den Ausschluss der Studien im Rahmen der Volltext-Sichtung .....	52
	Anhang C: Qualitätsbewertung Primärliteratur.....	56
	Anhang D: Oxman und Guyatt Bewertungsbogen .....	57

# Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1 Wirksamkeit von MLD bei primärem bzw. sekundärem Lymphödem.....	9
Tabelle 2 Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - Sekundärliteratur .....	12
Tabelle 3 Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - Primärliteratur.....	12
Tabelle 4 Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur .....	17
Tabelle 5: Übersicht über die Studienlage zur Indikation Lymphödem.....	20
Tabelle 6 Charakteristika der Übersichtsarbeiten .....	22
Tabelle 7 Charakteristika der RCTs in den systematischen Übersichten .....	24
Tabelle 8: RCTs in den jeweiligen Übersichtsarbeiten (Studienspiegel) .....	25
Tabelle 9 : Interventionen/Kontrollen in den inkludierten RCTs der Übersichtsarbeiten .....	25
Tabelle 10: Studien- und Patientencharakteristika RCTs.....	34
Tabelle 11: Interventionen in den RCTs .....	36
Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität der RCTs.....	56

# Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1 Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung.....	19
---	----

## 1 Kurzbericht

Der vorliegende Bericht ist daraufhin angelegt, Publikationen zur manuellen Lymphdrainage (MLD) im Rahmen der Therapie und Prävention von primären und sekundären Lymphödemen systematisch zu erfassen und deren Ergebnisse aus wissenschaftlicher Sicht zu bewerten. Er stellt eine Ergänzung zum bereits im Oktober 2014 an den Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB) übermittelten Bericht [1] zur Beurteilung der Effektivität der MLD abseits der Indikationen primäres und sekundäres Lymphödem dar und setzt dabei auf zwei Berichten des HVB zu dieser Thematik auf, welche 2006/2007 veröffentlicht wurden [2,3]. Darin wurde die Evidenz zu den häufigsten Indikationen für die MLD zum Erstellungszeitpunkt aufgearbeitet, wobei höherwertige Evidenz aus kontrollierten Studien in erster Linie zur Indikation „Lymphödem“ verfügbar war.

Somit beschränkt sich der aktuelle Bericht auf die Therapie und Prävention des primären und sekundären Lymphödems und ist auf Publikationen im Zeitraum 2006 bis Juli 2014 (Recherchedatum) hin ausgerichtet.

Aus wissenschaftlicher Sicht liefern Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), sofern diese sauber durchgeführt wurden, die zuverlässigsten Aussagen zur Effektivität der manuellen Lymphdrainage, während Studien ohne Vergleichsgruppe (z.B. Vorher-Nachher-Vergleiche, Fallserien oder gar Fallberichte) keine Aussagen zur Wirksamkeit einer Intervention zulassen. Daher wurden im vorliegenden Bericht lediglich Ergebnisse aus RCTs bzw. aus hochwertigen systematischen Übersichten auf Basis von RCTs berücksichtigt.

Mittels der Recherche in medizinischen Literatur-Datenbanken (MEDLINE<sup>®</sup>, 4 Cochrane Datenbanken) konnten 3 relevante hochwertige systematische Übersichten sowie 5 RCTs identifiziert werden. In allen 8 eingeschlossenen Publikationen bezogen sich die Ergebnisse zu einer manuellen Lymphdrainage alleine oder im Rahmen einer kombinierten Therapie auf die Indikation eines sekundären Lymphödems nach Brustkrebs-Operation. Zu anderen sekundären sowie zum primären Lymphödem konnten für den Zeitraum ab 2006 keine RCTs bzw. hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert werden.

Bei Frauen mit sekundärem Lymphödem nach einer Brustkrebsoperation kann nach Angaben in den eingeschlossenen hochwertigen systematischen Übersichten mittels Kompressionstherapie mit Strümpfen oder Verbänden eine Reduktion des Lymphödem-Volumens erreicht werden. Für eine MLD über einen Zeitraum von max. 6 Wochen ergibt sich auf Basis der 3 systematischen Übersichtsarbeiten sowie von 2 zusätzlichen aktuellen RCTs jedoch insgesamt kein Hinweis auf einen zusätzlichen klinisch relevanten Effekt im Vergleich zur jeweils verwendeten Standardtherapie (in der Regel Kompressionstherapie mit

Strümpfen oder Verbänden). Die Aussagesicherheit hierfür ist jedoch auf Grund des mehrheitlich hohen Verzerrungspotenzials der inkludierten Studien gering. Zur MLD als Maßnahme zur Prävention eines sekundären Lymphödems bei Frauen nach Brustkrebsoperation ergibt sich auf Basis von 3 RCTs mit einer Beobachtungsdauer von maximal 12 Monaten und mehrheitlich hohem Verzerrungspotenzial kein Hinweis für einen Nutzen einer MLD hinsichtlich des Auftretens von Arm-Lymphödemen. Für den Zeitraum über 12 Monate hinaus ist derzeit keine Aussage möglich, da hierzu keine entsprechenden Studien vorliegen.

Zu anderen sekundären Lymphödemen abseits des „Brustkrebs-assoziierten Lymphödems“ sowie zum primären Lymphödem konnten für den Zeitraum ab 2006 keine RCTs bzw. hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert werden. Auf Grund des Fehlens jeglicher Evidenz ist daher derzeit keine Aussage zur Wirksamkeit einer MLD bei diesen Indikationen möglich.

Hinsichtlich einer MLD in der Erhaltungsphase nach Lymphödemtherapie konnten für den berichtsrelevanten Zeitraum zwischen 2006 und 2014 ebenfalls keine systematischen Übersichten oder RCTs identifiziert werden, die diese Intervention direkt untersuchten. Daher ist auch keine direkte Aussage über die Wirksamkeit der MLD in der Erhaltungsphase möglich. Basierend auf den Ergebnissen von Kurzzeitstudien zur Therapie des Lymphödems sowie den Ergebnissen der Studien zur Prävention mit längerer Studiendauer kann jedoch indirekt geschlossen werden, dass ein Zusatznutzen einer MLD in der Erhaltungsphase nicht wahrscheinlich ist.

Für den berichtsrelevanten Zeitraum zwischen 2006 und 2014 konnten keine systematischen Übersichten oder RCTs identifiziert werden, die eine MLD in der Kombination mit Kinesiotape oder im Vergleich zu Kinesiotape bei primärem oder sekundärem Lymphödem untersuchten. Auf Grund des Fehlens jeglicher Evidenz ist daher derzeit keine Aussage zu dieser Fragestellung möglich.

**Tabelle 1 Wirksamkeit von MLD bei primärem bzw. sekundärem Lymphödem**

Indikation/Fragestellung	Studien	Wirksamkeit	Aussagesicherheit
Sekundäres LE nach BK-Operation (Therapie)	3 SR 2 RCT	↔	gering
Sekundäres LE nach BK-Operation (Prävention)	3 RCT	↔	gering
Primäres Lymphödem	0	-	-
MLD in Kombination mit bzw. im Vergleich zu Kinesiotape	0	-	-
MLD in der Erhaltungsphase nach LE-Therapie	0	Direkt: - Indirekt: ↔	gering
↔...kein Unterschied zwischen MLD und Vergleichsgruppe -...Keine Aussage möglich  BK: Brustkrebs; LE: Lymphödem; MLD: Manuelle Lymphdrainage; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SR: systematischer Review.			

## 2 Hintergrund

Eine der zentralen Aufgaben der Ärztinnen und Ärzte des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen ist die Entscheidung über die Kostenübernahme von unterschiedlichsten Leistungen im Gesundheitssektor. Dabei sind sie immer wieder auch mit Zuweisungen zu manuellen Lymphdrainagen (MLD) - alleine oder im Rahmen von komplexen Entstauungstherapien (KPE) - als Therapie oder Prävention eines primären oder sekundären Lymphödems (z.B. bei Brustkrebs und Zustand nach axillarer Lymphknotenausräumung) konfrontiert.

Seitens des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger wurden 2006 [3] bzw. 2007 [2] zu diesem Themenkomplex zwei Berichte erstellt, die im Wesentlichen die Evidenzlage bis zu diesem Zeitpunkt darlegen. Ein zwischenzeitlich vom EBM Review Center der Medizinischen Universität Graz erstellter Bericht [1] im Auftrag des Hauptverbands arbeitete die seither publizierte Evidenz zu dieser Intervention abseits der Indikationen primäres und sekundäres Lymphödem auf.

Ziel des vorliegenden Berichts war es, die verfügbare Evidenz für die Intervention „manuelle Lymphdrainage“ im Rahmen von primären oder sekundären Lymphödem systematisch aufzuarbeiten und damit nun auch für diese Indikationen zu aktualisieren und den Ärztinnen und Ärzten des Medizinischen Dienstes eine Entscheidungshilfe zur Verfügung zu stellen.

Nach Rücksprache mit dem Auftraggeber sollten folgende Fragestellungen besonders beachtet werden:

- 1) Ist in der Erhaltungsphase eine 1x wöchentlich durchgeführte manuelle Lymphdrainage ohne Bandagierung effektiv (Kompressionsstrümpfe sind hier jedoch möglich)?
- 2) Gibt es Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu einer manuellen Lymphdrainage in Kombination mit bzw. im Vergleich zu Kinesiotape?
- 3) Gibt es Daten aus RCTs zur manuellen Lymphdrainage zur Prävention eines Lymphödems bei Personen mit erhöhtem Risiko für dessen Auftreten?

Es sollte auf die bestehenden Berichte des HVB und des EBM Review Centers aufgesetzt werden und explizit der Zeitraum von 2006 bis heute zu Darstellung kommen.

## **3 Methode**

### **3.1. Kriterien für den Studieneinschluss**

#### **Intervention und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention war die manuelle Lymphdrainage als alleinige Intervention oder als Teil einer komplexen Entstauungsmaßnahme. Es musste sich dabei um die zentrale untersuchte Intervention in der jeweiligen Studie handeln. Relevante Vergleichsinterventionen waren das Fehlen einer manuellen Lymphdrainage oder eine andere physikalische Entstauungsmaßnahme.

#### **Indikationen**

Eingeschlossen wurden Untersuchungen, die die Effektivität einer MLD bei primärem Lymphödem oder sekundärem Lymphödem unterschiedlicher Ursache (z.B. infolge einer Lymphknotenentfernung oder einer Bestrahlung bei Brustkrebs) oder bei erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Lymphödems untersuchten.

#### **Zielgrößen**

Es wurden nur Studien mit patientenrelevanten Endpunkten bzw. Angaben zur Reduktion des Lymphödem-Volumens (Therapie) oder der Lymphödeminzidenz (Prävention) berücksichtigt. Unter patientenrelevanten Endpunkte versteht man jene, mit denen erfasst wird, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen erfüllen oder wahrnehmen kann bzw. ob er überlebt.

#### **Studientypen**

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Für die in diesem Bericht untersuchte Intervention und alle prädefinierten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für die Beantwortung der Forschungsfrage nach der Effektivität von MLD bei primärem und sekundärem Lymphödem wurden deshalb ausschließlich Ergebnisse aus RCTs bzw. systematischen Übersichten mit Ergebnissen auf Basis von RCTs berücksichtigt.

Dabei erfolgte eine differenzierte Vorgehensweise für die Indikation „Brustkrebs-assoziierte Lymphödeme“ einerseits und die Indikationen primäre und andere sekundäre Lymphödeme bzw. Risiko für das Auftreten eines Lymphödems andererseits, da aufgrund der Erfahrung im Ende Oktober übermittelten Bericht davon auszugehen war, dass zu den „Brustkrebs-assoziierten Lymphödemern“ ausreichend Sekundärliteratur auf Basis von RCTs verfügbar

ist. Daher wurde für diese Indikation ausschließlich auf relevante Sekundärliteratur zurückgegriffen, während bei den weiteren genannten Indikationen zusätzlich auch noch randomisierte kontrollierte Studien für die Beurteilung des Nutzens herangezogen wurden, soweit solche verfügbar waren.

Eine zusammenfassende Darstellung aller Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht findet sich nachfolgend in Tabelle 2 und Tabelle 3.

**Tabelle 2 Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - Sekundärliteratur**

E1	Systematische Übersichtsarbeit/Metaanalyse basierend auf RCTs
E2	Humanstudie
E3	Publikationssprache Englisch oder Deutsch
E4	Die Publikation ist im Volltext erhältlich.
E5	Publikationsdatum ist 2006 oder später.
E6	Die zentrale, untersuchte Intervention ist die manuelle Lymphdrainage als alleinige Intervention oder als Teil einer komplexen Entstauungsmaßnahme.
E7	Die Indikation ist das sekundäre Brustkrebs-assoziierte Lymphödem infolge einer Lymphknotenentfernung oder Bestrahlung.
E8	Es liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten <sup>a</sup> Endpunkten oder zur Reduktion des Lymphödem-Volumens vor.
<sup>a</sup> patientenrelevante Endpunkte erfassen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen erfüllen oder wahrnehmen kann bzw. ob er überlebt	

**Tabelle 3 Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - Primärliteratur**

E1	randomisiert kontrollierte Studie (RCT)
E2	Humanstudie
E3	Publikationssprache Englisch oder Deutsch
E4	Die Studie ist im Volltext erhältlich.
E5	Publikationsdatum ist 2006 oder später.
E6	Die zentrale, untersuchte Intervention ist die manuelle Lymphdrainage als alleinige Intervention oder als Teil einer komplexen Entstauungsmaßnahme.
E7	Die Kontrollintervention ist eine andere physikalische Intervention zur Therapie oder Prävention eines Lymphödems bzw. keine Therapie.
E8	Die Indikation ist das primäre Lymphödem, ein sekundäres Lymphödem unterschiedlicher Ursache oder die Prävention eines Lymphödems bei Personen mit erhöhtem Risiko.
E9	Es liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten <sup>a</sup> Endpunkten, zur Reduktion des Lymphödem-Volumens oder zur Lymphödeminzidenz vor.
<sup>a</sup> patientenrelevante Endpunkte erfassen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen erfüllen oder wahrnehmen kann bzw. ob er überlebt	

## 3.2. Informationsbeschaffung

### 3.2.1. Literaturrecherche

Grundlage zur Identifizierung relevanter Publikationen war die Recherche, die bereits für den im Oktober 2014 an den HVB übermittelnden Bericht [1] zur Beurteilung der Effektivität der MLD abseits der Indikationen primäres und sekundäres Lymphödem erfolgte.

Eine systematische Recherche nach relevanter Literatur wurde dabei in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärliteratur in den bibliografischen Datenbanken Ovid MEDLINE<sup>®</sup> und dem Cochrane Controlled Trial Register (CCTR) für den Zeitraum 2006 bis 21.7.2014 (Datum der letzten Recherche)
- Suche nach systematischen Reviews in Ovid MEDLINE<sup>®</sup> und der Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), der Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und der Health Technology Assessment Database (HTA). Als Suchzeitraum wurde ebenfalls die Zeit von 2006 bis 21.7.2014 verwendet.

In der Recherche nach Primärliteratur wurden zunächst mittels geeigneter Suchterme Datenbankeinträge identifiziert, die auf Studien verweisen, in welchen eine manuelle Entstauung des Lymphsystems untersucht und beschrieben wurde. Da aufgrund der offenen Fragestellung die Recherche nicht auf einzelne Indikationen eingeschränkt werden durfte, konnten die Suchbegriffe nur aus der Intervention heraus generiert werden. Dazu wurden ausgewählte Suchterme aus den Bereichen manuelle/physikalische Therapie und Drainage mit solchen für lymphatisch/Lymphe kombiniert (jeweils MeSH-Terme und Freitext). RCTs wurden zum Teil mithilfe eines speziellen Suchfilters in MEDLINE<sup>®</sup> identifiziert oder stammen aus dem CCTR, in welchem ausschließlich kontrollierte Studien erfasst sind. Für die Einschränkung auf RCTs/CCTs wurde ein im Cochrane Handbook 5.1.0 empfohlener Filter verwendet, der auf eine Maximierung der Sensitivität (sensitivity-maximizing version, Revision 2008) hin ausgelegt ist [4].

Eine ergänzende Recherche nach relevanter Sekundärliteratur wurde zum einen in MEDLINE<sup>®</sup> parallel zur Recherche nach der Primärliteratur vorgenommen, wobei potenziell relevante systematische Übersichten mithilfe eines speziellen Such-Filters (high specificity (Wong 2006)) [5] identifiziert wurden. In den übrigen Datenbanken, die jeweils nur Sekundärliteratur erfassen, waren entsprechende Filter nicht erforderlich.

### **3.3. Selektion relevanter Studien**

#### **3.3.1. Selektion relevanter Primärliteratur aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in den bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihrer Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte gleichermaßen von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Publikationen, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Publikationen, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

Die identifizierten systematischen Übersichten/Metaanalysen wurden in weiterer Folge einer Bewertung mit dem validierten Instrument „Oxman & Gyuatt Score“ [6,7] unterzogen, um so ihre methodische Qualität zu beurteilen (siehe Anhang D). Für diesen Bericht wurden dabei nur jene Publikationen weiter als relevant erachtet, die einen Score von mindestens 5 Punkten (von max. 7 möglichen) erreichten. Die Bewertung mittels Oxman & Gyuatt Scores erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig. Bei diskrepanter Beurteilung erfolgte eine Diskussion der beiden Reviewer zur Konsensfindung.

### **3.4. Informationsbewertung**

#### **3.4.1. Datenextraktion**

Die Extraktion aller Daten erfolgte in standardisierte Evidenztabelle. Dabei wurden folgende Informationen aus den vorliegenden Publikationen zu den eingeschlossenen Studien systematisch extrahiert bzw. erhoben:

Systematische Übersichten/Metaanalysen:

- Erstautor und Publikationsjahr
- Fragestellung

- Ein- und Ausschlusskriterien
- Angaben zur Suche
- Berichtete Endpunkte
- Anzahl der eingeschlossenen Studien
- Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer
- Alter
- Art der Intervention/Kontrollintervention
- Indikation für die manuelle Lymphdrainage
- Angaben zur Studienqualität

RCTs:

- Erstautor und Publikationsjahr
- Setting
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Anzahl der eingeschlossenen Patienten
- Alter
- Indikation für die manuelle Lymphdrainage
- Art der Intervention/Kontrollintervention

Darüber hinaus wurden die in den Publikationen berichteten Ergebnisse zur Effektivität und Sicherheit, soweit diese für diesen Bericht relevant waren, standardisiert erhoben und tabellarisch erfasst.

### **3.4.2. Studien- und Publikationsqualität**

Zur Bewertung der Studien- und Publikationsqualität der einzelnen in den Bericht eingeschlossenen RCTs wurden folgende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten, Behandlern bzw. Endpunkterhebern
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Sonstige Aspekte

Basierend auf der Studien- und Publikationsqualität wurde das Risiko, dass die Ergebnisse verzerrt sind (Verzerrungspotenzial), als „gering“ „mittel“ oder „hoch“ eingestuft. Nur bei hoher Studien- und Publikationsqualität konnte mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Bei der Suche nach relevanter Sekundärliteratur wie auch der Primärliteratur wurde auf die Datenbankrecherchen des Ende Oktober 2014 erstellten Berichts „Manuelle Lymphdrainage/ komplexe Entstauungstherapie: Evidenz bei anderen Indikationen als Lymphödem“ [1] des EBM Review Centers der Medizinischen Universität Graz zurückgegriffen. Details zu den verwendeten Suchbegriffen und Trefferzahlen finden sich in Anhang A.

Die Recherche nach Sekundärliteratur erfolgte in MEDLINE<sup>®</sup> sowie drei weiteren Datenbanken (CDSR, DARE und HTA) und ergab nach Entfernen von Duplikaten 81 Treffer, die für eine Sichtung der Titel und Abstracts – jeweils durch zwei Reviewer – zur Verfügung standen. Von diesen wurden 67 im Rahmen der Sichtung der Titel und Abstracts als nicht relevant ausgeschlossen. Die übrigen 14 Arbeiten sowie 10 zusätzliche potenziell relevante Übersichtsarbeiten aus der Primärliteraturrecherche wurden im Volltext gesichtet, wobei wiederum 15 als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Eine anschließende Qualitätsbewertung nach dem validierten Index von Oxman & Guyatt führte zum Ausschluss von 6 weiteren Arbeiten, sodass letztlich 3 hochwertige systematische Übersichtsarbeiten [8-10] in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden konnten (Tabelle 4).

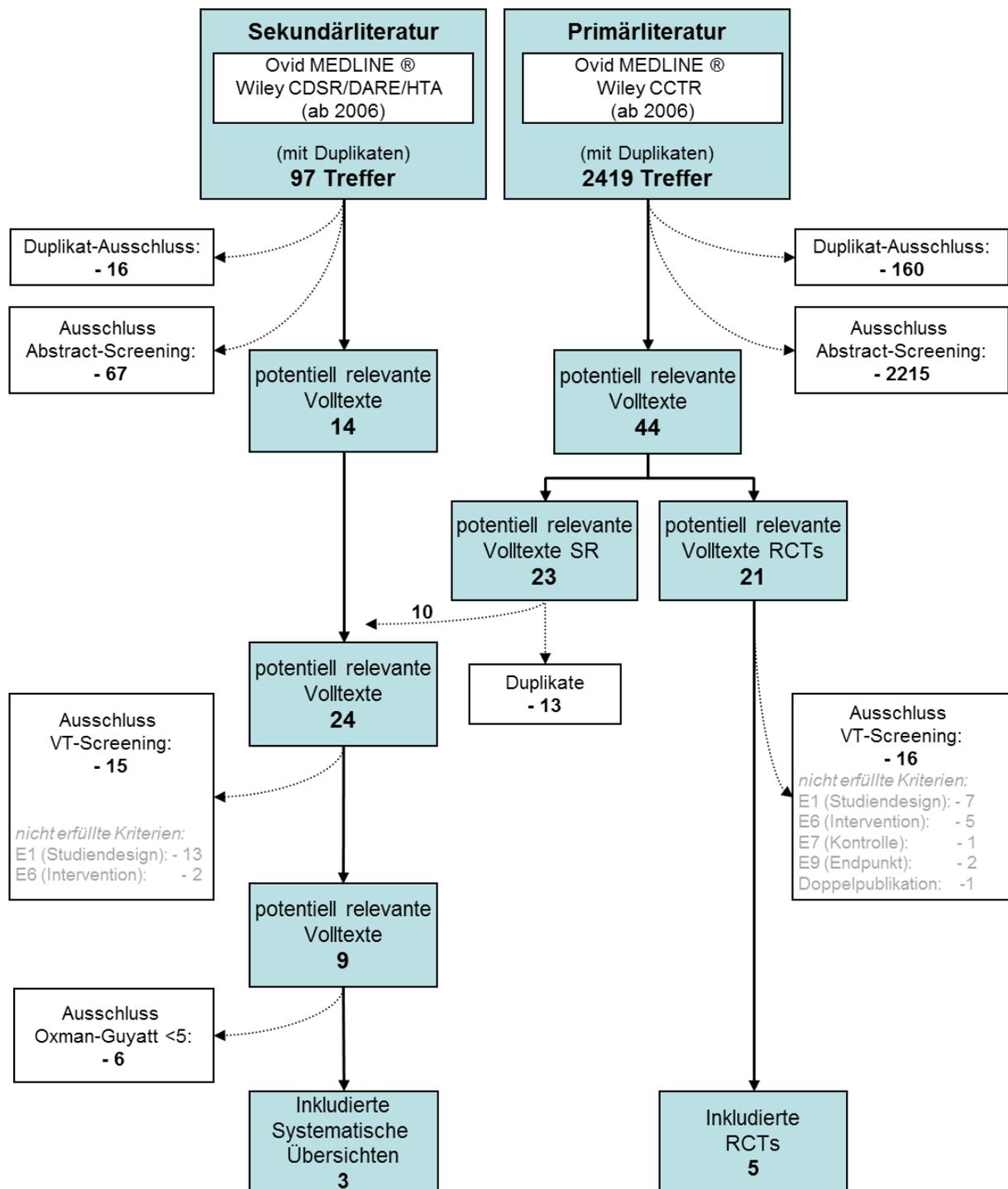
**Tabelle 4 Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur**

Systematische Übersicht	Oxman-Guyatt-Index	
	Reviewer A	Reviewer B
<b>Eingeschlossen (Index <math>\geq 5</math>)</b>		
Huang 2013	5	6
McNeely 2011	5	5
Kärki 2009	6	5
<b>Ausgeschlossen (Index <math>&lt; 5</math>)</b>		
Pusic 2013	1	1
Lasinski 2012	2	3
Cheifetz 2010	2	1
Devoogdt 2010	2	3
Leal 2009	1	1
Moseley 2007	3	3

Die Recherche nach Primärliteratur wurde unter Verwendung der Ovid-Suchmaske in MEDLINE® sowie über die Wiley-Homepage im CCTR durchgeführt und lieferte nach Ausschluss von Duplikaten insgesamt 2259 Treffer. Im Titel- und Abstractscreening wurden in der Folge 2215 Referenzen als nicht relevant ausgeschlossen und weitere 23 als potenziell relevante Übersichtsarbeiten identifiziert, darunter 13 Publikationen die bereits aus der Sekundärliteraturrecherche vorlagen. Somit blieben am Ende dieser Schritte 21 potenziell relevante Referenzen zu randomisierten kontrollierten Studien übrig. Sechzehn dieser Referenzen wurden nach Sichtung im Volltext als nicht relevant beurteilt. Damit verblieben 5 Publikationen zu RCTs, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden [11-15]. Wie bereits oben angeführt, wurden darüber hinaus im Rahmen der Sichtung der Primärliteratur 10 zusätzliche potenziell relevante Übersichtsarbeiten identifiziert, welche in das Volltextscreening der Sekundärliteratur eingingen.

Im nachfolgenden Flow-Chart sind die Ergebnisse dieser Suche sowie des Abstract- und Volltext-Screenings dargestellt (Abbildung 1). Die Gründe für den Ausschluss der Publikationen im Rahmen der Volltext-Sichtung sind im Anhang B dokumentiert.

**Abbildung 1 Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung**



## 4.2. Übersicht der Evidenzlage

Relevante Informationen zur MLD alleine bzw. im Rahmen einer KPE fanden sich für die Indikation des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation in den 3 eingeschlossenen systematischen Übersichten sowie in den 5 RCTs. Dabei untersuchten 2 der RCTs die Behandlung des Lymphödems, während die übrigen 3 Studien auf die Prävention eines Lymphödems ausgerichtet waren. Auch eine der 3 Übersichtsarbeiten schloss Studien zur Lymphödem-Prävention in die Analysen mit ein.

Zu anderen sekundären Lymphödemen abseits des „Brustkrebs-assoziierten Lymphödems“ sowie zum primären Lymphödem konnten für den Zeitraum ab 2006 keine RCTs bzw. hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert werden.

Nachfolgende Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die Studienlage zur manuellen Lymphdrainage/komplexen Entstauungstherapie bei Lymphödem im Bericht des Hauptverbands aus 2007 [2] sowie im vorliegenden Bericht.

**Tabelle 5: Übersicht über die Studienlage zur Indikation Lymphödem**

	Hauptverband (bis 2006)		Vorliegender Bericht (2006-2014)	
	RCTs/CCTs	Sekundärliteratur	RCTs	Sekundärliteratur
Behandlung des Lymphödems	MLD: 6 RCTs [16-21]; 1 CCT [22]  Selbstmassage: 2 RCTs [23,24]  MLD mit/ohne pneumatische Kompression: 1 RCT [25]  Sonstige Lymphdrainage-Therapien: 2 RCTs [26,27]  Kompression: 1 RCT [28]	1 Cochrane Review [29] 1 Cochrane Protokoll [30] 5 sonstige SR: [31-35] 2 sonstige Reviews [18,36] 1 Clinical Practice Guideline [37]	KLT: 1 RCT [11]  MLD: 1 RCT [13]	3 SR [8-10]
Prävention des Lymphödems	MLD: 1 RCT [38]		MLD: 3 RCTs [12,14,15]	1 SR [8]
CCT: Kontrollierte klinische Studie; KLT: Komplexe Lymphödemtherapie; MLD: Manuelle Lymphdrainage; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SR: systematischer Review				

### **4.3. Sekundäres Lymphödem nach Brustkrebsoperation**

#### **4.3.1. Charakteristika der systematischen Übersichten**

Die identifizierten relevanten Übersichten wurden in den Jahren 2009, 2011 bzw. 2013 veröffentlicht. In Tabelle 6 finden sich Angaben zu den wesentlichen Einschlusskriterien für Primärstudien, Angaben zur Suche, zur Zahl der inkludierten relevanten Studien und zu den in den Übersichten berichteten relevanten Endpunkten. Nähere Angaben zur Studiendauer der in den systematischen Übersichten inkludierten themenrelevanten RCTs, zur untersuchten Indikation, Patientenzahl und zu den Patientencharakteristika finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 6 Charakteristika der Übersichtsarbeiten

Übersichtsarbeit	Fragestellung	relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur Suche	Berichtete Endpunkte	Anzahl inkludierter relevanter RCTs
Huang 2013	Bewertung der Effektivität von MLD zur Behandlung eines Brustkrebs-assoziierten Lymphödems	<p><u>Inkludiert:</u>            * <i>Design:</i> RCTs und Quasi-RCTs ohne Spracheinschränkung            * <i>Population:</i> Erwachsene Patienten mit krebsbedingtem sekundären LE            * <i>Interventionen:</i> <b>MLD</b>            * <i>Endpunkte:</i> Inzidenz von LE (Prävention); Volumenreduktion des LE (Therapie)</p> <p><u>Exkludiert:</u>            * <i>Population:</i> keine axillare LK-Ausräumung</p>	<p><u>Zeitraum:</u> - 12/2012  <u>Datenbanken:</u> PubMed, EMBASE, CINAHL, SCOBUS, PEDro, Cochrane Datenbanken; ClinicalTrials.gov  <u>Sonstige Quellen:</u> Referenzlisten relevanter Publikationen, Expertenbefragung</p>	<p>Inzidenz von LE (Präventionsstudien);            LE-Volumenreduktion (Therapiestudien)</p>	2 (Prävention) 8 (Therapie)
McNeely 2011	Bewertung des Nutzens von konservativen und diätischen Interventionen bei krebsbedingtem Lymphödem auf Basis von RCTs	<p><u>Inkludiert:</u>            * <i>Design:</i> RCTs ohne Spracheinschränkung            * <i>Population:</i> Erwachsene Patienten mit krebsbedingtem sekundären LE (mind. 80% der Teilnehmer bei gemischter Studienpopulation)            * <i>Interventionen:</i> Kompressionsstrümpfe, -bandagen oder -systeme; Elektrophysikalische Maßnahmen; Bewegung; Intermittierende pneumatische Kompressionspumpen; <b>MLD</b>; Selbstmassage; <b>Komplexe Lymphödemtherapie</b>; Ernährungs-/Gewichtsreduktions-Interventionen            * <i>Endpunkte:</i> LE-Volumen; QoL; Funktion; LE Symptome wie z.B. Schmerzen; unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Exkludiert:</u>            Keine Angaben</p>	<p><u>Zeitraum:</u> 1980 - 08/2009  <u>Datenbanken:</u> MEDLINE, PubMed, EMBASE, CINAHL, Dissertation Abstracts, PEDro, Cochrane Datenbanken  <u>Sonstige Quellen:</u> Abstractbände von LE-Konferenzen, Krebs-Leitlinien, Webseiten zu klinischen Studien, Diplomarbeiten und Dissertationen, Referenzlisten relevanter Publikationen, Expertenbefragung</p>	<p><u>Primärer EP:</u> LE-Volumen  <u>Sekundäre EP:</u> QoL; Funktion; LE-Symptome; unerwünschte Ereignisse</p>	7 (Therapie)

Übersichtsarbeit	Fragestellung	relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur Suche	Berichtete Endpunkte	Anzahl inkludierter relevanter RCTs
Kärki 2009	Bewertung der Effektivität unterschiedlicher physiotherapeutischer Methoden zur Behandlung eines Brustkrebs-assoziierten Lymphödems	<p><u>Inkludiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* <i>Design:</i> RCTs ohne Spracheinschränkung (ursprünglich auch systematische Übersichtsarbeiten, allerdings wurde nach Vorliegen der Suchergebnisse aufgrund der mangelhaften methodischen Qualität und Heterogenität der Arbeiten beschlossen nur Originalstudien einzuschließen)</li> <li>* <i>Population:</i> Erwachsene Patienten mit brustkrebsbedingtem (nach Brustkrebstherapie) sekundären LE</li> <li>* <i>Interventionen:</i> jede klinisch rechtfertigbare physiotherapeutische Methode: Kompressionsstrümpfe; -bandagen; <b>Manuelle Lymphdrainage;</b> pneumatische Kompressionssysteme; mechanische Lymphmassage oder -drainage; Bewegungsübungen; Laser, Wärme, Elektrizität und <b>Kombinationen</b> dieser Interventionen</li> <li>* <i>Endpunkte:</i> LE-Volumen; Bewegungseinschränkung; Schwäche; Funktion; Arbeitsfähigkeit; Weichteil-Infektionen; QoL; Schadensaspekte</li> </ul> <p><u>Exkludiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* <i>Interventionen:</i> diätische, pharmakologische und chirurgische Interventionen</li> </ul>	<p><u>Zeitraum:</u> 01/1998 - 03/2008</p> <p><u>Datenbanken:</u> MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PEDro, Cochrane Datenbanken, OAlster, CRD</p> <p><u>Sonstige Quellen:</u> Referenzlisten relevanter Publikationen</p>	LE-Volumen	6 (Therapie)
LE: Lymphödem; LK: Lymphknoten; MLD: manuelle Lymphdrainage; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); RCT: randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

**Tabelle 7 Charakteristika der RCTs in den systematischen Übersichten**

Systematische Übersichtsarbeit	Intervention - Kontrolle	Untersuchte Indikationen	Studiendauer der inkl. RCTs	Patientenzahl Gesamt (Range)	Mittleres Alter in den inkl. RCTs	Studienqualität
<b>Huang 2013</b>	KLT + MLD vs. KLT KT + MLD vs. KT MLD vs. VMLD KLT + MLD vs. KLT + VMLD KT + MLD vs. KT + IPK MLD vs. MLD + IPK	LE nach BK	2 - 4 Wochen Interventionsdauer; 2 Wochen - 12 Monate Beobachtungsdauer	290 (24-53)	53-75 Jahre	Keine zusammenfassende Angaben
	MLD vs. BÜ MLD + BÜ + M vs. S	Prävention von LE nach BK	1 Studie: 40 Sitzungen über 12 Monate 1 Studie: k.A.	278 (120-158)	53-56 Jahre	Keine zusammenfassende Angaben
<b>McNeely 2011</b>	KLT + MLD vs. KLT	LE nach BK	2 - 12 Wo	198 (24-53)	53-71 Jahre	4 x niedrig (Jadad-Score: 2) 1x hoch (Jadad-Score : 4)
	MLD vs. IPK	LE nach BK	10 - 14 Tage	60 (24-36)	54,9-61 Jahre	2 x niedrig (Jadad-Score: 1-2)
<b>Kärki 2009</b>	KT + MLD vs. KT KT + MLD vs. KT + VMLD KLT + MLD vs. KLT KT + MLD vs. KT + IPK	LE nach BK	2 - 4 Wochen Interventionsdauer; 2 Wochen – 12 Monate Beobachtungsdauer	234 (28-53)	k.A.	1 x moderate Biaswahrscheinlichkeit (Kriterien des Cochrane Handbuchs) 5 x hohe Biaswahrscheinlichkeit (Kriterien des Cochrane Handbuchs)
BK: Brustkrebs; BÜ: Bewegungsübungen; LE: Lymphödem; MLD: Manuelle Lymphdrainage; k.A.: keine Angaben; KLT: Komplexe Lymphödemtherapie; KT: Kompressionstherapie; IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; M: Massage; RCT: randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie); S: Schulung; VMLD: vereinfachte MLD						

Einen Überblick der in den jeweiligen Übersichten berücksichtigten relevanten RCTs gibt Tabelle 8 in Form eines Studienspiegels. Eine detaillierte Übersicht über die Interventionen und Kontrollinterventionen in den einzelnen Primärstudien findet sich in Tabelle 9.

**Tabelle 8: RCTs in den jeweiligen Übersichtsarbeiten (Studienspiegel)**

RCT \ SR	Huang 2013	McNeely 2011	Kärki 2009
Andersen 2000	x	x	x
Devoogdt 2011	x		
Didem 2005	x	x	x
Johansson 1998	x	x	x
Johansson 1999	x		
McNeely 2004	x	x	x
Radakovkic 1998		x	
Sitzia 2002	x	x	x
Szolnoky 2009	x		
Torres Lacomba 2010	x		
Williams 2002	x	x	x
RCT: randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SR: systematischer Review.			

**Tabelle 9 : Interventionen/Kontrollen in den inkludierten RCTs der Übersichtsarbeiten**

RCT	Intervention	Kontrolle
Andersen 2000	8x MLD in 2 Wo; Selbstmassage, Kompressionsstrümpfe, Bewegung und Schulung über 3 Mo	Kompressionsstrümpfe, Bewegung und Schulung über 3 Mo
Devoogdt 2011	MLD + Bewegungsübungen 30 Min pro Einheit für 40 Einheiten (Details siehe Tabelle 11)	Bewegungsübungen 30 Min pro Einheit (Details siehe Tabelle 11)
Didem 2005	MLD, Kompressionsverbände, Hautpflege, Bewegung/Gehen, Selbstmassage: 3 Tage pro Wo über 4 Wo	Kompressionsverbände, Hebung, Hautpflege, Bewegung/Gehen: 3 Tage pro Wo über 4 Wo
Johansson 1998	Woche 1-2: Kompressionsstrümpfe am Tag; Woche 3-4: MLD nach Vodder 45 Min + Kompressionsverbände an 5 Tagen pro Wo über 2 Wo	Woche 1-2: Kompressionsstrümpfe am Tag; Woche 3-4: Pneumatische Pumpe (40-60mmHg) 2 Std pro Tag an 5 Tagen pro Wo über 2 Wo
Johansson 1999	Kompressionsverbände über Studiendauer von 3 Wo + MLD 5 Tage pro Woche während der letzten Studienwochen	Kompressionsverbände über Studiendauer von 3 Wo
McNeely 2004	MLD nach Vodder 45 Min + Kompressionsverbände an 5 Tagen pro Wo über 4 Wo	Kompressionsverbände an 5 Tagen pro Wo über 4 Wo; Verbände wurden auch über das Wochenende getragen
Radakovic 1998	MLD + Kompressionsverbände 30 Min/Sitzung an 10 Tagen	IPK + Kompressionsverbände 60 Min/Sitzung an 10 Tagen

RCT	Intervention	Kontrolle
Sitzia 2002	MLD nach Leduc 90 Min + Kompressionsverbände an 5 Tagen pro Wo über 2 Wo	Selbstmassage 30 Min + Kompressionsverbände an 5 Tagen pro Wo über 2 Wo
Szolnoky 2009	30 Min MLD + sequentielle pneumatische Kompression (50mmHg) an 5 Tagen pro Wo über 2 Wo	60 Min MLD an 5 Tagen pro Wo über 2 Wo
Torres Lacomba 2010	MLD + Massage + Bewegungsübungen (Details siehe Tabelle 11)	Schulung (Details siehe Tabelle 11)
Williams 2002	MLD nach Vodder 45 Min + Kompressionsstrümpfe an 5 Tagen pro Wo über 3 Wo; 6 Wochen Pause, danach Cross-over in Kontrollgruppe für 3 Wo	Selbstmassage 20 Min + Kompressionsstrümpfe an 5 Tagen pro Wo über 3 Wo; 6 Wochen Pause, danach Cross-over in Interventionsgruppe für 3 Wo
IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; MLD: Manuelle Lymphdrainage; RCT: randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)		

#### 4.3.2. Ergebnisse der systematischen Übersichten

##### Huang 2013 [8]

###### Studien/Intervention:

In die systematische Übersichtsarbeit wurden 7 RCTs und ein quasi-RCT (inadäquate Randomisierung) zur Frage nach der Effektivität von MLD in der Behandlung eines sekundären Lymphödems, und zwei RCTs zur Frage nach der Effektivität von MLD zur Prävention eines Lymphödems, jeweils nach axillarer Lymphknotendisektion bei Brustkrebs, eingeschlossen. Die dabei untersuchten Interventionen bzw. Vergleichsinterventionen waren klinisch heterogen. In 4 Studien zur Therapie eines Lymphödems wurden die Effekte einer Kompressionstherapie oder einer KPE in Kombination mit einer MLD mit den Effekten einer Kompressionstherapie bzw. einer KPE alleine verglichen. In 2 Studien wurde eine intermittierende pneumatische Kompressionstherapie mit einer MLD verglichen (in einer der beiden Studien jeweils in Kombination mit einer Kompression). In 2 weiteren Studien wurde eine MLD mit einer vereinfachten MLD, einmal in Kombination mit einer KPE, verglichen.

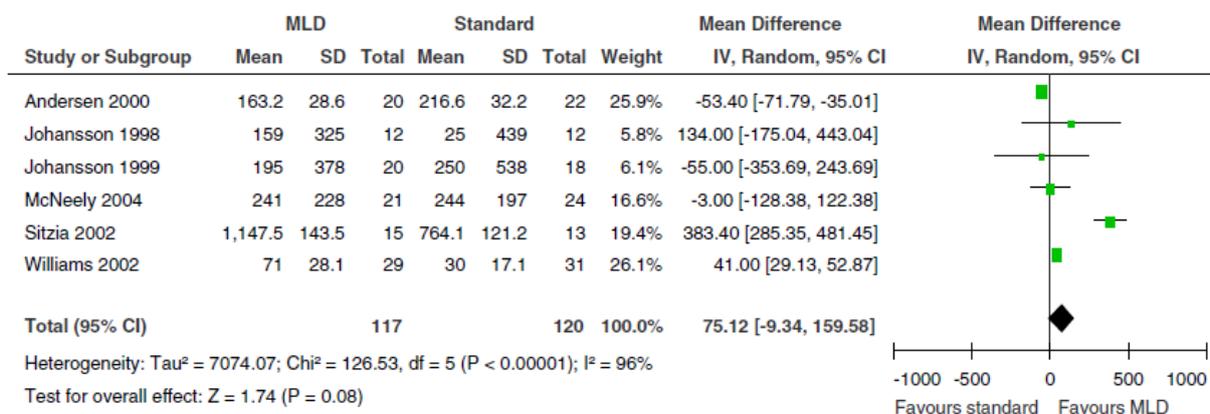
In den beiden Studien zur Prävention eines Lymphödems wurden in einer Studie die Effekte von Bewegungsübungen mit den Effekten von Bewegungsübungen und zusätzlicher MLD und in der anderen Studie die Effekte einer Schulung mit den Effekten einer Kombinationstherapie aus Schulung, Massagen, Bewegungsübungen und MLD verglichen. Eine detaillierte Übersicht über die Interventionen und Kontrollinterventionen in den Primärstudien findet sich in Tabelle 9.

Die Interventionsdauer in den einzelnen Studien betrug zwischen 2 und 4 Wochen. Die Stichprobengröße war für alle Therapiestudien gering und betrug zwischen 24 und 53 Teilnehmer. In die Präventionsstudien waren 120 bzw. 158 Teilnehmer eingeschlossen.

Hinsichtlich der methodischen Qualität der Studien wurden die Kriterien Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, Anzahl der Personen lost to follow-up und ITT-Analyse beurteilt, aber es wurde keine abschließende Gesamtbeurteilung der Biaswahrscheinlichkeit vorgenommen.

Ergebnisse:

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Therapiestudien zeigte, dass durch eine MLD das Lymphödem-Volumen reduziert werden konnte, der Unterschied zur Standardtherapie war aber nicht statistisch signifikant: Reduktion 75,12ml [95%KI -9,34; 159,58], p =0,08.



(Quelle: Huang 2013, S.5)

Auch zur Fragestellung nach der Effektivität von MLD zur Prävention eines Lymphödems erfolgte eine Metaanalyse der beiden inkludierten RCTs. Dabei zeigte sich, dass die Inzidenz eines Lymphödems durch eine MLD reduziert werden konnte, jedoch war auch hier der Unterschied zu Interventionen ohne MLD statistisch nicht signifikant: RR 0,53 [95%KI 0,14; 2,82].



(Quelle: Huang 2013, S.5)

Schlussfolgerung der Autoren:

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse erscheint es den Autoren als unwahrscheinlich, dass durch eine MLD zusätzlich zu einer Kompressionstherapie oder Bewegungsübungen eine klinisch relevante Reduktion des Volumens eines Lymphödems infolge einer axillaren

Lymphknotendissektion erreicht werden kann. Auch die Häufigkeit des Auftretens eines Lymphödems konnte durch den präventiven Einsatz von MLD nicht gesenkt werden. Der Einsatz von MLD bei Personen mit sekundärem Brustkrebs-assoziierten Lymphödem kann nicht empfohlen werden.

#### Kommentar:

Durch die hohe Biaswahrscheinlichkeit in der überwiegenden Zahl der Studien und die Heterogenität der Studien (Vergleich von MLD gegenüber keiner Therapie bzw. gegenüber aktiven Therapieformen, unterschiedliche Begleittherapien etc.) ist die Robustheit der Aussage eingeschränkt.

### **McNeely 2011 [9]**

#### Studien/Intervention:

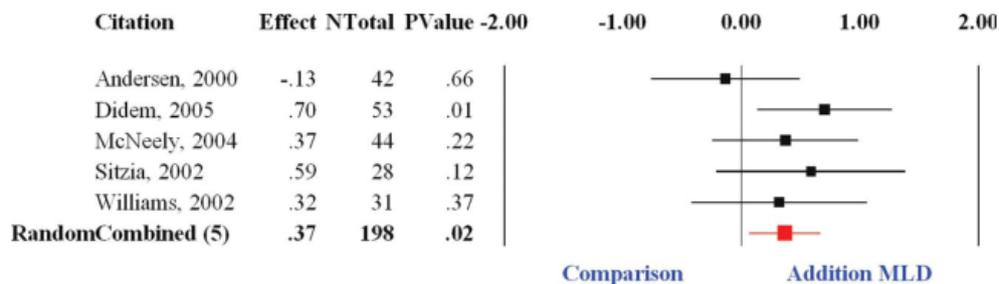
In der systematischen Übersichtsarbeit von McNeely 2011 wurden unterschiedliche konservative und diätische Interventionen zur Behandlung von Krebs-assoziierten Lymphödem untersucht. Dabei wurden auch 5 RCTs zum Vergleich Kompressionstherapie inkl. MLD vs. Kompressionstherapie (KT) alleine zur Therapie eines sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation eingeschlossen. Die Interventionsdauer in den einzelnen RCTs betrug 2-4 Wochen. Die wesentlichen Bestandteile der Kompressionstherapie waren dabei Kompressionsstrümpfe oder Kompressionsverbände, Selbstmassage und Bewegung. Die Bewertung der Studienqualität erfolgte mittels des validierten Jadad-Scores [39], wobei 4 der 5 RCTs eine geringe und nur ein RCT eine hohe Studienqualität aufwiesen.

2 weitere RCTs mit ebenfalls geringer Studienqualität lagen zum Vergleich MLD vs. Intermittierende pneumatische Kompression (IPK) vor. Die Interventionsdauer in diesen beiden Studien betrug 10 bzw. 14 Tage. Details zu den einzelnen Interventionen bzw. Kontrollinterventionen in den RCTs finden sich in Tabelle 9.

#### Ergebnisse:

##### *MLD + KT vs. KT alleine:*

Eine Metaanalyse der 5 RCTs mit insgesamt 198 Patienten zu MLD + KT vs. KT alleine zeigte beim Endpunkt Lymphödem-Volumen einen signifikanten Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe mit zusätzlicher MLD (SMD: 0,37 [95%KI 0,07-0,67]; p=0,02) bei niedriger statistischer Heterogenität ( $I^2=14\%$ ).



**Figure 1.** Relative benefit from the addition of MLD in reducing upper extremity lymphedema volume in breast cancer postintervention.

(Quelle: McNeely 2011, S.1145)

Für patientenrelevante Endpunkte wie die Lebensqualität oder Symptome der Erkrankung wurden auf Grund der geringen Datenlage keine metaanalytischen Berechnungen durchgeführt. Einzelergebnisse aus den inkludierten RCTs zeigten jedoch für die Symptome keinen Vorteil einer zusätzlichen MLD (3 RCTs). Zur Lebensqualität lagen lediglich Ergebnisse aus einem RCT vor, wobei auch hier berichtet wurde, dass eine zusätzliche MLD keinen Vorteil bringt, jedoch ohne nähere Angaben zum Ergebnis.

#### *MLD vs. IPK:*

Für diesen Vergleich erfolgte ebenfalls keine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse. Die Einzelergebnisse der beiden RCTs waren diskrepant. Ein RCT (Radakovic 1998) berichtete einen statistisch signifikanten Vorteil für IKP im Vergleich zu MLD hinsichtlich der Reduktion des Armumfangs ( $p < 0,05$ ). Der 2. RCT (Johansson 1998) wiederum zeigte beim Endpunkt Lymphödem-Volumen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ( $p = 0,11$  [ml] bzw.  $p = 0,36$  [%]).

#### Schlussfolgerung der Autoren:

Basierend auf den Ergebnissen aus Studien mit mehrheitlich hohem Verzerrungspotenzial kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Kompressionstherapie mit Strümpfen oder Verbänden zu einer Reduktion des Lymphödem-Volumens in den oberen sowie unteren Extremitäten bei Patienten mit Krebs-assoziierten Lymphödem führen kann. Bei Patientinnen mit sekundärem Lymphödem nach Brustkrebsoperation zeigte sich insgesamt hinsichtlich der Reduktion des Lymphödem-Volumens ein statistisch signifikanter vorteilhafter Effekt von geringem klinischem Ausmaß für eine zusätzlich zu einer Kompressionstherapie mit Strümpfen oder Verbänden durchgeführten MLD im Vergleich zu einer Kompressionstherapie alleine. Hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wie Lebensqualität oder Symptome der Erkrankung (Schmerzen, Beweglichkeit, Unwohlsein,...) lag keine Evidenz für einen Vorteil einer zusätzlich MLD vor. Die Evidenz zum Vergleich der MLD mit einer IPK ist widersprüchlich und liefert keine klare Aussage hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils der einen oder anderen Intervention.

### Kommentar:

Durch die hohe Biaswahrscheinlichkeit in der überwiegenden Zahl der Studien sowie die geringen Fallzahlen ist die Robustheit der Aussagen eingeschränkt.

### **Kärki 2009 [10]**

#### Studien/Intervention:

Eingeschlossen wurden insgesamt 14 RCTs, in denen unterschiedliche physiotherapeutische Interventionen bzw. Kombinationen solcher Interventionen zur Therapie eines Brustkrebs-assoziierten Lymphödems der oberen Extremität entweder mit einer anderen physiotherapeutischen Intervention, gegenüber keiner Therapie oder mit Kombinationen verschiedener therapeutischer Interventionen verglichen wurden. In 6 der RCTs wurden die Effekte eine MLD untersucht. Dabei wurde die MLD immer in Kombination mit einer Kompressionstherapie bzw. in einer Studie in Kombination mit einer KPE eingesetzt. Diese Kompressionstherapie bzw. KPE war auch immer Bestandteil der Kontrollintervention, in 3 Studien alleine, in 2 Studien in Kombination mit einer vereinfachten MLD und in einer Studie in Kombination mit einer Kompressionspumpe (Tabelle 9).

Die Interventionsdauer in den einzelnen Studien betrug zwischen 2 und 4 Wochen, die Beobachtungsdauer bis maximal 12 Monate. Die Stichprobengröße war für alle Studien gering und betrug zwischen 28 und 53 Teilnehmer.

Anhand der im Cochrane Handbuch festgelegten Kriterien wurde die Biaswahrscheinlichkeit für eine der 6 für diesen Bericht relevanten Studien als moderat, für alle anderen als hoch eingeschätzt.

#### Ergebnisse:

Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse wurden verzichtet, da die einzelnen Studien den Autoren als klinisch zu heterogen erschienen.

In den beiden Studien, in denen die MLD zusätzlich zu einer Kompressionstherapie mit Bandagen eingesetzt wurde, konnte dadurch keine signifikante Reduktion des Lymphödems gegenüber der alleinigen Kompressionstherapie mit Bandagen erreicht werden. Ebenso war die Kombination einer MLD mit einer KPE nicht signifikant effektiver in der Reduktion des Lymphödems als eine alleinige KPE.

Auch der Vergleich einer MLD zu einer vereinfachten MLD jeweils in Kombination mit einer Kompressionstherapie mit Bandagen bzw. mit einem Strumpf (untersucht in je einer Studie) zeigte keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß des Lymphödems.

Kein signifikanter Unterschied im Lymphödem-Volumen konnte für die Kombination von MLD und einem Kompressionsstrumpf gegenüber der Kombinationstherapie aus Kompressionspumpe und Kompressionsstrumpf gefunden werden.

#### Schlussfolgerung der Autoren:

Basierend auf den Ergebnissen der Studie mit moderater Biaswahrscheinlichkeit, in der eine Kompressionstherapie mittels Bandagen in Kombination mit einer MLD mit einer alleinigen Kompression mittels Bandagen untersucht wurde, schließen die Autoren, dass eine Kompression das Volumen des Lymphödems reduzieren kann (Intragruppenvergleich), dass aber die Kombination mit einer MLD keinen weiteren Zusatznutzen bringt. Diese Schlussfolgerung sehen die Autoren auch durch die Ergebnisse der verbleibenden Studien mit hoher Biaswahrscheinlichkeit unterstützt, in denen durch eine Kompressionstherapie (im Intragruppenvergleich) das Lymphödem-Volumen reduziert wurde, die zusätzliche MLD aber zu keiner weiteren signifikanten Reduktion führte.

#### Kommentar:

Durch die hohe Biaswahrscheinlichkeit in der überwiegenden Zahl der Studien, die geringen Fallzahlen und die Heterogenität der Studien (Vergleich von MLD gegenüber keiner Therapie bzw. gegenüber aktiven Therapieformen, unterschiedliche Begleittherapien etc.) ist die Robustheit der Aussage eingeschränkt.

### 4.3.3. Charakteristika der RCTs

Von den inkludierten 5 RCTs waren 2 auf die Untersuchung einer Behandlung von sekundärem Lymphödem nach Brustkrebsoperation hin ausgerichtet. In der Studie von Dayes 2013 [11] wurden 103 Patientinnen entweder einer 4-wöchigen komplexen Lymphödemtherapie inkl. MLD und anschließendem Tragen von elastischen Kompressionsarmstrümpfen oder dem sofortigen Tragen der Kompressionsarmstrümpfe ohne vorangegangene komplexe Lymphödemtherapie randomisiert zugeteilt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 52 Wochen. Als primärer Endpunkt war die Änderung des Lymphödem-Volumens nach 6 Wochen festgelegt. Weitere Endpunkte waren die Änderung des Lymphödem-Volumens nach 12, 24 und 52 Wochen sowie die Änderung der Lebensqualität und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Der zweite RCT [13] untersuchte den Effekt einer MLD im Vergleich zu einer IPK über einen Zeitraum von 6 Wochen. Die Anzahl der randomisierten Patientinnen betrug dabei 15 pro Vergleichsgruppe. Als Endpunkte wurden auch hier Lymphödem-Volumen und Lebensqualität sowie die Armfunktion untersucht. Details zu den Studien, den einzelnen Interventionen und den untersuchten Patientinnen sind nachfolgend in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt. Die Beurteilung der Studienqualität ergab für den RCT von Dayes 2013 ein niedriges Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial der Studie von Gurdal 2012 ist hingegen als hoch anzusehen, da unklar ist, ob die Gruppeneinteilung adäquat durchgeführt wurde und ob eine verblindete Erhebung der Endpunkte erfolgte. Auch ist unklar, wie viele Patientinnen in die Auswertungen eingeschlossen waren bzw. ob nach dem ITT-Prinzip ausgewertet wurde (siehe Tabelle 12 im Anhang C).

Die übrigen 3 RCTs untersuchten die Wirksamkeit einer MLD zur Prävention von Lymphödemen bei Patientinnen nach unilateraler Brustkrebstherapie einschließlich einer Lymphknotendissektion.

In der Studie von Zimmermann 2012 [12] wurden 67 Patientinnen nach Brustkrebsoperation und Dissektion von Sentinel-Lymphknoten oder axillarer Lymphknoten eingeschlossen und randomisiert einer Interventionsgruppe mit Physiotherapie inkl. MLD oder einer Kontrollgruppe mit Physiotherapie mit Anleitung zur Selbstmassage zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie war das mittlere Armvolumen am Ende der Studie nach sechs Monaten. Darüber hinaus wurde auch der prozentuelle Unterschied des Volumens zwischen betroffenem und nicht-betroffenem Arm ermittelt.

In dem RCT von Devoogdt 2011 [14] mit insgesamt 158 Teilnehmerinnen wurde ebenfalls der Effekt einer manuellen Lymphdrainage zur Prävention eines Lymphödems im Vergleich zu keiner entsprechenden Therapie untersucht. Zusätzlich erfolgte in beiden Studiengruppen

eine Bewegungstherapie über die gesamte Studiendauer von 12 Monaten. Als primärer Endpunkt wurde die kumulierte Inzidenz für Lymphödeme - definiert als  $\geq 200$ ml Volumenzunahme - nach 12 Monaten untersucht. Weitere Endpunkte waren u.a. die Punktprävalenzen für Lymphödem nach 3, 6 und 12 Monaten sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der dritte RCT von Torres Lacomba 2010 [15] schloss 120 Patientinnen mit unilateralem Brustkrebseingriff mit axillarer Lymphknotendisektion ein und verglich eine MLD im Rahmen einer frühen Physiotherapie im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention. Die Studiendauer war auch hier 12 Monate. Details zu den RCTs sowie zu den eingeschlossenen Patienten und den einzelnen Interventionen sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial konnte bei den 3 Studien zur Prävention einzig für den RCT von Devoogdt 2011 als niedrig eingestuft werden. Bei den übrigen zwei RCTs lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor, wobei unklare Angaben zum Prozess der Randomisierung und/oder Gruppeneinteilung und zur Verblindung der Studie sowie eine nicht adäquate bzw. unklare Umsetzung des ITT Prinzips die wesentlichen Mängel in den Publikationen darstellen. In der Studie von Zimmermann 2012 war darüber hinaus die jeweilige Anzahl der in die Analysen eingeschlossenen Patientinnen nicht ermittelbar (Tabelle 12 im Anhang C).

**Tabelle 10: Studien- und Patientencharakteristika RCTs**

Autor Jahr	Land Setting Studiendauer	Patientenzahl	Alter <sup>a</sup> (Jahre)	Wesentliche Ein-/ Ausschlusskriterien	Indikation	Berichtete Endpunkte
<b>Behandlung des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation</b>						
<b>Dayes 2013</b>	Kanada Ambulant 52 Wochen	103 KLT: 57 KT: 46	KLT: 61 (38-86) <sup>b</sup> KT: 59 (41-76) <sup>b</sup>	<u>Inkludiert:</u> Behandlung wegen BK; Lymphödem (≥ 10% Volumenunterschied zw. betroffenem und nicht betroffenem Arm ; alle primären und adjuvanten Therapien abgeschlossen (Hormontherapie oder Trastuzumab erlaubt) <u>Exkludiert:</u> Bestehender BK (klinisch oder radiologisch diagnostiziert); Vorgeschichte eines kontralateralen BK; stattgehabte axillare Strahlen- oder chirurgische Therapie zusätzlich zur BK-Therapie; stattgehabte Eingriffe, die den Lymphfluss beeinträchtigen können; stattgehabte Entstauungstherapie; Verwendung von Kompressionsstrümpfen im letzten Monat	LE nach BK-Therapie	<u>Primärer EP:</u> Prozentuelle Änderung des Volumenüberschusses nach 6 Wo; Weiteres Follow-up nach 12, 24 und 52 Wo  <u>Sekundäre EP:</u> Reduktion des absoluten Volumenüberschuss nach 6 Wo QoL und Armfunktion nach 3, 6, 12, 24 und 52 Wo Unerwünschte Ereignisse
<b>Gurdal 2012</b>	Türkei Ambulant 6 Wochen	30 MLD: 15 IPK: 15	MLD: 58,13 (10,54) IPK: 50,13 (10,83)	<u>Inkludiert:</u> Auftreten von LE innerhalb von 6 Monaten nach BK-Eingriff <u>Exkludiert:</u> <2 cm Unterschied im Armumfang zw. betroffenem und nicht betroffenem Arm; bilaterales LE	LE nach BK-Eingriff	<u>Primärer EP:</u> Änderung des Armvolumens  <u>Sekundäre EP:</u> Armfunktion QoL
<b>Prävention des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation</b>						
<b>Zimmermann 2012</b>	Deutschland Stationär/ Ambulant 6 Monate	67 MLD: 33 SM: 34	MLD: 60,3 (8,2) SM: 58,6 (12,2)	<u>Inkludiert:</u> Operativer Eingriff wegen primärem BK  <u>Exkludiert:</u> k.A.	Risiko für LE nach BK-Eingriff mit Lymphknoten dissektion	<u>Primärer EP:</u> Armvolumen 6 Monaten nach Eingriff  <u>Sekundäre EP:</u> Armvolumen 2, 7, 14 Tage sowie 3 Monate nach Eingriff

<b>Devoogdt 2011</b>	Belgien Ambulant 12 Monate	158 MLD: 77 KG: 81	MLD: 55,8 (12,5) KG: 54,5 (11,1)	<u>Inkludiert:</u> Unilateraler Eingriff mit axillarer Lymphknotendissektion wegen BK  <u>Exkludiert:</u> k.A.	Risiko für LE nach BK-Eingriff mit axillarer Lymphknotendissektion	<u>Primäre EP:</u> Kumulative Inzidenz für Arm-LE (def. $\geq 200$ ml Volumenzunahme); Zeit bis zum Auftreten eines LE ( $\geq 200$ ml)  <u>Sekundäre EP:</u> Kumulative Inzidenz für Arm-LE (def. $\geq 2$ cm Umfangzunahme); Zeit bis zum Auftreten eines LE ( $\geq 2$ cm); Punkt Prävalenz eines LE ( $\geq 200$ ml, $\geq 2$ cm; subjektiv); Zunahme des Armvolumens; HrQoL
<b>Torres Lacomba 2010</b>	Spanien Ambulant 12 Monate	120 MLD: 60 KG: 60	MLD: 52,9 (10,7) KG: 52,9 (12,5)	<u>Inkludiert:</u> Unilateraler Eingriff wegen BK  <u>Exkludiert:</u> Keine axillare Lymphknotendissektion; bilateraler BK; systemische Erkrankung; regionäre Rezidive; Kontraindikation für Physiotherapie	Risiko für LE nach BK-Eingriff mit axillarer Lymphknotendissektion	<u>Primärer EP:</u> Inzidenz für Arm-LE (def. $\geq 2$ cm Umfangzunahme)  <u>Sekundäre EP:</u> Armvolumen; Armumfang; Schmerzen
BK: Brustkrebs; EP: Endpunkt; IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; KLT: komplexe Lymphödemtherapie; KT: Kompressionstherapie ; LE: Lymphödem; MLD: Manuelle Lymphdrainage; SM: Selbstmassage.						
	a. Angabe als mittleres Alter (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben					
	b. Spannweite					

Tabelle 11: Interventionen in den RCTs

Autor Jahr	Intervention	
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Behandlung des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation</b>		
<b>Dayes 2013</b>	<p><b>Komplexe Lymphödemtherapie</b>            1 Std <b>MLD</b> pro Tag durch Therapeuten nach der Vodder oder Földi Schule an 5 Tagen pro Woche über 4 Wochen;            Bandagieren des Armes von der Hand bis zur Schulter mit Kurzzugbandagen nach der MLD für 23 Std; Schulung in Selbst-Bandagieren;            Nach 4 Wochen → Tragen von elastischen Kompressionsarmstrümpfen wie in der KT Gruppe.            Anweisung zu Bewegungsübungen, Hautpflege und Gewichtskontrolle (gemäß kanadischen Leitlinien).</p>	<p><b>Kompressionstherapie</b>            Elastische Kompressionsarmstrümpfe bestehend aus Armmanschette (30 - 40mmHg) und Handschuh. Anweisung, diese für 12 Stunden pro Tag tagsüber zu tragen.             Anweisung zu Bewegungsübungen, Hautpflege und Gewichtskontrolle (gemäß kanadischen Leitlinien).</p>
<b>Gurdal 2012</b>	<p>30 Min <b>MLD</b> (~30mmHg) jeden 2. Tag über 6 Wochen + Kompressionsverbände für 21-24 Std täglich (ausgenommen Zeit während MLD) .            Schulung und Anweisung zu eigenständigen Bewegungsübungen (10 Wiederholungen unterschiedlicher Arm-Übungen, insgesamt jeweils 15 Min/2x täglich) und Hautpflege während der gesamten Studiendauer.            Nach Ende der Interventionsphase Anweisung zum Tragen von Kompressionsarmstrümpfen.            Führen eines Protokolls über Bewegungsübungen.</p>	<p>45 Min <b>IPK</b> (Flowpress Sequential Compression Pump, England) mit 25mmHg jeden 2. Tag über 6 Wochen + Schulung und Anweisung zur Selbstmassage (15 Min pro Tag).            Schulung und Anweisung zu eigenständigen Bewegungsübungen (10 Wiederholungen unterschiedlicher Arm-Übungen, insgesamt jeweils 15 Min/2x täglich) und Hautpflege während der gesamten Studiendauer.            Nach Ende der Interventionsphase Anweisung zum Tragen von Kompressionsarmstrümpfen.            Führen eines Protokolls über Selbstmassage und Bewegungsübungen.</p>
<b>Prävention des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation</b>		
<b>Zimmermann 2012</b>	<p><b>MLD</b> (modifizierte Földi und Strößenreuther Methode) ab dem 2. Tag nach dem Eingriff; 5x pro Woche in den ersten 2 Wochen nach Eingriff, danach 2x pro Woche bis 6 Monate nach dem Eingriff.            Standard-Physiotherapie ab dem 2. Tag nach dem Eingriff.</p>	<p>Anleitung zur <b>Selbstmassage</b>.            Standard-Physiotherapie ab dem 2. Tag nach dem Eingriff.</p>

<b>Devoogdt 2011</b>	30 Min <b>standardisierte MLD</b> , beginnend eine Woche nach axillarer Lymphknotendisektion; insgesamt 40 Sitzungen (am Beginn 1x pro Woche, danach 3x pro Woche und am Ende wieder 1x pro Woche) über 20 Wochen. Bewegungstherapie: Individuelle Einheiten mit verschiedenen Übungen zu je 30 Min, 2x pro Woche zu Beginn, danach 1x pro Woche (Erhaltungsphase). Aushändigen von Leitlinien zur Prävention von Arm-LE.	<b>Keine MLD.</b> Bewegungstherapie: Individuelle Einheiten mit verschiedenen Übungen zu je 30 Min, 2x pro Woche zu Beginn, danach 1x pro Woche (Erhaltungsphase). Aushändigen von Leitlinien zur Prävention von Arm-LE.
<b>Torres Lacomba 2010</b>	<b>Frühe Physiotherapie</b> über 3 Wochen: <b>MLD</b> (modifizierte Leduc-Methode); Massage der Narbe; assistierte Dehnungsübungen der Schultermuskulatur; assistierte Bewegungsübungen der Schulter; tägliche Dehnungs- und Bewegungsübungen der Schultermuskulatur zu Hause. Schulung: Informationsmaterial zu Lymphsystem, Ursachen und Einflussfaktoren für LE sowie zu 4 Kategorien von Interventionen zur Prävention von LE. Individuelle Strategien zur Implementierung. Bei Auftreten von LE, Beginn einer KPE.	<b>Keine frühe Physiotherapie.</b> Schulung: Informationsmaterial zu Lymphsystem, Ursachen und Einflussfaktoren für LE sowie zu 4 Kategorien von Interventionen zur Prävention von LE. Individuelle Strategien zur Implementierung. Bei Auftreten von LE, Beginn einer KPE.
IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; KPE: Komplexe Entstauungstherapie; KT: Kompressionstherapie ; LE: Lymphödem; MLD: Manuelle Lymphdrainage.		

#### 4.3.4. Ergebnisse der RCTs

##### 4.3.4.1. Behandlung des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation

###### Dayes 2013 [11]

###### Volumenänderung

Die Berechnung des Armvolumens erfolgte anhand von Messungen des Armumfangs an mehreren Stellen, wobei der Volumenüberschuss aus dem Unterschied zwischen betroffenem und nicht-betroffenem Arm ermittelt wurde. In beiden Gruppen zeigte sich dabei eine Reduktion von Volumen und Volumenüberschuss nach 6 Wochen. Nach Ende der Intervention einer komplexen Lymphödemtherapie kam es in beiden Gruppen wieder zu einem Anstieg des Lymphödem-Volumens bis Studienende nach 52 Wochen. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab für den primären Endpunkt der prozentuellen Änderung des Volumenüberschusses nach 6 Wochen und auch für alle anderen Messzeitpunkte (12, 24 bzw. 52 Wochen) keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch beim Anteil an Patientinnen mit einer Volumenreduktion von mindestens 50% zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Für die absolute Änderung des Volumenüberschusses in ml zeigte sich jedoch nach 6 Wochen ein signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe mit komplexer Lymphödemtherapie.

- Änderung des Volumenüberschusses des betroffenen Arms nach 6 Wochen

Endpunkt		Baseline	6 Wochen	Differenz (Baseline – 6 Wo); p-Wert	Gruppenunterschied; p-Wert
<b>Volumenüberschuss [%]</b>	KLT	29 (18)	20 (15)	-29,0 (38,6)	6,4 (95% KI: -6,8 bis 20,5); p=0,34 <sup>a</sup>
	KT	24 (12)	19 (12)	-22,6 (26,0)	
<b>Volumenüberschuss [ml]</b>	KLT	750 (451)	500 (360)	-250 (293);	107 (95% KI: 13 bis 203); p=0,03 <sup>b</sup>
	KT	624 (293)	481 (297)	-143 (169)	
<b>Armvolumen [ml]<sup>c</sup></b>	KLT	3.422 (838)	3.094 (769)	-328 (480); k.A.	k.A.
	KT	3.266 (781)	3.043 (781)	-223 (403), k.A.	
k.A.: keine Angaben; KLT: komplexe Lymphödemtherapie; KT: Kompressionstherapie					
a. Stratifizierte Analyse: 8,0% (95% KI: -5,8 bis 21,5); p=0,25					
b. Stratifizierte Analyse: 111ml (95% KI: 16 bis 207); p=0,02					
c. Betroffener Arm					

- Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des Volumenüberschusses:

KLT= 25%, KT=15%; p=0,26

- Änderung des Volumenüberschusses des betroffenen Arms nach 12, 24 und 52 Wochen (gemessen aus Fig. 2)

Endpunkt		12 Wo	24 Wo	52 Wo	Gruppenunterschied; p-Wert
Volumenüberschuss [%]	KLT	18 (15-22)	18 (15-22)	24 (19-23)	ns
	KT	15 (11-20)	16 (13-21)	23 (18-22)	
KLT: komplexe Lymphödemtherapie; KT: Kompressionstherapie; ns: nicht signifikant					

### Lebensqualität

Die Messung der Lebensqualität erfolgte an Hand des SF-36 (körperliche und psychische Komponenten) Fragebogens sowie der DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) Skala. Dabei lag zu allen Messzeitpunkten (3, 6, 12, 24 und 52 Wochen) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ( $p > 0,1$ ).

### Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt wurden 28 moderate bis schwere unerwünschte Ereignisse mit potenziellem Bezug zur Intervention berichtet, wobei 19 Ereignisse in 17 Patientinnen der KLT-Gruppe und 9 Ereignisse in 7 Patientinnen in Kontrollgruppe mit Kompressionsstrumpf alleine auftraten. Mehrheitlich waren dies kurzzeitige Rötung und leichte bis moderate Schmerzen im betroffenen Arm. In der KLT-Gruppe wurden zusätzlich ein Fall von Cellulitis sowie ein Fall von schweren Schmerzen berichtet.

## **Gurdal 2012 [13]**

### Änderung des mittleren Armvolumens

Die Berechnung des Armvolumens erfolgte wiederum anhand von Messungen des Armumfangs an mehreren Stellen. Dabei zeigte sich, dass nach 6-wöchiger Intervention in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Armvolumens erzielt werden konnte. Der Vergleich zwischen den Gruppen lieferte hingegen keinen signifikanten Unterschied.

Endpunkt		Baseline (vor Behandlung)	Nach Behandlung	Differenz (vor- nach); p-Wert	Gruppenunterschied; p-Wert
Mittleres Armvolumen [ml]	MLD	3.533	3.004	-529 (14,9%); $p < 0,001$	k.A.; $p = 0,582$
	IPK	3.581	3.142	-439 (12,2%); $p < 0,001$	
IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: keine Angaben; MLD: Manuelle Lymphdrainage					

### Schulterfunktion

Ermittelt wurde die Schulterfunktion mittels ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) Score, wobei höhere Werte eine bessere Funktion kennzeichnen. Insgesamt kam es in beiden Gruppen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung. Ein Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

Endpunkt		Baseline (vor Behandlung)	Nach Behandlung	Differenz (vor-nach); p-Wert	Gruppenunterschied; p-Wert
Armfunktion (mittlerer ASES-Score)	MLD	8,73 (6,98)	18,47 (6,93)	k.A.; p<0,001	k.A.; p=0,851
	IPK	13,27 (4,09)	19,20 (4,65)	k.A.; p<0,001	

IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: keine Angaben; MLD: Manuelle Lymphdrainage

### Lebensqualität

Die Messung der Lebensqualität erfolgte an Hand des EORTC-QLQ-C30 Tests. Dabei war eine Verbesserung der Lebensqualität in beiden Gruppen durch die Therapie festzustellen. Diese war in der MLD Gruppe zwar numerisch größer, jedoch ohne statistische Signifikanz.

#### 4.3.4.2. Prävention des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation

##### Zimmermann 2012 [12]

##### Änderung des mittleren Armvolumens

Das Armvolumen wurde mittels Wasserverdrängung durch Eintauchen in ein zylindrisches standardisiertes Gefäß gemessen. Dabei kam es über die Studiendauer von 6 Monaten in der Kontrollgruppe mit Selbstmassage zu einem signifikanten Anstieg des Armvolumens, während in der Interventionsgruppe mit MLD kein Anstieg beobachtet wurde. Ergebnisse zum Gruppenunterschied in der absoluten Volumenänderung über die Studiendauer wurden nicht berichtet. Eine ANOVA-Varianzanalysen mit 3 Variablen zeigten jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen MLD und einem geringeren Lymphödem nach 3 und 6 Monaten ( $p=0,0024$  bzw.  $0,0001$ ).

Mittleres Armvolumen (betroffener Arm) [ml]	MLD	SM
Baseline (vor Eingriff)	2.122 (488)	1.908 (365)
2 Tage	2.130 (502)	1.927 (365)
7 Tage	2.119 (497)	1.970 (363)

<b>14 Tage</b>	2.118 (497)	1.989 (369)
<b>3 Monate</b>	2.115 (506)	2.036 (470)
<b>6 Monate</b>	2.108 (502)	2.124 (470)
<b>p-Wert (Baseline – 6 Mo)</b>	p=0,9089	p=0,0033
<b>Gruppenunterschied</b>	k.A.	k.A.
k.A.: keine Angaben; MLD: Manuelle Lymphdrainage; SM: Selbstmassage		

## Devoogdt 2011 [14]

### Kumulierte Inzidenz für das Arm-Lymphödem

Bei der kumulierten Inzidenz für das Auftreten eines Arm-Lymphödems, sowohl auf Basis der Volumen-Zunahme als auch der Umfang-Zunahme, zeigte sich 3, 6 bzw. 12 Monate nach Lymphknotendisektion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit MLD und der Kontrollgruppe ohne MLD.

Endpunkt		3 Mo	6 Mo	12 Mo
<b>≥ 200ml Volumenzunahme</b>	<b>MLD</b> n (%)	8 (10%)	11 (14%)	18 (24%)
	<b>KG</b> n (%)	6 (7%)	12 (15%)	15 (19%)
	<b>OR; p-Wert</b>	1,4 (0,5 – 4,4); p=0,51	0,9 (0,4 – 2,3); p=0,93	1,3 (0,6 – 2,9); p=0,45
<b>≥ 2cm Zunahme Umfang</b>	<b>MLD</b> n (%)	8 (10%)	12 (16%)	20 (27%)
	<b>KG</b> n (%)	6 (7%)	11 (14%)	16 (20%)
	<b>OR; p-Wert</b>	1,4 (0,5 – 4,4); p=0,51	1,2 (0,5 – 2,8); p=0,72	1,4 (0,7 – 3,0); p=0,35
KG: Kontrollgruppe; MLD: Manuelle Lymphdrainage; OR: Odds Ratio				

### Punktprävalenzen für Arm-Lymphödeme

Hinsichtlich der Punktprävalenzen für Arm-Lymphödeme wurde unabhängig von der Definition (Volumen, Umfang oder subjektiv vom Patienten berichtet) zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt.

Endpunkt		3 Mo	6 Mo	12 Mo
<b>≥ 200ml Volumenzunahme</b>	<b>MLD</b> n (%)	5 (7%)	4 (5%)	9 (12%)
	<b>KG</b> n (%)	3 (4%)	8 (10%)	8 (10%)
	<b>OR; p-Wert</b>	1,8 (0,4 – 7,8); p=0,43	0,5 (0,1 – 1,7); p=0,28	1,2 (0,4 – 3,3); p=0,71
<b>≥ 2cm Zunahme Umfang</b>	<b>MLD</b> n (%)	5 (7%)	6 (8%)	11 (15%)
	<b>KG</b> n (%)	4 (5%)	8 (10%)	7 (9%)
	<b>OR; p-Wert</b>	1,3 (0,3 – 5,2); p=0,67	0,8 (0,3 – 2,3); p=0,65	1,8 (0,6 – 4,8); p=0,27

<b>Subjektiv</b>	<b>MLD</b> n (%)	14 (18%)	12 (16%)	18 (24%)
	<b>KG</b> n (%)	9 (11%)	8 (10%)	14 (18%)
	<b>OR; p-Wert</b>	1,8 (0,7 – 4,4); <i>p</i> =0,21	1,7 (0,6 – 4,4); <i>p</i> =0,28	1,5 (0,7 – 3,2); <i>p</i> =0,34
KG: Kontrollgruppe; MLD: Manuelle Lymphdrainage; OR: Odds Ratio				

### Änderung des mittleren Volumens

Auch beim Volumenunterschied zwischen betroffenem und nicht betroffenem Arm zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

	<b>3 Mo</b>	<b>6 Mo</b>	<b>12 Mo</b>
<b>MLD</b> [ml]	29 (82)	58 (104)	34 (158)
<b>KG</b> [ml]	18 (101)	31 (114)	45 (111)
<b>p-Wert</b>	<i>p</i> =0,69	<i>p</i> =0,42	<i>p</i> =0,97
KG: Kontrollgruppe; MLD: Manuelle Lymphdrainage			

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde an Hand des SF-36 Fragebogens ermittelt und lieferte weder bei der Grunddimension „Körperliche Gesundheit“ noch bei jener zur „Psychischen Gesundheit“ einen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen mit MLD und jenen ohne MLD.

<b>Endpunkt</b>		<b>3 Mo</b>	<b>6 Mo</b>	<b>12 Mo</b>
<b>Psychische Gesundheit</b>	<b>MLD</b> [Punkte]	72 (34)	74 (42)	79 (36)
	<b>KG</b> [Punkte]	69 (38)	68 (33)	81 (32)
	<b>p-Wert</b>	<i>p</i> =0,70	<i>p</i> =0,59	<i>p</i> =0,74
<b>Körperliche Gesundheit</b>	<b>MLD</b> [Punkte]	56 (27)	63 (40)	74 (37)
	<b>KG</b> [Punkte]	56 (38)	58 (36)	77 (35)
	<b>p-Wert</b>	<i>p</i> =0,54	<i>p</i> =0,81	<i>p</i> =0,48
KG: Kontrollgruppe; MLD: Manuelle Lymphdrainage				

### **Torres Lacomba 2010 [15]**

#### Inzidenz für das Arm-Lymphödem (≥ 2cm Zunahme Armumfang)

Nach 12 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer frühen Physiotherapie mit MLD und Bewegungsübungen gegenüber keiner entsprechenden Intervention hinsichtlich des Auftretens von Lymphödemen, definiert als mind. 2cm Zunahme des Armumfangs.

Nach 12 Monaten	MLD	KG
<b>Anzahl LE (%)</b>	4 (7%)	14 (25%)
<b>RR; p-Wert</b>	0,28 (0,10 - 0,79); k.A.	
<b>OR; p-Wert</b>	0,22 (0,07 - 0,73); p= 0,010	
<b>OR<sub>adjustiert für BMI</sub>; p-Wert</b>	0,22 (0,07 - 0,72); p=0,013	
BMI: Body-Mass-Index; k.A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; LE: Lymphödem; MLD: Manuelle Lymphdrainage; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio		

### Änderung des Volumenverhältnisses und maximaler Armumfang

Bei der Änderung des Volumenverhältnisses zwischen betroffenem und nicht betroffenem Arm über die Studiendauer sowie beim maximalen Armumfang zu Studienende, definiert als maximale Differenz zweier benachbarter Messpunkte am Arm, wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Interventionsgruppe mit früher Physiotherapie berichtet.

Änderung des Volumenverhältnisses:

	Baseline - 12 Mo	Gruppenunterschied; p-Wert
<b>MLD</b>	1,6 (5,6)	k.A.; p=0,0065
<b>KG</b>	5,1 (7,6)	
k.A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; MLD: Manuelle Lymphdrainage		

Maximaler Armumfang:

	Nach 12 Mo	Gruppenunterschied; p-Wert
<b>MLD</b>	0,68 (0,91)	k.A.; p=0,0207
<b>KG</b>	1,15 (1,21)	
k.A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; MLD: Manuelle Lymphdrainage		

## **5 Schlussfolgerung**

### **5.1. Behandlung des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation**

Bei Frauen mit sekundärem Lymphödem nach einer Brustkrebsoperation kann nach Angaben in den eingeschlossenen hochwertigen systematischen Übersichten mittels Kompressionstherapie mit Strümpfen oder Verbänden eine Reduktion des Lymphödem-Volumens erreicht werden. Auf Basis der 3 systematischen Übersichtsarbeiten sowie von 2 zusätzlichen aktuellen RCTs ergibt sich jedoch insgesamt kein Hinweis auf einen klinisch relevanten Effekt einer zusätzlichen manuellen Lymphdrainage gegenüber der jeweils verwendeten Standardtherapie (in der Regel Kompressionstherapie mit Strümpfen oder Verbänden).

Zum Vergleich der manuellen Lymphdrainage mit einer intermittierenden pneumatischen Kompression, jeweils zusätzlich zu einer Kompressionstherapie, liefern die Studien diskrepante Ergebnisse, aus denen sich insgesamt jedoch kein Vor- bzw. Nachteil der einen oder anderen Intervention ableiten lässt. Darüber hinaus ist das Verzerrungspotenzial sowohl der in den systematischen Übersichten eingeschlossenen RCTs als auch der zusätzlich identifizierten Studien mehrheitlich als hoch einzustufen, sodass die Robustheit der Aussagen generell eingeschränkt ist.

### **5.2. Prävention des sekundären Lymphödems nach Brustkrebsoperation**

Zur manuellen Lymphdrainage als Maßnahme zur Prävention eines sekundären Lymphödems bei Frauen nach Brustkrebsoperation konnten insgesamt 3 RCTs identifiziert werden, von denen 2 auch in einer der eingeschlossenen systematischen Übersichten metaanalytisch zusammengefasst wurden. Insgesamt ergibt sich auf Basis dieser Studien mit einer Beobachtungsdauer von maximal 12 Monaten kein Hinweis für einen Nutzen einer manuellen Lymphdrainage hinsichtlich des Auftretens von Arm-Lymphödem. Auf Grund des mehrheitlich hohen Verzerrungspotenzials der Studien ist jedoch auch hier die Robustheit der Aussagen eingeschränkt. Für den Zeitraum über 12 Monate hinaus ist derzeit keine Aussage möglich, da hierzu keine entsprechenden Studien vorliegen.

### 5.3. Spezifische Fragestellungen

- *Ist in der Erhaltungsphase eine 1x wöchentlich durchgeführte manuelle Lymphdrainage ohne Bandagierung effektiv (Kompressionsstrümpfe sind hier jedoch möglich)?*

Für den berichtsrelevanten Zeitraum zwischen 2006 und 2014 konnten keine systematischen Übersichten oder RCTs identifiziert werden, die eine manuelle Lymphdrainage in der Erhaltungsphase nach Lymphödemtherapie untersuchten. Die Interventionsdauer der manuellen Lymphdrainage in den identifizierten RCTs zur Behandlung eines Lymphödems betrug maximal 6 Wochen. Auf Grund des Fehlens jeglicher Evidenz ist daher derzeit keine direkte Aussage über die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage in der Erhaltungsphase möglich. Basierend auf den Ergebnissen der Studien mit kurzer Interventionsdauer zur Therapie des Lymphödems, in denen gezeigt wurde, dass eine Kompressionstherapie das Volumen des Lymphödems reduzieren kann (Intragruppenvergleich), die Kombination mit einer MLD jedoch keinen weiteren Zusatznutzen bringt, sowie auf den Ergebnissen der Studien zur Prävention mit längerer Studiendauer, die ebenfalls keinen positiven Effekt einer MLD hinsichtlich der Lymphödeminzidenz zeigten, kann jedoch indirekt geschlossen werden, dass ein Zusatznutzen einer MLD in der Erhaltungsphase nicht wahrscheinlich ist.

- *Gibt es Daten aus RCTs zu einer manuellen Lymphdrainage in Kombination mit bzw. im Vergleich zu Kinesiotape?*

Für den berichtsrelevanten Zeitraum zwischen 2006 und 2014 konnten keine systematischen Übersichten oder RCTs identifiziert werden, die eine manuelle Lymphdrainage in der Kombination mit Kinesiotape oder im Vergleich zu Kinesiotape bei primärem oder sekundärem Lymphödem untersuchten. Auf Grund des Fehlens jeglicher Evidenz ist daher derzeit keine Aussage zu dieser Fragestellung möglich.

- *Gibt es Daten aus RCTs zur manuellen Lymphdrainage zur Prävention eines Lymphödems bei Personen mit erhöhtem Risiko für dessen Auftreten?*

Siehe Abschnitt 5.2

## 6 Referenzen

1. Horvath K, Jeitler K, Semlitsch T, Zengerer A. Manuelle Lymphdrainage / komplexe Entstauungstherapie: Evidenz bei anderen Indikationen als Lymphödem. Medizinische Universität Graz, Research Unit "EBM Review Center"; 2014.
2. Schiller-Fruehwirth I. Manuelle Lymphdrainage beim primären und sekundären Lymphödem. Wien: Stabstelle „Evidence-Based Medicine“ (EBM) im Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; 2007. URL: [http://www.hauptverband.at/mediaDB/MMDB116975\\_Lymphoedem.pdf](http://www.hauptverband.at/mediaDB/MMDB116975_Lymphoedem.pdf).
3. Schiller-Fruehwirth I. Literatursuche: Manuelle Lymphdrainage. Wien: Stabstelle „Evidence-Based Medicine“ (EBM) im Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; 2006. URL: [http://www.hauptverband.at/mediaDB/MMDB136228\\_Lymphdrainage%20Literatur.pdf](http://www.hauptverband.at/mediaDB/MMDB136228_Lymphdrainage%20Literatur.pdf).
4. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [online]. 03.2011 [Zugriff: 13.03.2013]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
6. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(11): 1271-1278.
7. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(1): 91-98.
8. Huang TW, Tseng SH, Lin CC, Bai CH, Chen CS, Hung CS et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. [Review]. World Journal of Surgical Oncology 2013; 11(15).
9. McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. [Review]. Cancer 2011; 117(6): 1136-1148.
10. Karki A, Anttila H, Tasmuth T, Rautakorpi UM. Lymphoedema therapy in breast cancer patients: a systematic review on effectiveness and a survey of current practices and costs in Finland. [Review] [41 refs]. Acta Oncologica 2009; 48(6): 850-859.
11. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D'Souza DP et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2013; 31(30): 3758-3763.

12. Zimmermann A, Wozniowski M, Szklarska A, Lipowicz A, Szuba A. Efficacy of manual lymphatic drainage in preventing secondary lymphedema after breast cancer surgery. *Lymphology* 2012; 45(3): 103-112.
13. Gurdal SO, Kostanoglu A, Cavdar I, Ozbas A, Cabioglu N, Ozcinar B et al. Comparison of intermittent pneumatic compression with manual lymphatic drainage for treatment of breast cancer-related lymphedema. *Lymphatic Research & Biology* 2012; 10(3): 129-135.
14. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijien S, Smeets A, Leunen K et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *Bmj* 2011; 343: d5326.
15. Torres Lacomba M, Yuste Sanchez MJ, Zapico Goni A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, Cerezo Tellez E et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *Bmj* 2010; 340: b5396.
16. Didem K, Ufuk YS, Serdar S, Zumre A. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93(1): 49-54.
17. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86(2): 95-106.
18. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; 11(4): 254-261.
19. Andersen L, Hojris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study. *Acta Oncol* 2000; 39(3): 399-405.
20. Johansson K, Lie E, Ekdahl C, Lindfeldt J. A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1998; 31(2): 56-64.
21. Sitzia J, Sobrido L, Harlow W. Manual Lymphatic Drainage Compared with Simple Lymphatic Drainage in the Treatment of Post-mastectomy Lymphoedema: A pilot randomised trial. *Physiotherapy* 2002; 88(2): 99-107.
22. Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, Ekdahl C. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1999; 32(3): 103-110.

23. Wilburn O, Wilburn P, Rockson SG. A pilot, prospective evaluation of a novel alternative for maintenance therapy of breast cancer-associated lymphedema [ISRCTN76522412]. *BMC Cancer* 2006; 6: 84.
24. Hornsby R. The use of compression to treat lymphoedema. *Prof Nurse* 1995; 11(2): 127-128.
25. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002; 95(11): 2260-2267.
26. Dini D, Del Mastro L, Gozza A, Lionetto R, Garrone O, Forno G et al. The role of pneumatic compression in the treatment of postmastectomy lymphedema. A randomized phase III study. *Ann Oncol* 1998; 9(2): 187-190.
27. Bertelli G, Venturini M, Forno G, Macchiavello F, Dini D. Conservative treatment of postmastectomy lymphedema: a controlled, randomized trial. *Ann Oncol* 1991; 2(8): 575-578.
28. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer* 2000; 88(12): 2832-2837.
29. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003141.
30. Howell, Doris M, Ezzo, Jeanette, Bily, Linda et al. Complete decongestive therapy for lymphedema following breast cancer treatment [Protocol]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 4: 4.
31. Kligman L, Wong RK, Johnston M, Laetsch NS. The treatment of lymphedema related to breast cancer: a systematic review and evidence summary. *Support Care Cancer* 2004; 12(6): 421-431.
32. Johnston RV, Anderson JN, Walker BL. Is physiotherapy an effective treatment for lymphoedema secondary to cancer treatment? *Med J Aust* 2003; 178(5): 236-237.
33. Megens A, Harris SR. Physical therapist management of lymphedema following treatment for breast cancer: a critical review of its effectiveness. *Phys Ther* 1998; 78(12): 1302-1311.
34. Browning CJ, Redman S, NHMRC National Breast Cancer Centre, Australia. NHMRC National Breast Cancer Centre. Lymphoedema: Prevalence, Risk Factors and Management: a Review of the Research. NHMRC National Breast Council Centre; 1997. URL: <http://books.google.at/books?id=sGd4AAAACAAJ>.

35. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm Edema in Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93(2): 96-111.
36. Brennan MJ, DePompolo RW, Garden FH. Focused review: postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(3 Suppl): S74-80.
37. Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001; 164(2): 191-199.
38. Pecking A, Lasry S, Boudinet A, Floiras J, Rambert P, Guérin P. Postsurgical physiotherapeutic treatment: interest in secondary upper limb lymphedemas prevention. In: Mannheimer E, Kaindl F, Partsch H (Ed). *Progress in lymphology--XI: proceedings of the XIth International Congress of Lymphology, held in Vienna, Austria, 24-27 September 1987* Amsterdam; New York: Excerpta Medica, Elsevier Science Pub. Co.; 1988. S. 561–564.
39. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1): 1-12.

## Anhang A: Suchstrategie

### A) Suche nach Primär- und Sekundärliteratur in OVID MEDLINE

**Datum:** 21.07.2014

**Datenbankstatus:**

Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations,  
Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (=pmoz)

**Recherchezeitraum:** 2006-dato

	<b>Searches</b>	<b>Results</b>
1	Physical Therapy Modalities/	28203
2	Musculoskeletal Manipulations/	936
3	Therapy, Soft Tissue/	3
4	Massage/	4724
5	Drainage/	33995
6	or/1-5	67036
7	("physical therapy" or physiotherap\$).ti,ab.	26738
8	massage?.ti,ab.	7434
9	((manual or manipulat\$ or decongestive) and (therapy or therapies)).ti,ab.	15281
10	((manual or manipulat\$ or decongestive or lymphatic) and drainage?).ti,ab.	4038
11	or/7-10	51321
12	6 or 11	104707
13	Lymph/	6749
14	exp Lymphatic Vessels/	6831
15	or/13-14	12282
16	lymph\$.ti,ab.	715674
17	15 or 16	718169
18	12 and 17	6148
19	limit 18 to yr="2006 -Current"	<b>2291</b>
20	remove duplicates from 19 [Ovid-Unikate]	2218
21	20 and (cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta analysis.pt. or MEDLINE.tw. or systematic review.tw.) [Medline (SR): high specificity (Wong 2006)]	<b>77</b>

## B) Suche nach Primär- und Sekundärliteratur auf der Wiley-Site

Datum: 21.07.2014

Quelle: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>

Recherchezeitraum: 2006-dato

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] this term only	2649
#2	MeSH descriptor: [Musculoskeletal Manipulations] this term only	226
#3	MeSH descriptor: [Therapy, Soft Tissue] this term only	0
#4	MeSH descriptor: [Massage] this term only	736
#5	MeSH descriptor: [Drainage] this term only	1303
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	4792
#7	physiotherap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3920
#8	"physical therapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3957
#9	massage?:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	122
#10	((manual or manipulat* or decongestive) and (therapy or therapies)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3620
#11	((manual or manipulat* or decongestive or lymphatic) and drainage?):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	9834
#13	#12 or #6	11699
#14	MeSH descriptor: [Lymph] this term only	36
#15	MeSH descriptor: [Lymphatic Vessels] explode all trees	29
#16	#14 or #15	63
#17	lymph*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22373
#18	#16 or #17	22376
#19	#18 and #13 Publication Year from 2006 to 2014	148

### All Results (148)

Cochrane Reviews

Review (10)

Protocol (0)

Other Reviews (10)

Trials (128)

Methods Studies (0)

Technology Assessments (0)

Economic Evaluations (0)

Cochrane Groups (0)

## **Anhang B: Gründe für den Ausschluss der Studien im Rahmen der Volltext-Sichtung**

### **a) Sekundärliteratur**

#### **Publikation ist keine systematische Übersicht auf Basis von RCTs (für die relevante Fragestellung) (E1 nicht erfüllt)**

1. Beck M, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Palliative care for cancer-related lymphedema: a systematic review. [Review]. *Journal of Palliative Medicine* 2012; 15(7): 821-827.
2. Cemal Y, Jewell S, Albornoz CR, Pusic A, Mehrara BJ. Systematic review of quality of life and patient reported outcomes in patients with oncologic related lower extremity lymphedema. [Review]. *Lymphatic Research & Biology* 2013; 11(1): 14-19.
3. Devoogdt N, Christiaens MR, Van Kampen M. Efficacy of manual lymphatic drainage in preventing secondary lymphedema after breast cancer surgery. *Lymphology* 2012; 45(4): 188-189; author reply 189.
4. Javid SH, Anderson BO. Mounting evidence against complex decongestive therapy as a first-line treatment for early lymphedema. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(30): 3737-3738.
5. Korpan MI, Crevenna R, Fialka-Moser V. Lymphedema: a therapeutic approach in the treatment and rehabilitation of cancer patients. [Review]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2011; 90(5 Suppl 1): S69-75.
6. Lasinski BB. Complete decongestive therapy for treatment of lymphedema. [Review]. *Seminars in Oncology Nursing* 2013; 29(1): 20-27.
7. Lee BB, Villavicencio JL. Primary lymphoedema and lymphatic malformation: are they the two sides of the same coin?. [Review] [71 refs]. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2010; 39(5): 646-653.
8. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. [Review]. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(30): 3726-3733.
9. Shah C, Vicini FA. Breast cancer-related arm lymphedema: incidence rates, diagnostic techniques, optimal management and risk reduction strategies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011; 81(4): 907-914.
10. Shah C, Arthur D, Riutta J, Whitworth P, Vicini FA. Breast-cancer related lymphedema: a review of procedure-specific incidence rates, clinical assessment AIDS, treatment paradigms, and risk reduction. [Review]. *Breast Journal* 2012; 18(4): 357-361.
11. Vojackova N, Fialova J, Hercogova J. Management of lymphedema. *Dermatologic Therapy* 2012; 25(4): 352-357.
12. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. [Review] [104 refs]. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 59(4): 464-472.

13. Weis J, Domann U. [Interventions in the rehabilitation of breast cancer patients--a critical literature review of the state of the art]. [Review] [150 refs] [German]. Rehabilitation 2006; 45(3): 129-145.

### **Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien (E6 nicht erfüllt)**

1. Chang CJ, Cormier JN. Lymphedema interventions: exercise, surgery, and compression devices. [Review]. Seminars in Oncology Nursing 2013; 29(1): 28-40.

2. Rodrick JR, Poage E, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Complementary, alternative, and other noncomplete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: a systematic search and review. Pm & R 2014; 6(3): 250-274; quiz 274.

### **Qualitätsindex nach Oxman & Guyatt < 5**

1. Cheifetz O, Haley L, Breast Cancer A. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. [Review]. Canadian Family Physician 2010; 56(12): 1277-1284.

2. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens MR. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. [Review] [21 refs]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2010; 149(1): 3-9.

3. Lasinski BB, McKillip Thrift K, Squire D, Austin MK, Smith KM, Wanchai A et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. [Review]. Pm & R 2012; 4(8): 580-601.

4. Leal NF, Carrara HH, Vieira KF, Ferreira CH. Physiotherapy treatments for breast cancer-related lymphedema: a literature review. [Review] [26 refs]. Revista Latino-Americana de Enfermagem 2009; 17(5): 730-736.

5. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. [Review] [61 refs]. Annals of Oncology 2007; 18(4): 639-646.

6. Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, Klassen A, Cano S, Sulimanoff I et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. [Review]. Journal of Cancer Survivorship 2013; 7(1): 83-92.

### **b) Primärliteratur**

#### **Publikation ist kein RCT (E1 nicht erfüllt)**

1. Kim SJ, Park YD. Effects of complex decongestive physiotherapy on the oedema and the quality of life of lower unilateral lymphoedema following treatment for gynecological cancer. European Journal of Cancer Care 2008; 17(5): 463-468.

2. Narahari SR, Ryan TJ, Mahadevan PE, Bose KS, Prasanna KS. Integrated management of filarial lymphedema for rural communities. Lymphology 2007; 40(1): 3-13.

3. Pereira De Godoy JM, Amador Franco Brigidio P, Buzato E, Fatima Guerreiro De Godoy M. Intensive outpatient treatment of elephantiasis. *International Angiology* 2012; 31(5): 494-498.
4. Reul-Hirche H. Manual lymph drainage when added to advice and exercise may not be effective in preventing lymphoedema after surgery for breast cancer. *Journal of Physiotherapy* 2011; 57(4): 258.
5. Stanisic MG, Gabriel M, Pawlaczyk K. Intensive decongestive treatment restores ability to work in patients with advanced forms of primary and secondary lower extremity lymphoedema. *Phlebology* 2012; 27(7): 347-351.
6. Suehiro K, Morikage N, Yamashita O, Okazaki Y, Hamano Md K. Impact of aggressive decongestion on the maintenance phase in combined physical therapy for lower extremity lymphedema. *Avd* 2011; 4(4): 306-312.

#### **Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien (E6 nicht erfüllt)**

1. Campbell SM, Winkelmann RR, Walkowski S. Osteopathic manipulative treatment: novel application to dermatological disease. *The Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology* 2012; 5(10): 24-32.
2. Moattari M, Jaafari B, Talei A, Tabatabaee H, Piruzi S, Tahmasebi S et al. The effect of combined decongestive therapy and pneumatic compression pump on lymphedema indicators in patients with lymphedema secondary to breast cancer treatment: a randomized clinical control trial. *Breast Journal* 2013; 19(1): 114-115.
3. Pace do Amaral MT, Freire de Oliveira MM, Ferreira Nde O, Guimaraes RV, Sarian LO, Gurgel MS. Manual therapy associated with upper limb exercises vs. exercises alone for shoulder rehabilitation in postoperative breast cancer. *Physiotherapy Theory & Practice* 2012; 28(4): 299-306.
4. Wilburn O, Wilburn P, Rockson SG. A pilot, prospective evaluation of a novel alternative for maintenance therapy of breast cancer-associated lymphedema [ISRCTN76522412]. *BMC Cancer* 2006; 6(84).
5. Yao S, Hassani J, Gagne M, George G, Gilliar W. Osteopathic manipulative treatment as a useful adjunctive tool for pneumonia. *Journal of Visualized Experiments* 2014; 87.

#### **Kontrollintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien (E7 nicht erfüllt)**

1. Ridner SH, Poage-Hooper E, Kanar C, Doersam JK, Bond SM, Dietrich MS. A pilot randomized trial evaluating low-level laser therapy as an alternative treatment to manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema. *Oncology Nursing Forum* 2013; 40(4): 383-393.
2. Belmonte R, Tejero M, Ferrer M, Muniesa JM, Duarte E, Cunillera O et al. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. *Clinical Rehabilitation* 2012; 26(7): 607-618.

### **Keine berichtsrelevanten Endpunkte (E9 nicht erfüllt)**

1. Tambour M, Tange B, Christensen R, Gram B. Effect of physical therapy on breast cancer related lymphedema: protocol for a multicenter, randomized, single-blind, equivalence trial. BMC Cancer 2014; 14(239).
2. Martin ML, Hernandez MA, Avendano C, Rodriguez F, Martinez H. Manual lymphatic drainage therapy in patients with breast cancer related lymphoedema. BMC Cancer 2011; 11(94).

### **Doppelpublikation**

1. Lacomba MT, Sanchez MJY, Goni AZ, Prieto-Merino D, Moral OM, Tellez EC et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: Randomised, single blinded, clinical trial. [German]. Vasomed [online] 2011; (1): 42-43. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/938/CN-00887938/frame.html>.

## Anhang C: Qualitätsbewertung Primärliteratur

Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität der RCTs

Autor Jahr	RCT-Design	Randomisierung / Zuteilungsverdeckung	Verblindung P/S/E	ITT	Sonstiges	Biasrisiko
<b>Dayes 2013</b>	parallel	adäquat / adäquat	nein/nein/ja	ja	Drop-out: KLT n=1 (2%) KT n=7(15%)	gering
<b>Gurdal 2012</b>	parallel	adäquat / unklar	nein/nein/unklar	unklar	Unklar, wie viele Patienten in die Analysen eingeschlossen waren. Keine Angaben zu Drop-out Raten bzw. Abbruchgründen	hoch
<b>Zimmermann 2012</b>	parallel	unklar/unklar	nein/nein/unklar	unklar	Unklar, wie viele Patienten in die Analysen eingeschlossen waren. Keine Angaben zu Drop-out Raten bzw. Abbruchgründen	hoch
<b>Devoogdt 2011</b>	parallel	adäquat / adäquat	nein/nein/ja	unklar	Drop-out: MLD n=2 (2,5%) KG n=0	gering
<b>Torres Lacomba 2010</b>	parallel	adäquat / unklar	nein/nein/ja	nein	4 Teilnehmer nicht in die Analysen eingeschlossen (Drop-out: MLD: n=1, KG: n=3)	hoch
E: Endpunkt-Erheber; ITT: Intention to Treat; k.A.: keine Angabe; P: Patient; RCT: randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie); R: Studienpersonal.						

## Anhang D: Oxman und Guyatt Bewertungsbogen

### Oxman and Guyatt's index

1. Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question(s) stated?

yes       partially       no

2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?

yes       can't tell       no

3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?

yes       partially       no

4. Was bias in the selection of studies avoided?

yes       can't tell       no

5. Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?

yes       partially       no

6. Was the validity of all studies referred to in the text assessed using appropriate criteria (either in selecting studies for inclusion or in analyzing the studies that are cited)?

yes       can't tell       no

7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?

yes       partially       no

8. Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question the overview addresses?

yes       can't tell       no

9. Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?

yes       partially       no

10. How would you rate the scientific quality of the overview?

extensive flaws		major flaws		minor flaws		minimal flaws
<input type="checkbox"/>						
1	2	3	4	5	6	7