Einfluss von Vibrationstraining und sensomotorischem Training auf die medikamentös-induzierte periphere Polyneuropathie der oberen Extremität – VISCIPH A/B

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

philosophiae doctor (PhD) in Health Sciences

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Stefanie Siebert

aus Bonn

Universitäts- und Stadtbibliothek (USB)

Köln 2026

Betreuer:	Prof. Dr. Freerk Baumann
Gutachter:	Prof. Dr. Tim Hucho Prof. Dr. Eckhard Schönau
Datum der Mündlichen Prüfung:	25.09.2026

Danksagung

Diese Dissertation wäre ohne die Unterstützung mehrerer Personen nicht möglich gewesen.

Besonderen Dank möchte ich *Prof. Dr. Freerk Baumann* und *Dr. Nora Zoth* aussprechen. Sie haben mich mit ihrer fachlichen Expertise, ihrer konstruktiven Begleitung und ihrer Unterstützung während meiner Promotion maßgeblich gefördert. Ebenso danke ich *Jane Kersten* für ihre hervorragende Studienkoordination innerhalb der VISCIPH-Studie. Ihre zuverlässige Umsetzung der Interventionen, ihre strukturierte Arbeit mit den Studiendaten und ihre Unterstützung bei der Datenauswertung, insbesondere in SPSS, waren wesentliche Faktoren für den Erfolg dieser Arbeit. Vielen Dank für Ihre Professionalität und Verlässlichkeit.

Ich danke meinen Mentoren für ihren stets offenen Rat, ihre Zeit und ihre Unterstützung – auch dann, wenn die Antwort auf meine Fragen vielleicht längst auf der Hand lag. Das erste TAC-Meeting war für mich der entscheidende Impuls, um strukturiert und konsequent zu arbeiten. Ohne diesen Anstoß hätte ich vermutlich immer noch nicht mit dem ersten Satz dieser Dissertation begonnen.

Mein Dank gilt außerdem meinen großartigen Kollegen der AG Onkologische Bewegungsmedizin an der Uniklinik Köln, insbesondere dir, *Timo*. Mit euch zu arbeiten bedeutet für mich konstruktiven Austausch, fachliche Weiterentwicklung und ein Arbeitsumfeld, das sowohl wissenschaftlich anspruchsvoll als auch menschlich bereichernd ist.

Ein besonderer Dank gilt allen *Patientinnen und Patienten*, die an der VISCIPH-Studie teilgenommen haben. Trotz häufig herausfordernder Lebenssituationen habt ihr eure Zeit, eure Offenheit und euer Vertrauen geschenkt. Diese Begegnungen haben meinen wissenschaftlichen Blick ebenso wie meine persönliche und ethische Perspektive nachhaltig erweitert.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, meinem Mann und meiner besten Freundin danken.
Meinem Papa, der unzählige Stunden seiner Freizeit in Korrekturschleifen investiert hat – mit scharfem Blick, Geduld und dem festen Glauben an mich.
Meiner Mama, die nie den Glauben an mich verloren hat und mich immer unterstützt, mir Zuspruch gegeben und mir vertraut hat.
Und *meinem Mann*, der mich in allen Phasen der Promotion begleitet, geduldig immer wieder neu motiviert, keine Resignation zugelassen und sich mit bewundernswerter Ausdauer wieder und wieder um Layout und Formatierung dieser Arbeit gekümmert hat.
Und *meiner besten Freundin*, die mich nie hat vergessen lassen, dass eine Dissertation auch irgendwann fertiggeschrieben werden muss.

Euch allen gilt mein tiefster Dank. Ohne eure Unterstützung, euren Rückhalt und euer Vertrauen wäre dieser Weg nicht derselbe gewesen.

Vielen Dank an euch alle.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis I
Abbildungs-/Tabellenverzeichnis II
Zusammenfassung III
Summary IV
Einleitung 1
Sport- und Bewegungstherapie bei Krebspatienten: Hintergrund und Relevanz 1
Problemstellung: Periphere Polyneuropathie (PNP) 2
Pathophysiologie der PNP 3
Therapieansätze der PNP 4
Evidenzlage zu Bewegungstherapie bei PNP 6
Interventionsformen der Bewegungstherapie bei PNP 8
Rationale der VISCIPH A/B-Studie 10
VISCIPH A/B 12
Übergeordnetes Forschungsziel 12
Studiendesign 13
Stichprobe und Rekrutierung 15
Bewegungsintervention – PNPEX vs. MREX 16
Outcome-Messungen 17
Statistische Analysen 18
Manuskripte 19
Abstract 1 – VISCIPH A 19
publiziert in „Supportive Care in Cancer“
Abstract 2 – VISCIPH B 20
publiziert in „Supportive Care in Cancer“
Abstract 3 – VISCIPH A/B 21
publiziert in „Exercise, Sport, and Movement“
Diskussion 22
Zentrale Studien-Ergebnisse 22
Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand 23
Methodische Stärken und Schwächen 26
Perspektiven für zukünftige Studien 28
Bedeutung für die bewegungstherapeutische Praxis und den Forschungstransfer 30
Praxisorientierte Trainingssteuerung bei PNP 31

Literaturverzeichnis V
Volltext-Manuskripte VI
Erklärung zum geleisteten Beitrag zu den Publikationen VII
Eidesstattliche Erklärung VIII

Abkürzungsverzeichnis

AM	Arithmetisches Mittel
ANOVA	Analysis of Variance
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BPI	Brief Pain Inventory
CIPN	Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie
DASH	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT/GOG-NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale
h1RM	Hypothetisches One Repetition Maximum
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hz	Hertz
ICH	International Council for Harmonisation
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MREX	moderates Krafttraining
NRS	Numeric Rating Scale
PNP	Periphere Polyneuropathie
PNPEX	Polyneuropathie-spezifischen Bewegungsintervention
RPE	Rating of Perceived Exertion
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
VISCIPH	**Vi**brationstraining und **S**ensomotorischem Training auf die **C**hemotherapie-**i**nduzierte periphere **P**olyneuropathie der oberen Extremität **H**ände

Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Literaturbasierte Übersicht der Interventionsformen bei Chemo- oder Immuntherapie-induzierter Polyneuropathie*

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versorgungs- und Interventionspfads der VISCIPH A/B-Studie (angelehnt an [48])

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Teilnehmerflusses und Studienverlaufs in VISCIPH A und VISCIPH B

Zusammenfassung

Die durch Chemotherapie und Immuntherapie induzierte periphere Polyneuropathie ist eine häufige und klinisch hochrelevante Nebenwirkung onkologischer Therapien. Sie geht mit sensiblen, motorischen und funktionellen Einschränkungen einher und kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Trotz ihrer hohen Prävalenz gibt es bislang nur begrenzt evidenzbasierte therapeutische Optionen. Pharmakologische Ansätze wirken überwiegend symptomatisch und es fehlen präventive Strategien. Insbesondere funktionelle Einschränkungen der oberen Extremitäten sind bislang nur unzureichend erforscht, obwohl sie für die Selbstständigkeit und Alltagskompetenz onkologischer Patienten von zentraler Bedeutung sind.

Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende kumulative Dissertation den Einfluss bewegungstherapeutischer Interventionen auf die Prävention und Behandlung der PNP der oberen Extremität. Im Zentrum stehen die beiden komplementären Studien VISCIPH A (präventiv) und VISCIPH B (therapeutisch), die als randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien konzipiert wurden. Das Ziel bestand darin, die Durchführbarkeit, Sicherheit und erste Wirksamkeit eines sensomotorisch-vibrationsbasierten Trainings (PNPEX) im Vergleich zu einem moderaten Krafttraining (MREX) auf die obere Extremität zu analysieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass bewegungstherapeutische Interventionen sowohl vor als auch während einer neurotoxischen Tumortherapie sicher, praktikabel und mit hoher Akzeptanz durchführbar sind. Es wurde eine hohe Compliance mit über 85% absolvierter Einheiten dokumentiert und eine sehr gute Umsetzbarkeit der funktionellen und patientenberichteten Outcome-Erhebungen unter klinischen Bedingungen beobachtet (bis zu 91%). Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigt die präventive Studie VISCIPH A, dass sich neuropathische Symptome unter neurotoxischer Therapie trotz Intervention nicht vollständig verhindern ließen. In beiden Trainingsgruppen kam es zu einer signifikanten Zunahme subjektiver neuropathischer Symptome der oberen Extremität (NRS: $p=0,001$), wobei sich keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Trainingsform zeigte. Der FACT-GOG-NTX zeigte auf Seiten der PNPEX-Gruppe eine signifikante Verschlechterung der PNP-spezifischen Symptome ($p=0,005$). Gleichzeitig blieb die Symptomintensität in beiden Interventionsgruppen insgesamt niedrig (mittlere NRS<2) und ein Teil der Teilnehmenden blieb auch nach drei Monaten therapieassoziierter Belastung symptomfrei. Objektive sensorische Messungen zeigten trainingsformspezifische Unterschiede. In der Krafttrainingsgruppe (MREX) kam es zu einer signifikanten Verschlechterung einzelner sensibler Parameter (MCP 1: $p=0,01$), während diese Veränderungen in der PNPEX-Gruppe nicht beobachtet wurden.

In der therapeutischen Studie (VISCIPH B) zeigten sich differenzierte und teilweise signifikante trainingsspezifische Effekte. Während sich die Schmerzintensität und die einzelnen Subskalen nur geringfügig veränderten, verbesserte sich der globale Gesundheitsstatus insbesondere in der PNPEX-Gruppe signifikant ($p=0,001$). Für den FACT/GOG-Ntx konnte eine signifikante Zeit-×-Gruppen-Interaktion nachgewiesen werden ($p=0,017$) mit einer Reduktion der neuropathischen Symptomlast in der PNPEX-Gruppe. In der MREX-Gruppe trat hingegen keine signifikante Veränderung auf. Zudem zeigten sich signifikante Verbesserungen der Tiefensensibilität an ausgewählten Messpunkten (MCP 1: $p=0,001$), insbesondere unter sensomotorischem und vibrationsbasiertem Training.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bewegungstherapeutische Interventionen keinen vollständigen Schutz vor der Entstehung einer PNP bieten. Sie können jedoch zur Reduktion der Symptomschwere, zur Stabilisierung funktioneller Fähigkeiten sowie zur Verbesserung sensorischer Parameter beitragen. Trainingsformspezifische Effekte sprechen für eine differenzierte Betrachtung bewegungstherapeutischer Ansätze, insbesondere zugunsten sensomotorischer und vibrationsbasierter Interventionen.

Ein zentrales Ergebnis der Studie ist die hohe interindividuelle Variabilität der Therapieansprache, wobei keine klaren Prädiktoren für Responder identifiziert werden konnten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit zukünftiger, stärker individualisierter und stratifizierter Trainingsansätze. Gleichzeitig zeigt die Arbeit, dass sich bewegungstherapeutische Interventionen unter realen klinischen Bedingungen umsetzen lassen und ein hohes Potenzial für den Transfer in die onkologische Versorgung besitzen.

Zusammenfassend leistet diese Dissertation einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung nicht-pharmakologischer Therapieansätze bei PNP und schließt eine bestehende Forschungslücke im Bereich der oberen Extremität. Die Ergebnisse unterstützen die Integration multimodaler, bewegungstherapeutischer Konzepte in die onkologische Versorgung und liefern zugleich wichtige Impulse für zukünftige Forschung, insbesondere hinsichtlich individualisierter Trainingsstrategien, optimierter Studiendesigns und spezifischer Outcome-Messverfahren.

Summary

Chemotherapy- and immunotherapy-induced peripheral neuropathy is a common and clinically significant side effect of cancer treatments. It is associated with sensory, motor, and functional impairments and can significantly reduce the quality of life of those affected. Despite its high prevalence, there are currently only limited evidence-based therapeutic options. Pharmacological approaches are primarily symptomatic, and preventive strategies are lacking. In particular, functional limitations of the upper extremities have been insufficiently researched to date, even though they play a central role in independence and daily living of the affected oncological patients.

In this context, the present cumulative dissertation examines the influence of movement therapy interventions on the prevention and treatment of PNP of the upper extremities. The focus is on the two complementary studies VISCIPH A (preventive) and VISCIPH B (therapeutic), which were designed as randomized, controlled intervention studies. The objective was to analyze the feasibility, safety, and initial efficacy of a sensorimotor vibration-based training program (PNPEX) compared to moderate resistance training (MREX) for the upper extremities.

The results show that exercise therapy interventions can be safely and feasibly implemented, with high patient acceptance, both before and during neurotoxic cancer treatment. High compliance was documented, with over 85% of sessions completed. The functional and patient-reported outcome assessments were found to be highly feasible under clinical conditions (up to 91%). No serious adverse events occurred.

Regarding efficacy, the VISCIPH A preventive study shows that neuropathic symptoms could not be completely prevented during neurotoxic therapy despite the intervention. In both training groups, there was a significant increase in subjective neuropathic symptoms of the upper extremity (NRS: $p=0.001$), with no significant interaction between time and training type. The FACT-GOG-NTX revealed a significant worsening of PNP-specific symptoms in the PNPEX group ($p=0.005$). At the same time, symptom intensity remained low overall in both intervention groups (mean NRS<2), and some participants remained symptom-free even after three months of therapy. Objective sensory measurements revealed differences specific to the type of training. In the strength training group (MREX), there was a significant deterioration in certain sensitive parameters (MCP 1: $p=0.01$), whereas these changes were not observed in the PNPEX group.

In the therapeutic study (VISCIPH B), more nuanced and, in some cases, significant training-specific effects were observed. While pain intensity and the individual subscales changed only slightly, overall health status improved significantly, particularly in the PNPEX group ($p=0.001$). A significant time-×-group interaction was demonstrated for the FACT/GOG-Ntx ($p=0.017$), with a reduction in the neuropathic symptoms in the PNPEX group. In contrast, no significant change occurred in the MREX group. Furthermore, significant improvements in deep sensation were observed at selected measurement points (MCP 1: $p=0.001$), particularly in patients undergoing sensorimotor and vibration-based training.

These results suggest that exercise therapy interventions do not provide complete protection against the development of PNP. However, they can contribute to reducing symptom severity, stabilizing functional abilities, and improving sensory parameters. Training-specific effects support a differentiated approach to exercise therapy interventions, particularly in favor of sensorimotor and vibration-based interventions.

A key finding of the study is the high interindividual variability in response to therapy, with no clear predictors of responders being identified. This underscores the need for future, more individualized and stratified training approaches. At the same time, the study demonstrates that exercise therapy interventions can be implemented under real-world clinical conditions and hold great potential for translation into oncological care.

In summary, this dissertation makes an important contribution to the further development of non-pharmacological therapeutic approaches for PNP and closes an existing research gap in the field of the upper extremity involvement. The results support the integration of multimodal, exercise therapy concepts into oncological care and simultaneously provide important impetus for future research, particularly regarding individualized training strategies, optimized study designs, and specific outcome measurement methods.

Einleitung

Sport- und Bewegungstherapie bei Krebspatienten: Hintergrund und Relevanz

Weltweit steigt die Zahl der Krebsneuerkrankungen kontinuierlich an, wodurch therapieassoziierte Langzeit- und Nebenwirkungen zunehmend an klinischer Relevanz gewinnen (1). Ein erheblicher Anteil onkologischer Patienten erhält neurotoxische Therapieformen wie Platin-Derivate, Taxane, Vinca-Alkaloide oder Immuncheckpoint-Inhibitoren, die mit dem Risiko einer peripheren Polyneuropathie (PNP) assoziiert sind (2–4). Die Chemotherapie- bzw. Immuntherapie-induzierte PNP zählt dabei zu den häufigsten und belastendsten Nebenwirkungen moderner Tumortherapien (3, 5, 6).

In den vergangenen Jahren hat sich die Bedeutung von körperlicher Aktivität und strukturierter Sporttherapie in der Onkologie grundlegend gewandelt. Während Krebspatienten früher häufig zur körperlichen Schonung angehalten wurden, gilt Bewegung heute als wesentlicher Bestandteil supportiver Therapiekonzepte. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen körperliche Aktivität sowohl während als auch nach onkologischen Behandlungen, da sie mit vielfältigen positiven Effekten auf körperliche, psychische und funktionelle Parameter assoziiert ist (7–9). Sporttherapie wird dabei zunehmend nicht mehr ausschließlich als gesundheitsfördernde Maßnahme verstanden, sondern als gezielt eingesetzte therapeutische Intervention zur Reduktion therapieassoziierter Nebenwirkungen und zur Verbesserung der Lebensqualität (10). Aktuelle randomisierte Phase-III-Daten deuten darüber hinaus darauf hin, dass strukturierte Bewegungsprogramme auch das rezidivfreie Überleben verbessern können, wodurch Bewegung zunehmend als integraler Bestandteil onkologischer Nachsorge- und Supportivkonzepte diskutiert wird (11).

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit sporttherapeutischer Interventionen bei Krebspatienten ist insbesondere für Nebenwirkungen wie Fatigue, körperliche Leistungsfähigkeit, Muskelkraft und gesundheitsbezogene Lebensqualität gut belegt. Systematische Reviews und Metaanalysen zeigen konsistent, dass kombinierte Ausdauer- und Krafttrainingsprogramme signifikante Verbesserungen dieser Parameter bewirken können – unabhängig von Tumorentität und Behandlungsphase (12, 13). Darüber hinaus sind positive Effekte auf psychische Belastungen wie Angst und depressive Symptome beschrieben (10).

Neben diesen etablierten Effekten rücken zunehmend spezifische therapieinduzierte Nebenwirkungen in den Fokus der bewegungstherapeutischen Forschung. Eine der klinisch relevantesten und zugleich therapeutisch schwer zu behandelnden Nebenwirkungen ist die Chemotherapie- und Immuntherapie-induzierte periphere Polyneuropathie. Sie tritt unter neurotoxischer Chemotherapie bei bis zu 68% der Patienten unter neurotoxischer Chemotherapie auf und kann über Monate oder Jahre persistieren (2, 3). Die PNP äußert sich durch sensorische Defizite, Parästhesien, neuropathische Schmerzen, sowie Einschränkungen der motorischen Kontrolle, was insbesondere die Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten erheblich beeinträchtigt (7, 12, 14).

Im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen existieren für die PNP bislang nur begrenzte evidenzbasierte Behandlungsoptionen. Pharmakologische Therapien zeigen häufig eine unzureichende Wirksamkeit oder sind mit Nebenwirkungen verbunden, sodass nicht-medikamentöse Ansätze zunehmend an Bedeutung gewinnen (6). Vor diesem Hintergrund rückt die Sport- und Bewegungstherapie als potenziell wirksamer Ansatz zur Prävention und Behandlung

neuropathischer Symptome in den Fokus. Theoretisch lassen sich bewegungstherapeutische Effekte unter anderem durch neuroplastische Anpassungsprozesse, verbesserte sensomotorische Integration sowie eine Stabilisierung neuromuskulärer Steuerungsmechanismen erklären (15, 16).

Während zahlreiche Studien positive Effekte bewegungstherapeutischer Interventionen auf Gleichgewicht, Gangstabilität und neuropathische Symptome bei Polyneuropathie der unteren Extremität berichten (12, 17, 18), ist die Evidenzlage für die obere Extremität bislang deutlich limitiert. Neuere Arbeiten bestätigen diese Einschätzung und betonen, dass differenzierte, interventionsspezifische Studien zur Hand- und Armfunktion weiterhin erforderlich sind (14, 15, 19).

Die neuropathischen Symptome der oberen Extremität besitzen eine hohe Relevanz, da sie Feinmotorik, Greiffunktion und die Handlungsfähigkeit im Alltag maßgeblich beeinträchtigen können (8, 14). Einschränkungen in diesem Bereich wirken sich direkt auf Selbstständigkeit, Teilhabe und Lebensqualität der Betroffenen aus und unterstreichen den Bedarf an gezielten bewegungstherapeutischen Interventionen. Dabei kommen sensomotorisch orientierte Trainingsformen, teilweise ergänzt durch Vibrationsreize, sowie kraftorientierte Trainingsansätze zum Einsatz. Diese adressieren unterschiedliche Wirkmechanismen und sind innerhalb der onkologischen Supportivtherapie verortet (20, 21).

Problemstellung: Periphere Polyneuropathie (PNP)

Bei den therapieassoziierten Folgen einer Krebsbehandlung stellt die durch Chemotherapie- oder Immuntherapie induzierte Polyneuropathie ein klinisches Problem mit hoher Prävalenz dar. Abhängig von Substanzklasse, kumulativer Dosis und individueller Prädisposition entwickeln zwischen 30% und 68% der Patienten im Verlauf oder nach Abschluss der Therapie neuropathische Symptome (3, 5). Insbesondere neurotoxische Substanzen wie Platinverbindungen, Taxane, Vinca-Alkaloide sowie bestimmte Immuncheckpoint-Inhibitoren sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PNP assoziiert (5, 22, 23).

Charakteristisch für die PNP ist ein heterogenes klinisches Bild mit sensorischen, motorischen und sensomotorischen Symptomen. Mit zunehmender Therapiedauer entwickeln sich persistierende Strukturschäden an Spinalganglien und peripheren Nerven, sodass fehlerhafte Informationen zum Gehirn gesendet werden, das wiederum „unpassende“ Kommandos an Muskeln und Organe gibt. Zu den häufigsten Beschwerden zählen Parästhesien, Taubheitsgefühle, neuropathische Schmerzen, Kraftminderungen sowie Einschränkungen der Koordination und Feinmotorik. Die Symptomatik manifestiert sich in der Regel distal und betrifft sowohl die untere als auch die obere Extremität (3, 5, 24). Während motorische Defizite der unteren Extremität vor allem mit Gangunsicherheit und erhöhtem Sturzrisiko assoziiert sind, führen neuropathische Symptome der oberen Extremität primär zu Einschränkungen feinmotorischer und alltagsrelevanter Funktionen. Reduzierte Greifkraft, eingeschränkte taktile Wahrnehmung sowie Störungen der Hand-Auge-Koordination beeinträchtigen alltägliche Aktivitäten wie Schreiben, Essen, Ankleiden, Körperhygiene oder den Umgang mit digitalen Endgeräten. Müller et al. (2021) konnten zeigen, dass Betroffene mit ausgeprägter Chemo- oder Immuntherapie-induzierter peripherer Polyneuropathie der oberen Extremität eine signifikant reduzierte funktionelle Leistungsfähigkeit sowie eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen (14). Ähnliche Befunde berichten Winters-Stone et al. (2017), die insbesondere feinmotorische Defizite als prädiktiv für funktionelle Einschränkungen identifizierten (25). Die eingeschränkte Teilhabe am gesellschaftlichen Leben erhöht das Risiko sozialer Isolation und kann zu Arbeitsunfähigkeit mit entsprechenden wirtschaftlichen Belastungen führen (26). Darüber hinaus kann eine therapieassoziierte

Polyneuropathie weitere Nebenwirkungen wie Angstzustände, depressive Symptome und Fatigue verstärken (27).

Neben den funktionellen Konsequenzen stellt die PNP auch eine relevante Limitation für die onkologische Therapie dar. Neuropathische Symptome führen nicht selten zu Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder vorzeitigem Abbruch der antineoplastischen Behandlung, was potenziell den onkologischen Behandlungserfolg beeinträchtigen kann (5, 24). Gleichzeitig zeigen sich neuropathische Symptome häufig therapieresistent und persistieren über Monate oder Jahre hinweg, wodurch sie einen wesentlichen Einfluss auf die Langzeitmorbidität von Krebsüberlebenden haben.

PNP ist eine häufige und funktionell hochrelevante Nebenwirkung moderner Krebstherapien. Insbesondere neuropathische Symptome der oberen Extremität sind mit erheblichen Einschränkungen der Alltagsfunktion und Lebensqualität verbunden, werden jedoch bislang vergleichsweise selten gezielt untersucht.

Pathophysiologie der PNP

Chemotherapie- und Immuntherapie-induzierte periphere Polyneuropathien betreffen primär sensorische, in geringerem Ausmaß motorische und autonome Nervenfasern. Sie zeigen typischerweise ein distal betontes, symmetrisches Verteilungsmuster (23, 28). Klinisch manifestieren sich die Symptome überwiegend durch Parästhesien, Dysästhesien, Taubheitsgefühle und neuropathische Schmerzen. Motorische Defizite wie Kraftminderung oder Koordinationsstörungen treten seltener auf, können jedoch funktionell relevant sein.

Als zentrale anatomische Schädigungsstruktur gilt das dorsale Wurzelganglion, in dem die Zellkörper der sensorischen Neurone lokalisiert sind. Aufgrund seiner besonderen vaskulären Eigenschaften ist das dorsale Wurzelganglion gegenüber neurotoxischen Substanzen besonders empfindlich. Viele Chemotherapeutika können sich dort anreichern und strukturelle sowie funktionelle Schäden induzieren, die in einer axonalen Degeneration insbesondere der langen, distalen Nervenfasern resultieren. Dieses pathophysiologische Prinzip erklärt das charakteristische „handschuh- und strumpfförmige“ Symptommuster der Polyneuropathie (29, 30).

Die zugrunde liegenden Mechanismen sind multifaktoriell und substanzspezifisch. Zu den zentralen Prozessen zählen direkte axonale Schädigungen durch dosisabhängige neurotoxische Effekte, die teilweise irreversibel sein können (2, 29). Ergänzend werden strukturelle Veränderungen der Myelinscheiden beschrieben, welche die Nervenleitfähigkeit beeinträchtigen und sensorische sowie motorische Defizite begünstigen (31). Eine weitere Schlüsselrolle spielen mitochondriale Dysfunktionen und oxidativer Stress, die apoptotische Prozesse in Neuronen fördern und zur Persistenz neuropathischer Symptome beitragen (30).

Neuere Übersichtsarbeiten betonen zudem ein komplexes Zusammenspiel aus gestörter Kalziumhomöostase, neuroinflammatorischen Prozessen, Beeinträchtigungen des axonalen Transports und Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit. Die umfassende Übersichtsarbeit von Staff und Kollegen hebt hervor, dass diese Mechanismen nicht isoliert wirken, sondern sich gegenseitig verstärken und sowohl zur Entstehung als auch zur Chronifizierung der Polyneuropathie beitragen (23). Diese pathophysiologischen Veränderungen betreffen nicht nur periphere Nervenstrukturen, sondern können auch zentrale Verarbeitungsprozesse beeinflussen. Dies erklärt die klinische Symptomvielfalt zusätzlich.

Chung et al. (2022) erweitern dieses Modell, indem sie insbesondere die Bedeutung mitochondrialer Schädigungen, einer gestörten neuronalen Energieversorgung sowie inflammatorischer Signalwege hervorheben. Diese Prozesse werden als potenziell modulierbare Zielstrukturen diskutiert, was insbesondere für präventive und nicht-pharmakologische Interventionen von Bedeutung ist (32).

Bei immuntherapieassoziierten Polyneuropathien treten zusätzlich autoimmune und entzündliche Mechanismen in den Vordergrund, die sich klinisch häufig rascher und teils schwerer manifestieren können als klassische, durch Chemotherapie induzierte Neuropathien (33, 34).

Die Entstehung und Ausprägung der Polyneuropathie wird zudem durch klinische und patientenbezogene Faktoren beeinflusst. Neben der kumulativen Dosis und der Dauer der neurotoxischen Therapie gelten höheres Lebensalter, metabolische Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronischer Alkoholkonsum sowie vorbestehende Nervenschädigungen als relevante Risikofaktoren (23, 35). Epidemiologische Daten zeigen, dass erste neuropathische Symptome häufig ab dem dritten Zyklus auftreten, der genaue Zeitpunkt jedoch individuell stark variiert (3, 24).

Die multifaktorielle Genese der Polyneuropathie sowie die Abhängigkeit von Therapieparametern, Substanzklassen und individuellen Patienteneigenschaften erklären die hohe Variabilität der klinischen Präsentation und die häufig persistierenden Symptome nach Abschluss der onkologischen Therapie. Ein vertieftes Verständnis dieser pathophysiologischen Prozesse ist daher eine zentrale Grundlage für die Entwicklung gezielter präventiver und therapeutischer Interventionen, insbesondere im Bereich der Bewegungstherapie.

Therapieansätze der PNP

Da keine kausalen Therapien verfügbar sind, fokussiert die klinische Versorgung auf symptomatische Linderung, Funktionsverbesserung und die Integration rehabilitativer Maßnahmen (6, 28).

Medikamentöse Therapie

Internationale Leitlinien, insbesondere die Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) aus 2020, weisen darauf hin, dass Duloxetin derzeit das einzige Medikament mit moderater Evidenz zur Behandlung schmerzhafter PNP darstellt (6). Die Effekte beschränken sich primär auf neuropathische Schmerzsymptome, während sensorische Defizite, motorische Einschränkungen und funktionelle Beeinträchtigungen nur unzureichend beeinflusst werden. Andere pharmakologische Substanzen wie Gabapentin, Pregabalin oder trizyklische Antidepressiva konnten in kontrollierten Studien keine konsistenten Vorteile gegenüber Placebo zeigen oder waren mit relevanten Nebenwirkungen assoziiert (24).

Die präventive medikamentöse Therapie der PNP ist bislang nicht erfolgreich. Zahlreiche Substanzen, darunter Antioxidantien, Vitamine oder Neuroprotektiva wurden untersucht, ohne dass sich ein klarer Nutzen nachweisen ließ (6, 23, 24). Entsprechend beschränkt sich die pharmakologische Therapie in der klinischen Praxis häufig auf eine symptomorientierte Schmerzbehandlung, was wiederum die Notwendigkeit ergänzender Therapieansätze unterstreicht (6).

Elektrotherapie (z. B. TENS und verwandte Modalitäten)

Elektrotherapeutische Verfahren wie Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS) werden in einigen physiotherapeutischen Studien zur PNP angewandt und zeigen potenzielle Vorteile bei der

Schmerzlinderung und sensorischen Problematik (36). Die systematische Evidenz ist jedoch heterogen und Leitlinien geben derzeit keine klare Empfehlung zur routinemäßigen Anwendung von TENS oder ähnliche Maßnahmen ab (6).

Kälte-Therapie (Kryotherapie)

In den vergangenen Jahren hat die Kältetherapie als potenzieller präventiver Ansatz zur Reduktion der durch Chemotherapie induzierten peripheren Polyneuropathie an Aufmerksamkeit gewonnen. Ziel ist es, durch lokale Kühlung die periphere Durchblutung zu reduzieren und damit die Exposition peripherer Nerven gegenüber neurotoxischen Substanzen zu verringern (37, 38).

Studien berichten teils vielversprechende Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf eine Reduktion sensorischer Symptome (37, 39). Auch aktuelle randomisierte Studien zeigen eine mögliche symptomatische Wirkung, vor allem bei Taxan-basierter Chemotherapie, jedoch ohne konsistente Effekte auf funktionelle Endpunkte (40).

Die Evidenzlage bleibt insgesamt heterogen, unter anderem aufgrund unterschiedlicher Kühlprotokolle und begrenzter Standardisierung. Zudem ist die Verträglichkeit häufig eingeschränkt. Kryotherapie wird daher primär als präventiver Ansatz betrachtet und stellt keine etablierte Therapieoption für bereits manifeste PNP dar. Funktionelle Endpunkte, insbesondere der oberen Extremität, sind bislang nur unzureichend untersucht.

Akupunktur

Akupunktur wird als komplementärmedizinischer Ansatz zur Behandlung neuropathischer Symptome bei Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN) untersucht. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen berichten über potenzielle Verbesserungen neuropathischer Symptome, insbesondere im Hinblick auf subjektiv wahrgenommene Beschwerden und Schmerzen (41, 42). Auch neuere Übersichtsarbeiten bestätigen diese tendenziell positiven Effekte, weisen jedoch gleichzeitig auf eine weiterhin inkonsistente und methodisch heterogene Evidenzbasis hin (43–45).

Gleichzeitig weisen die Arbeiten auf erhebliche methodische Limitationen der zugrunde liegenden Primärstudien hin, darunter kleine Stichprobengrößen, heterogene Akupunkturprotokolle sowie uneinheitliche Outcome-Maße. Darüber hinaus wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch das Fehlen hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien eingeschränkt.

Belastbare Evidenz für präventive Effekte oder konsistente funktionelle Verbesserungen liegt bislang nicht vor. Insbesondere funktionelle Endpunkte, etwa im Bereich der Hand- und Armfunktion, wurden nur selten untersucht. Akupunktur kann daher derzeit allenfalls als ergänzende Maßnahme zur Symptomlinderung betrachtet werden, nicht jedoch als evidenzbasierte präventive oder rehabilitative Intervention, was auch durch aktuelle Leitlinien bestätigt wird, die keine evidenzbasierte Empfehlung für ihren Einsatz bei CIPN aussprechen (6).

Bewegungstherapie und Physiotherapie

Multimodale Trainingsprogramme, die Ausdauer-, Kraft- und Gleichgewichtstraining kombinieren, scheinen besonders wirksam zu sein. Sie unterstützen die neuroprotektiven, entzündungshemmenden und antioxidativen Effekte regelmäßiger körperlicher Betätigung (6, 46). Diese Interventionen werden als sicher, praktikabel und gut verträglich beschrieben. In den meisten Studien liegen die Adhärenzraten zwischen 70% und 95% (36, 47).

Eine aktuelle Metaanalyse von Amarelo et al. (2025) bestätigt diese Ergebnisse und zeigt, dass körperliche Aktivität die Symptomlast der durch CIPN signifikant reduzieren und die Lebensqualität verbessern kann (48). Diese Ergebnisse werden durch neuere Arbeiten gestützt, die ebenfalls positive Effekte bewegungstherapeutischer Interventionen auf neuropathische Symptome und funktionelle Endpunkte berichten (49).

Darüber hinaus weisen Studien darauf hin, dass ein frühzeitiger Beginn bewegungstherapeutischer Interventionen während der Chemotherapie dazu beitragen kann, neurotoxische Effekte zu mildern und funktionelle Einschränkungen zu begrenzen (50, 17). Vor diesem Hintergrund kommen bewegungstherapeutischen Ansätzen eine besondere Bedeutung zu, da sie im Vergleich zu pharmakologischen Strategien nicht nur eine hohe Sicherheit und hohe klinische Praktikabilität aufweisen, sondern auch zunehmend evidenzbasierte präventive und therapeutische Effekte zeigen.

Evidenzlage zu Bewegungstherapie bei PNP

Vor dem Hintergrund, dass pharmakologische und komplementäre Therapieansätze zur Behandlung der PNP bislang nur begrenzte Wirksamkeit zeigen oder mit potenziellen Nebenwirkungen verbunden sind, gewinnt die Bewegungstherapie zunehmend an Bedeutung. Insbesondere aufgrund ihrer guten Verträglichkeit, breiten Umsetzbarkeit und ersten evidenzbasierten Effekten stellt sie einen vielversprechenden Ansatz in der Prävention und Behandlung therapieassoziierter Neuropathien dar. Diese Einschätzung wird auch durch aktuelle Leitlinienempfehlungen des American College of Sports Medicine gestützt, die körperliche Aktivität als sicheren und zentralen Bestandteil der onkologischen Supportivtherapie einordnen. Gleichzeitig betonen die Leitlinien, dass für spezifische Nebenwirkungen wie die CIPN zwar positive Effekte berichtet werden, die Evidenz jedoch noch als begrenzt und weiter ausbaufähig gilt (13).

Aktuelle Arbeiten unterstreichen zudem, dass trotz der wachsenden Evidenz für bewegungstherapeutische Ansätze bislang keine spezifischen physiotherapeutischen Leitlinien für die Prävention und Behandlung der CIPN existieren. Gleichzeitig wird betont, dass gerade physio- und bewegungstherapeutische Interventionen ein hohes Potenzial besitzen, sowohl präventiv als auch therapeutisch zur Reduktion der Symptomlast beizutragen (51).

Anknüpfend an die zuvor dargestellten bewegungstherapeutischen Ansätze zeigt sich, dass für die untere Extremität mittlerweile eine breite Evidenzbasis vorliegt, die konsistent positive Effekte auf neuropathische Symptome, Gleichgewicht, Gangstabilität sowie funktionelle Leistungsfähigkeit beschreibt (12, 15, 16). Aktuelle Arbeiten bestätigen darüber hinaus, dass strukturierte Trainingsprogramme sowohl präventive als auch therapeutische Effekte auf CIPN entfalten können und damit einen relevanten Beitrag zur supportiven Versorgung leisten.

Im Gegensatz dazu ist die Evidenzlage für die obere Extremität bislang deutlich limitiert. Nur wenige interventionsspezifische Studien adressieren gezielt neuropathische Symptome im Bereich der Hände und Arme, wobei aktuelle Übersichtsarbeiten und Konsensuspapiere eine relevante Evidenzlücke insbesondere hinsichtlich funktioneller Endpunkte hervorheben (4, 15). Erste Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass bewegungstherapeutische Ansätze – einschließlich Krafttraining, sensomotorischem Training, Vibrationstraining sowie spezifischen Übungen zur Verbesserung von Greifkraft, Feinmotorik und Hand-Auge-Koordination – positive Effekte auf funktionelle Parameter erzielen können, die für die Selbstständigkeit im Alltag von zentraler Bedeutung sind (14, 15, 46).

Hinsichtlich der Interventionsgestaltung berichten mehrere Studien, dass Trainingsprogramme mit einer Dauer von etwa 8–12 Wochen und einer Frequenz von mindestens zwei Trainingseinheiten pro Woche als praktikabel und gut umsetzbar gelten (52). Diese Parameter stehen im Einklang mit den Empfehlungen des American College of Sports Medicine, die für onkologische Patienten ein regelmäßiges, kombiniertes Ausdauer- und Krafttraining empfehlen, angepasst an individuelle Belastbarkeit und Therapiephase (13).

Darüber hinaus zeigen aktuelle Untersuchungen eine gute Verträglichkeit bewegungstherapeutischer Interventionen bei PNP, verbunden mit hoher Adhärenz und dem Ausbleiben relevanter unerwünschter Ereignisse. Dies unterstreicht die grundsätzliche klinische Umsetzbarkeit dieser Ansätze auch bei Patienten mit therapieassoziierten neurologischen Nebenwirkungen (7, 36).

Interventionsformen der Bewegungstherapie bei PNP

*Tabelle 1: Literaturbasierte Übersicht der Interventionsformen bei Chemo- oder Immuntherapie-induzierter Polyneuropathie**

Interventionsform	Zielstruktur / Schwerpunkt	Berichtete Effekte	Zentrale Evidenzliteratur
Sensomotorisches Training	Sensorische Integration, Propriozeption, Koordination	Verbesserungen der sensiblen Wahrnehmung, Koordination und funktionelle Leistungsfähigkeit; Hinweise auf Reduktion subjektiver neuropathischer Symptome	Streckmann et al., 2018; Vollmers et al., 2018; Kneis et al., 2019; Streckmann et al., 2024
Vibrationstraining	Neuromuskuläre Aktivierung, afferente Reizsetzung	Verbesserungen von Gleichgewicht und neuromuskulärer Aktivierung; heterogene Effekte auf sensorische Symptome, begrenzte Evidenz	Streckmann et al., 2019; Waibel et al., 2021; Streckmann et al., 2024
Kraftorientiertes Training	Muskelkraft, funktionelle Leistungsfähigkeit	Zunahme der Muskel- und Greifkraft sowie funktioneller Fähigkeiten; heterogene Effekte auf sensorische Symptome	Dhawan et al., 2020; Ikio et al., 2022; Bland et al., 2019; Wang et al., 2025
Ausdauertraining	Kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit, Durchblutung, metabolische Regulation	Verbesserungen von Leistungsfähigkeit, Fatigue und Lebensqualität; überwiegend indirekte Effekte auf neuropathische Symptome	Streckmann et al., 2014; Kleckner et al., 2018; van Vulpen et al., 2020
Kombinierte Trainingsansätze (z. B. Ausdauer + Kraft / Sensomotorik)	Multidimensionale Funktionsverbesserung	Hinweise auf additive Effekte auf Funktion und Symptomlinderung; bislang keine konsistente Evidenz für die Überlegenheit einzelner Trainingskomponenten	Zimmer et al., 2018; Kneis et al., 2019; Kleckner et al., 2021; Streckmann et al., 2024
Übergreifende Evidenz und Leitlinien	Funktion, Symptommanagement, Lebensqualität	Gute Verträglichkeit, hohe Adhärenz, keine relevanten Nebenwirkungen; Effekte abhängig von Trainingsinhalt und Zielstruktur	Campbell et al., 2019; Streckmann et al., 2022; Huang et al., 2023; Stoller et al., 2023; Jordan et al., 2025, Wang et al., 2025

*Die Zuordnung einzelner Trainingsformen ist aufgrund multimodaler Interventionskonzepte in vielen Studien nur eingeschränkt trennscharf möglich.

Vor dem Hintergrund der dargestellten Evidenzlage und der unterschiedlichen bewegungstherapeutischen Ansätze wird deutlich, dass bislang kein einheitlicher Trainingsansatz zur Behandlung der Chemotherapie- und Immuntherapie-induzierten peripheren Polyneuropathie etabliert ist. Vielmehr adressieren die untersuchten Trainingsformen unterschiedliche physiologische Zielstrukturen und Symptomdimensionen, was eine differenzierte Betrachtung ihrer potenziellen Wirkmechanismen erforderlich macht (4, 15).

Ausdauerorientierte Trainingsinterventionen zielen primär auf die Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit, der Durchblutung sowie metabolischer und inflammatorischer Prozesse ab. Positive Effekte wurden insbesondere für allgemeine Leistungsfähigkeit, Fatigue und Lebensqualität beschrieben, während Effekte auf neuropathische Symptome überwiegend indirekt und unspezifisch bleiben (7, 53, 54). Daraus ergibt sich insbesondere für funktionelle Einschränkungen der oberen Extremität eine begrenzte Zielgenauigkeit dieses Trainingsansatzes.

Demgegenüber zielen sensomotorische Trainingsansätze darauf ab, die sensorische Integration, die Propriozeption und die neuromuskuläre Kontrolle gezielt zu verbessern. Aufgrund der direkten Stimulation afferenter und efferenter neuronaler Strukturen erscheint dieser Ansatz insbesondere für Patienten mit sensiblen Defiziten funktionell plausibel (10, 12, 16). Ergänzend wird das Vibrationstraining als spezifische Form der sensomotorischen Stimulation diskutiert, da es über mechanische Reize propriozeptive und neuromuskuläre Anpassungsprozesse fördern kann. Erste Studien berichten über Verbesserungen der koordinativen Fähigkeiten und funktioneller Parameter. Die Evidenzlage ist jedoch aufgrund kleiner Stichproben und heterogener Outcome-Maße bislang begrenzt (4, 14, 15).

Kraftorientierte Trainingsinterventionen zielen primär auf die Verbesserung der Muskelkraft und der funktionellen Leistungsfähigkeit ab. Im Fokus stehen dabei insbesondere die Greifkraft, die Haltefunktionen und die feinmotorischen Fähigkeiten der oberen Extremität. Diese sind für die Selbstständigkeit im Alltag von zentraler Bedeutung (46, 55). Zwar werden funktionelle Verbesserungen konsistent berichtet, jedoch bleibt bislang unklar, inwieweit kraftorientierte Trainingsreize auch sensorische und neuropathische Symptome beeinflussen können (12).

Trotz dieser insgesamt positiven Befunde ist die bestehende Datenlage weiterhin fragmentarisch. Die vorliegenden Studien unterscheiden sich erheblich hinsichtlich Studiendesign, Zielpopulation, Interventionsinhalten und verwendeter Outcome-Maße. Zudem basiert ein Großteil der bisherigen Evidenz auf Untersuchungen der unteren Extremität, während spezifische Analysen zur oberen Extremität – insbesondere unter Berücksichtigung funktioneller und sensorischer Endpunkte – bislang nur begrenzt vorliegen (4). Vor diesem Hintergrund besteht weiterhin Bedarf an differenzierten, zielgerichteten Interventionsansätzen, die sowohl präventive als auch therapeutische Effekte adressieren und die klinische Relevanz funktioneller Einschränkungen der oberen Extremität systematisch berücksichtigen. Es fehlen standardisierte Trainingsprotokolle sowie systematische Langzeitbeobachtungen, wodurch die Ableitung klarer, evidenzbasierter Handlungsempfehlungen bislang eingeschränkt bleibt. Dies gilt insbesondere für neuropathische Symptome der oberen Extremität (15, 49, 51). Vor diesem Hintergrund wurde die VISCIPH A/B-Studie konzipiert, um diese Forschungslücke gezielt zu schließen und die Wirksamkeit und Machbarkeit differenzierter Bewegungstherapien unter realen Bedingungen der onkologischen Versorgung systematisch zu untersuchen.

Rationale der VISCIPH A/B-Studie

Trotz erster Fortschritte in der supportiven Onkologie bestehen für die PNP weiterhin nur begrenzte evidenzbasierte Therapie- und insbesondere Präventionsansätze. Während aktuelle Leitlinien mit Duloxetin lediglich eine symptomatische medikamentöse Option empfehlen, fehlen wirksame präventive Strategien bislang in der klinischen Routine (6, 21).

Vor diesem Hintergrund adressiert die VISCIPH A/B-Studie eine zentrale Forschungslücke: Die differenzierte Evaluation bewegungstherapeutischer Interventionen zur Prävention und Therapie funktioneller Einschränkungen der oberen Extremität bei Chemo- oder Immuntherapie-induzierter PNP. Insbesondere sensomotorische und vibrationsbasierte Trainingsansätze erscheinen aufgrund ihrer spezifischen Wirkmechanismen funktionell plausibel, wurden bislang jedoch nur begrenzt systematisch und vergleichend untersucht.

Der konzeptionelle Gesamtansatz der VISCIPH A/B-Studie ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die Abbildung verdeutlicht den longitudinalen Übergang von präventiven bewegungstherapeutischen Maßnahmen während laufender neurotoxischer Therapie bis hin zur therapeutischen Intervention bei bereits manifesten neuropathischen Symptomen der oberen Extremität. Gleichzeitig visualisiert die Abbildung die zentrale Studienlogik, indem Prävention, Therapie und funktionelle Rehabilitation innerhalb eines integrierten Studiendesigns zusammengeführt werden. Die Darstellung ist angelehnt an Stoller et al., die im Idealfall eine frühzeitige und regelmäßige Überweisung an die onkologische Bewegungstherapie vorsehen, um drei Faktoren zu fördern: Das Assessment, die Prävention und die Behandlung der CIPN (51). Eine frühzeitige Anbindung durch das medizinische Team kann den potenziellen Nutzen der onkologischen Bewegungstherapie maximieren und Risikofaktoren für eine PNP vor Beginn der neurotoxischen Therapie reduzieren. Sollte sich im weiteren Verlauf eine PNP entwickeln, deuten erste Studien darauf hin, dass regelmäßige Bewegung die Symptomentwicklung verlangsamen kann (15, 52, 56, 57).

Die Darstellung berücksichtigt darüber hinaus, dass neuropathische Symptome auch nach Abschluss der neurotoxischen Therapie fortbestehen oder zunächst weiter progredient sein können (Coasting-Effekt) (2). Ein besonderer Vorteil des Studienstandortes besteht zudem in der Möglichkeit der Weitervermittlung in die Onkologische Trainingstherapie (OTT). Dadurch kann bei Bedarf eine weiterführende bewegungstherapeutische Betreuung über die eigentliche Studienintervention hinaus ermöglicht und der Übergang in rehabilitative Versorgungsstrukturen unterstützt werden (58, 59).

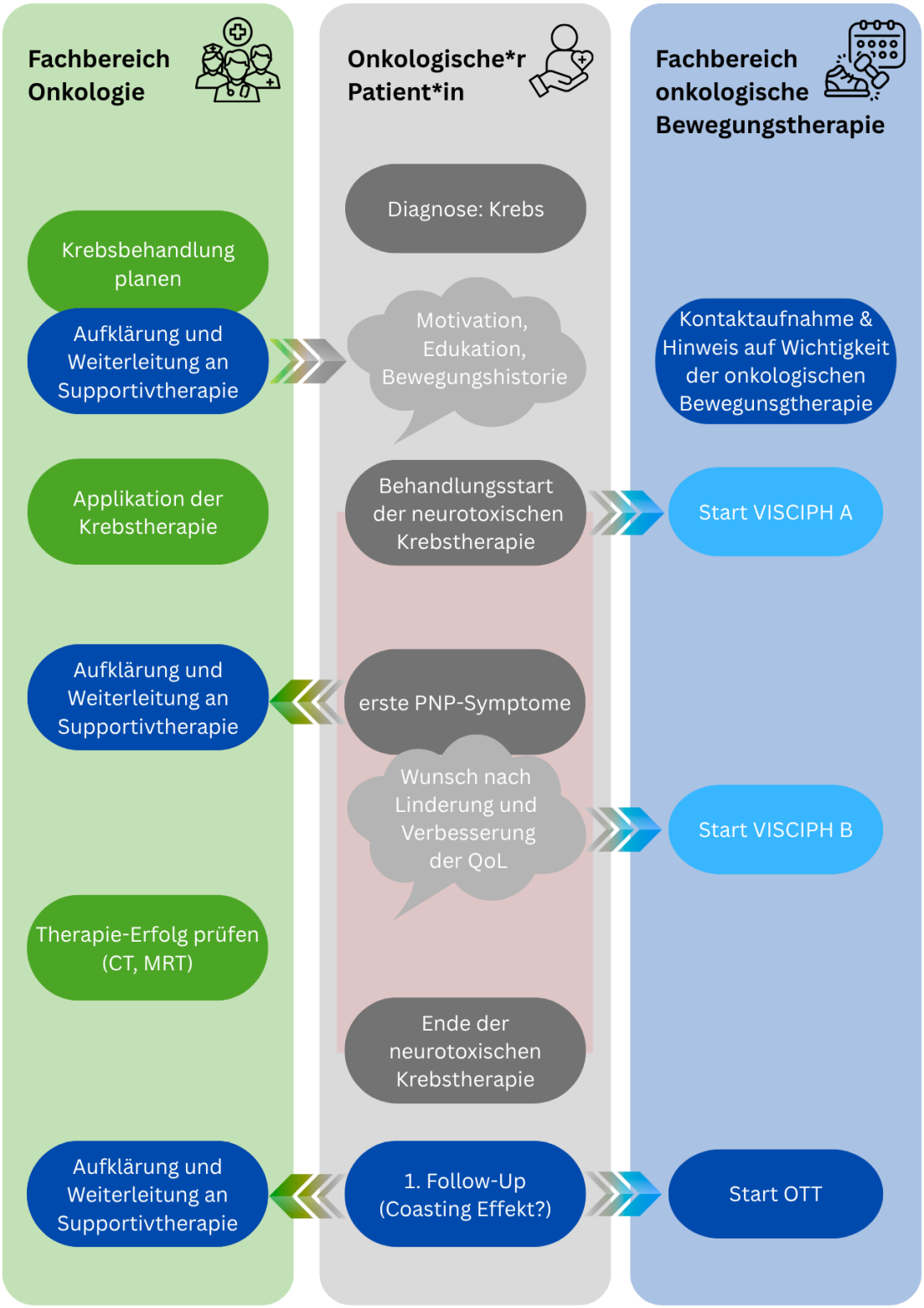


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versorgungs- und Interventionspfads der VISCIPH A/B- Studie (angelehnt an (48))

VISCIPH A/B

Die Forschungsarbeit ist in zwei komplementäre Studien gegliedert:

VISCIPH A (präventiv)
Ziel dieser Studie ist die Prüfung, inwieweit ein präventives sensomotorisches/vibratorisches Trainingsprogramm sowie ein präventives, moderates Krafttraining während laufender systemischer Krebstherapie im klinischen Alltag umsetzbar sind. Dabei stehen insbesondere Durchführbarkeit (z. B. Adhärenz, Abbruchraten), Sicherheit sowie die Integration der Interventionen in bestehende Therapieabläufe im Vordergrund.

Sekundär wird exploriert, ob diese präventiven bewegungstherapeutischen Interventionen zu ersten positiven Effekten auf funktionelle Parameter der oberen Extremitäten (Greifkraft, Feinmotorik, Tiefensensibilität) führen und ob sich Hinweise auf eine Reduktion der Inzidenz und schwere Chemo- bzw. Immuntherapie-induzierter Polyneuropathie-Symptome zeigen. Die Untersuchung dieser Fragestellungen ist aufgrund der hohen Inzidenz und klinischen Relevanz von PNP besonders bedeutsam (15, 3).

VISCIPH B (akut)
Diese Studie untersucht die Machbarkeit und Wirksamkeit der beiden Trainingsformen bei bereits bestehender PNP der oberen Extremitäten. Sekundäre Endpunkte sind die Veränderung neuropathischer Symptome und objektive funktionelle Verbesserungen (Greifkraft, feinmotorische Tests, standardisierte Sensibilitätsmessungen). Ein zentrales Ziel ist die Identifikation von Respondern versus Non-Respondern, um Marker zu finden, die eine Personalisierung zukünftiger Interventionen ermöglichen. Frühere Studien legen nahe, dass sensomotorische bzw. vibrationsbasierte Trainingsansätze potenziell stärkere Effekte auf sensorische Parameter haben könnten; dies wird in VISCIPH B systematisch geprüft (14, 60, 61).

Die Kombination beider Studien erlaubt eine umfassende Betrachtung des gesamten PNP-Verlaufs: Von der Prävention über die Therapie bis hin zur funktionellen Rehabilitation der oberen Extremitäten. Damit leistet diese Dissertation einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung evidenzbasierter, nicht-pharmakologischer Versorgungsoptionen für onkologische Patienten und stärkt die klinische Aufmerksamkeit für Funktionen der oberen Extremitäten — eine bislang unterrepräsentierte, aber für Alltag und Lebensqualität zentrale Domäne der PNP-Versorgung.

Übergeordnetes Forschungsziel

In welchem Umfang lassen sich präventive und bewegungstherapeutische Interventionen, insbesondere sensomotorisches Training in Kombination mit Vibrationsintervention (PNPEX) sowie moderates Krafttraining (MREX), in den klinischen Alltag onkologischer Patienten implementieren?

Dabei sind insbesondere die Aspekte Durchführbarkeit, Sicherheit, Akzeptanz und Trainingsadhärenz zu berücksichtigen.

Forschungsfragen VISCIPH A:

a. In welchem Maße ist die präventive Durchführung der Bewegungsinterventionen (PNPEX vs. MREX) bei Patienten vor Beginn einer neurotoxischen Therapie praktikabel, sicher und akzeptabel? Wie hoch ist die Trainingsadhärenz?

b. In welchem Ausmaß beeinflusst die präventive Bewegungsintervention die Entstehung oder frühe Progression Chemo- oder Immuntherapie-induzierter Polyneuropathien der oberen Extremitäten, sowie die funktionellen und sensorischen Fähigkeiten der Patienten?

Forschungsfragen VISCIPH B:

a. In welchem Ausmaß ist die therapeutische Durchführung der Bewegungsinterventionen (PNPEX vs. MREX) bei Patienten mit bestehender Chemo- oder Immuntherapie-induzierter Polyneuropathie praktikabel, sicher und akzeptabel, und wie hoch ist die Trainingsadhärenz?
b. In welchem Ausmaß beeinflusst die therapeutische Bewegungsintervention bestehende Symptome, die funktionelle Leistungsfähigkeit, Kraft, Feinmotorik und sensorische Funktionen der oberen Extremitäten?

Studiendesign

VISCIPH (**Vi**brationstraining und **S**ensomotorischem Training auf die **C**hemotherapie-**i**nduzierte periphere **P**olyneuropathie der oberen Extremität **H**ände) ist eine randomisierte, kontrollierte, monozentrische und prospektive Interventionsstudie mit zwei Teilprojekten. Ziel der Studie war es, die Durchführbarkeit und Machbarkeit, sowie erste Effekte einer bewegungstherapeutischen Intervention auf die Chemo- oder Immuntherapie-induzierte Polyneuropathie der oberen Extremitäten zu untersuchen (12, 57, 46, 62). Bei VISCIPH A wird ein präventiver Ansatz verfolgt, bei dem das Vorliegen einer PNP ein Ausschlusskriterium darstellt. Bei VISCIPH B hingegen wird eine vorbestehende PNP unter kontinuierlicher neurotoxischer Chemo-/Immuntherapie als Einschlusskriterium definiert.

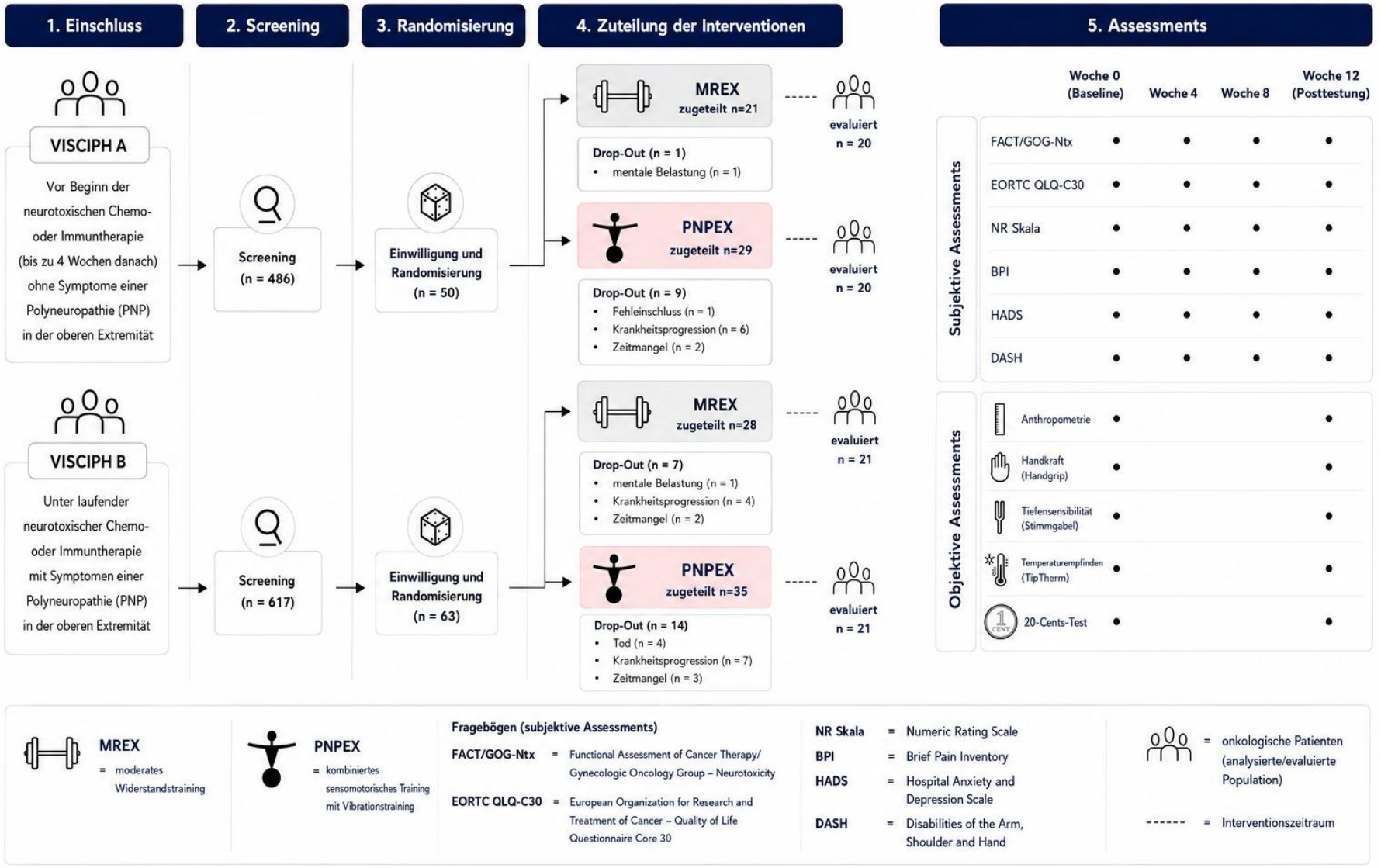


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Teilnehmerflusses und Studienverlaufs in VISCIPH A und VISCIPH B (KI generiert)

Die Interventionsdauer betrug zwölf Wochen, die Trainingsphase erstreckte sich über den Zeitraum der neurotoxischen Therapie. Die Studie wurde im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS-ID: DRKS00023287) registriert, erfolgte ohne externe Drittmittelfinanzierung und wurde aus Haushaltsmitteln der Studienleitung unterstützt. Die Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (Aktenzeichen: 17-165). Die Durchführung erfolgte am Universitätsklinikum Köln im Zentrum für Integrierte Onkologie (CIO).

Alle Teilnehmenden wurden vor Studienbeginn umfassend über Zielsetzung, Ablauf und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme sowie zur Erhebung, Verwendung und Speicherung personenbezogener Daten gemäß der Deklaration von Helsinki. Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nach dem Prinzip der verblindeten Randomisierung einer von zwei Interventionsgruppen zugeteilt: Der Neuropathie-spezifischen Bewegungsintervention (PNPEX) oder der moderaten Krafttrainingsintervention (MREX). Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Forschungsassistenten mittels computergenerierter Zufallszahlen.

Kurz vor Beginn der Intervention erfolgte eine Basismessung der relevanten Parameter, darunter sensorische Funktionen, Kraft, Feinmotorik und Temperaturempfindung, sowie die Erfassung neuropathischer Symptome, Schmerzintensität und funktioneller Einschränkungen der oberen Extremitäten. Die detaillierte Beschreibung der Messinstrumente findet sich in Abschnitt „Outcome-Messungen“.

Stichprobe und Rekrutierung

Die Rekrutierung und Eignungsprüfung der Teilnehmenden für VISCIPH A/B erfolgte zwischen 2020 und 2023 am Universitätsklinikum Köln. Eingeschlossen wurden Patienten aller Tumorentitäten ab dem 18. Lebensjahr. Die Rekrutierung erfolgte vorrangig vor Ort am Universitätsklinikum Köln; zusätzlich konnten Patienten aus Kliniken und Praxen im Großraum Köln teilnehmen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine schriftliche Unbedenklichkeitsbescheinigung des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin.

Im Teilprojekt VISCIPH B war ein zentrales Einschlusskriterium das Vorliegen einer bereits bestehenden, durch Chemo- oder Immuntherapie verursachten Polyneuropathie. Für VISCIPH A durften zum Zeitpunkt des Interventionsbeginns keine Anzeichen einer PNP vorliegen, unabhängig von deren Ursache, wie etwa durch frühere Chemo- oder Immuntherapie, andere Medikamente oder Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus.

Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, wenn Erkrankungen oder Zustände vorlagen, die eine sichere Teilnahme an einer bewegungstherapeutischen Intervention nicht erlaubten oder wenn spezifische Kontraindikationen für das Vibrationstraining bestanden. Zu diesen Kontraindikationen zählten unter anderem Osteolysen, bestehende Osteosynthesen, Knochenmetastasen mit erhöhtem Frakturrisiko, akute Thrombosen, Pathologien der Wirbelsäule, sowie ein erfolgter Gelenkersatz. Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und schriftlich in die Studienteilnahme eingewilligt hatten, wurden nach dem Prinzip der verblindeten Randomisierung einer von zwei Interventionsgruppen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Forschungsassistenten mittels computergenerierter Zufallszahlen, sodass die Zuweisung entweder zur Polyneuropathie-spezifischen Bewegungsintervention (PNPEX) oder zur moderaten Krafttrainingsintervention (MREX) erfolgte.

Bewegungsintervention – PNPEX vs. MREX

Beide Gruppen absolvierten zweimal wöchentlich eine standardisierte Trainingseinheit von maximal 60 Minuten. Jede Einheit begann mit einem zehnminütigen Aufwärmprogramm auf Technogym®-Ausdauergeräten, wie Fahrradergometer, Crosstrainer oder Laufband, bei einer Belastung von fünf bis sechs auf der RPE-Skala, entsprechend einer subjektiv als etwas anstrengend empfundenen Intensität. Anschließend folgte das gruppenspezifische Training für 30 bis 40 Minuten. Die Einheit wurde mit einer abschließenden zehnminütigen Ausdauereinheit beendet, ebenfalls bei einer RPE von fünf bis sechs.

In der PNPEX-Gruppe erhielten die Teilnehmenden ein kombiniertes sensomotorisches Training mit Vibrationstraining der oberen Extremitäten. Das Vibrationstraining begann bei 18 Hertz (Hz) für 30 Sekunden, wobei die Handflächen auf der Vibrationsplatte auflagen bei leicht gebeugten Ellbogen. Um die Übertragung der Vibration auf den Kopf zu minimieren, verlagerten die Patienten ihr Körpergewicht nach hinten, da sie kniend oder auf dem Boden sitzend trainierten. Die Frequenz wurde nach jeder Einheit um ein Hertz erhöht, bis 36 Hz erreicht waren; anschließend wurde die Frequenz wieder auf 18 Hz zurückgesetzt, die Vibrationsdauer jedoch auf 60 Sekunden verlängert. Zwischen den Belastungseinheiten betrug die Erholungszeit jeweils mindestens die Dauer der Belastungsphase und wurde gezielt zur Durchführung sensomotorischer Übungen genutzt. Diese Übungen wurden progressiv aufgebaut und individuell an das Leistungsniveau der Teilnehmenden angepasst. Im Verlauf der Intervention wurde die Komplexität der Übungen systematisch gesteigert, indem die Aufgaben von Monotask- zu Dualtask-Anforderungen, sowie von statischen zu dynamischen Bewegungsformen weiterentwickelt wurden. Zur zusätzlichen Intensivierung und gezielten Schulung der Koordination wurden Widerstandsbänder, Balancebretter sowie alltagsnahe Materialien wie Wäscheklammern oder Münzen eingesetzt. Eine vollständige Übersicht aller Übungen ist in den ergänzenden Materialien enthalten.

Die Vergleichsgruppe MREX absolvierte nach der zehnminütigen Aufwärmeinheit ein moderates Krafttraining an sechs Technogym®-Geräten, welches den gesamten Körper beanspruchte. Es wurden zwei Sätze mit jeweils 20 Wiederholungen bei 50–60% der individuellen hypothetischen Maximalleistung (h1RM) durchgeführt. Das subjektive Belastungsempfinden lag ebenfalls bei fünf bis sechs auf der RPE-Skala. Abschließend erfolgte wie in der PNPEX-Gruppe eine zehnminütige Ausdauereinheit auf den zuvor genannten Geräten.

Outcome-Messungen

Das Hauptziel dieser Pilotstudie bestand darin, die Durchführbarkeit einer bewegungstherapeutischen Intervention zur unterstützenden Behandlung der Chemo- oder Immuntherapie-induzierten Polyneuropathie der oberen Extremitäten über einen Zeitraum von zwölf Wochen zu prüfen. Die Beurteilung der Durchführbarkeit erfolgte anhand mehrerer Parameter:

- **Durchführbarkeit der Datenerhebung (Feasibility):** Hierunter versteht man die praktische Umsetzbarkeit der Studie, insbesondere die Realisierbarkeit der Datenerhebung, die Eignung der Messinstrumente, die Logistik der Intervention und die Rekrutierbarkeit der Zielpopulation (63, 64).
- **Akzeptanz der Studie bei den Teilnehmenden (Acceptability):** Akzeptanz beschreibt die Bereitschaft der Patienten, an der Studie teilzunehmen, das Studiendesign zu akzeptieren und die Intervention bis zum Ende durchzuführen. Sie wird üblicherweise anhand der Teilnahme- und Abschlussraten sowie Rückmeldungen der Teilnehmenden bewertet (63).
- **Sicherheit der Intervention (Safety):** Sicherheit umfasst die Erfassung und Bewertung unerwünschter Ereignisse oder gesundheitlicher Probleme im Zusammenhang mit der Intervention. Ziel ist es festzustellen, ob das Trainingsprogramm ohne unverhältnismäßige Risiken durchgeführt werden kann (63, 65).
- **Adhärenz zu den Trainingseinheiten (Adherence / Compliance):** Adhärenz bezeichnet das Maß, in dem die Teilnehmenden das vorgegebene Trainingsprogramm wie geplant absolvieren. Sie wird quantitativ über die Teilnahme an den Trainingseinheiten und die Einhaltung der Trainingsprotokolle erfasst (63)

Sekundäre Ziele
Das sekundäre Ziel war die Verringerung des Auftretens und der Schwere der Polyneuropathie nach Abschluss der Intervention, gemessen anhand objektiver und subjektiver Messgrößen.

Die objektiven Diagnostiken wurden vor und nach der 12-wöchigen Interventionsphase durchgeführt, um die Effekte der beiden Trainingsprotokolle (PNPEX und MREX) zu vergleichen. Untersucht wurden unter anderem:

- **Tiefensensibilität:** Erfasst mit der Rydel-Seiffer-Stimmgabel (128 Hz), ein klinisch etabliertes Instrument zur Bewertung der Vibrationsempfindung (66, 67).
- **Handgriffkraft:** Gemessen mittels Handgrip-Dynamometer, ein standardisiertes und reliables Maß für die Greifkraft der oberen Extremität (68).
- **Feinmotorik:** Beurteilt mit dem 20-Cent-Test, einem validierten Performancetest zur Erfassung feinmotorischer Fähigkeiten (69).
- **Temperaturempfindung:** Bestimmt mit dem Tiptherm®, einem standardisierten Instrument zur Messung der Temperaturempfindung bei peripherer Neuropathie (70).

Darüber hinaus wurden die Symptome der PNP, die Schmerzsymptomatik sowie funktionelle Einschränkungen der oberen Extremität vor und nach der Interventionsphase mittels standardisierter Fragebögen erfasst, darunter:

- Numerische Rating-Skala (NRS) erfasst die subjektive Einschätzung neuropathischer Symptome auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (stärkste Beschwerden) (71).
- Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) erfasst neuropathische Symptome und enthält elf Items zur Bewertung des Schweregrads der PNP-Symptome – von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“. Zur Analyse der oberen Extremität wurden die Items 1 und 3 berücksichtigt (72).
- Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) zur Erfassung von Symptomen und funktionellen Einschränkungen (73, 74).
- Brief Pain Inventory (BPI) zur Messung von Schmerzintensität und schmerzbedingten Beeinträchtigungen im Alltag (75, 76).
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Erfassung von Angst- und Depressionssymptomen (77).

Zusätzlich wurden Verlaufsmessungen nach der achten und sechzehnten Trainingseinheit durchgeführt, während die sportmedizinischen Tests ausschließlich bei der Post-Messung wiederholt wurden. Alle Tests wurden individuell mit den Teilnehmenden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.

Der Interventionszeitraum betrug zwölf Wochen, in denen die Patientinnen und Patienten zweimal wöchentlich entweder ein supervidiertes Vibrations- und Sensomotorik-Training (PNPEX) oder ein supervidiertes Kraft-Ausdauertraining (MREX) absolvierten.

Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit deskriptiven Methoden unter Verwendung der Software „SPSS Statistics 26®” von IBM aus Armonk, NY, USA. Für die deskriptive Statistik wurden der arithmetische Mittelwert (AM), der Median, die Standardabweichung (SD) sowie der Bereich der Merkmale mit Minimal- (Min) und Maximalwerten (Max) berechnet. Zusätzlich wurden die verlaufsbezogenen Ergebnisse in der Gruppenauswertung berücksichtigt. Fehlende Datensätze wurden im Monitoring erfasst, wodurch vereinzelt fehlende Werte in den Erhebungen auftraten (siehe Volltext der Manuskripte). Sowohl die Ergebnisse vor und nach der Intervention, als auch die Verlaufsdaten (einschließlich fehlender Werte) werden dargestellt.

Jede Variable wurde zunächst deskriptiv analysiert, in einem Vorher/Nachher-Vergleich ausgewertet (siehe Volltext der Manuskripte) und anschließend einer Korrelationsanalyse unterzogen. Zur Untersuchung der Wirksamkeit der Trainingsmodalitäten wurde eine gemischte Varianzanalyse (mixed ANOVA) durchgeführt. Der interindividuelle Faktor war die Gruppenzugehörigkeit (PNPEX/MREX), der intraindividuelle Faktor war die Zeit, da die abhängigen Variablen mehrfach bei derselben Person erhoben wurden. Mithilfe der mixed ANOVA konnte die Effektivität der jeweiligen Trainingsintervention bewertet werden. Wurde die Durchführung einer Mixed ANOVA aufgrund nicht erfüllter Voraussetzungen nicht möglich, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Die Überprüfung der Sphärizität erfolgte mittels Mauchly-Tests. Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p<0,05$ festgelegt (78).

Manuskripte

Abstract 1 – VISCIPH A

Lending a hand: supportive exercise therapy for cancer treatment-induced polyneuropathy of the upper extremity—VISCIPH A

Siebert S, Kersten J, Tomanek A, Heinz S, Niels T, Baumann FT.

Veröffentlicht am 22.07.2025 in „Supportive Care in Cancer“ (Impact Faktor: 3.0)

Purpose: Chemotherapy- and immunotherapy-induced peripheral neuropathies are common and often dose-limiting side effects of cancer treatment. Patients often experience pain, numbness, and tingling in their extremities. Pharmacological options such as duloxetine, which is recommended for chemotherapy-induced PNP (CIPN), offer limited relief [1]. Consequently, neuromuscular training incorporating sensorimotor elements is a promising non-pharmacological alternative. However, its effect on symptoms in the upper extremities remains unexplored. This study investigates the feasibility of combined sensorimotor and vibration training for the upper extremities before and during cancer treatment.

Methods: The VISCIPH A study is a two-arm, prospective, randomized controlled proof-of-principle trial. Within the overarching VISCIPH A/B research framework, this is an independently designed sub-study. The primary outcome was feasibility; secondary outcomes included patient-reported outcome measures (PROMs). Participants were randomized to either a sensorimotor and vibration training group (PNPEX) or a moderate resistance exercise group (MREX). Both interventions were supervised and performed twice weekly over 12 weeks. Fine motor skills, depth sensitivity, and temperature sensation were assessed pre- and post-intervention. PROMs (EORTC-QLQ-C30, FACT/GOG-Ntx, NRS (pain)) were collected at baseline, week 4, week 8, and week 12.

Results: Of 50 enrolled cancer patients, 40 completed the study (32.5% male; mean age = 50.8 years). A total of 874 out of 960 planned sessions (91%) were completed. The dropout rate was 20%, with high patient adherence (98%) and successful implementation of the extensive test battery, exhibit feasibility of the study (proof of principle). Thirteen participants reported no numbness or tingling in the hands, and 18 reported no discomfort over the 12-week period. Both groups showed significant improvements in global health status (EORTC-QLQ-C30) at T3 (p=0.001). However, the MREX group showed significant deterioration in depth sensitivity at 2 of 4 bone points after 12 weeks (I MCP: p=0.01; III MCP: p=0.046), whereas PNPEX outcomes remained stable.

Conclusion: While prior research has mainly focused on lower extremities, this study demonstrates the feasibility and potential protective effects of a combined vibration and sensorimotor training protocol for the upper limbs during neurotoxic cancer therapy. Given the limited efficacy of current pharmacological approaches, further research is warranted to explore the therapeutic potential of structured exercise interventions in the management of PNP.

Reproduced with permission from Springer Nature.

Abstract 2 – VISCIPH B

Supportive care: Comparing exercise interventions for upper extremity polyneuropathy induced by chemo- or immunotherapy — VISCIPH B

Siebert S, Kersten J, Man S, Heinz S, Leuchte K, Baumann FT, Sonntag T.

Veröffentlicht am 19.03.2026 in „Supportive Care in Cancer“ (Impact Faktor: 3.0)

Background: Chemotherapy and immunotherapy-induced peripheral neuropathy affects up to 68% of cancer patients and may persist long after treatment, substantially impairing daily functioning and quality of life. While exercise therapy has demonstrated benefits in lower-limb polyneuropathy (PNP), evidence for upper-extremity symptoms remains scarce. The VISCIPH B pilot study investigated the effect *of* two supervised exercise interventions for PNP of the upper extremities using exploratory analyses of symptom response.

Methods: In this single-center randomized controlled pilot trial (DRKS00023287), 63 cancer patients with symptomatic upper-extremity PNP were randomized (1:1) to either (a) combined sensorimotor plus vibration exercise (PNPEX) or (b) moderate resistance exercise (MREX). Both interventions were carried out supervised twice weekly over 12 weeks. Feasibility outcomes included adherence, retention, assessment completeness, and safety of the exercise interventions. Symptom outcomes were assessed with the FACT/GOG-Ntx questionnaire, measures of pain (NRS), depth sensitivity (Rydel-Seiffer tuning fork), and quality of life (EORTC QLQ-C30).

Results: Feasibility criteria showed high adherence (86%) and retention (69%) rates. A total of 42 patients (mean age 53.3 years, 36% male) completed the intervention with no reported intervention-related adverse events. In the exploratory effect analyses, 50% of PNPEX participants (10/20) were classified as responders, compared to 14% (3/21) in MREX (OR=5.45, p=0.043). FACT/GOG-Ntx scores improved significantly in PNPEX (p=0.017) but not in MREX (p=0.46), resulting in a significant difference between the two groups (p=0.05). Patient-reported outcomes revealed significant improvements in the PNPEX group regarding numbness and tingling (NRS), depth sensitivity at four of the eight tested bone sites and global health (p=0.001).

Conclusion: The VISCIPH B pilot trial confirmed the feasibility, safety, and acceptance of supervised exercise for upper extremity PNP in cancer patients. Significant improvements in patient-reported and functional outcomes indicate that combined sensorimotor and vibration exercise can meaningfully reduce PNP symptoms and should be evaluated in larger trials.

Reproduced with permission from Springer Nature.

Abstract 3 – VISCIPH A/B

Polyneuropathy: Exercise therapy to protect the nerves during cancer therapy- VISCIPH A/B

Stefanie Siebert, Jane Kersten, Annika Tomanek, Sarina Heinz, Timo Sonntag, Freerk T. Baumann

Veröffentlicht am 05.11.2026 in „Exercise, Sport, and Movement“

Introduction: Cancer patients often experience treatment-related side effects, with 30%–90% developing peripheral polyneuropathy (PNP) after neurotoxic chemotherapy. Neuropathic symptoms have also been described in association with immunotherapy. This study evaluated the feasibility of two exercise models for upper-extremity PNP, both as a preventive measure (before the onset of PNP) and as a treatment approach (after onset).

Methods: This prospective randomized controlled trial comprised two substudies: VISCIPH A, which enrolled patients starting neurotoxic therapy without PNP, and VISCIPH B, which included patients with PNP under continued treatment. Participants were randomly assigned to one of two interventions, PNPEX (sensorimotor and vibration training) or MREX (moderate resistance exercise), which were performed for 12 wk under supervision. Primary outcomes were feasibility, acceptability, safety, and adherence; secondary outcomes were PNP incidence and severity.

Results: VISCIPH A enrolled 50 patients, 40 of whom completed the intervention. Exercise adherence was 91.0% and the response rate for symptom documentation was 97.6%. VISCIPH B enrolled 63 patients, 42 of whom completed the intervention. Exercise adherence was 86.7% and symptom documentation was 94.9%. No serious adverse events were reported. In VISCIPH A, PNPEX participants showed a significant increase in symptoms after treatment initiation (Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity questionnaire, $P = 0.050$), whereas there was no significant change in MREX participants ($P = 0.094$). Both groups experienced a significant increase in discomfort ($P = 0.001$). In VISCIPH B, PNPEX participants had significant improvements in Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity scores ($P = 0.017$) and hand discomfort ($P = 0.001$), whereas MREX participants did not ($P = 0.460$ and $P = 0.064$, respectively).

Conclusions: Both exercise interventions were feasible and safe for patients with treatment-related upper-extremity PNP. In VISCIPH B, PNPEX produced greater improvements than MREX in symptoms and hand discomfort. In VISCIPH A, changes in hand-related discomfort were observed during neurotoxic therapy, and symptom progression remained mild, with some participants not experiencing clinically significant PNP symptoms. The high exercise adherence and absence of serious adverse events underscore.

Reproduced with permission from ESM.

Diskussion

Polyneuropathie ist eine häufige und sehr unangenehme Nebenwirkung neurotoxischer Krebstherapeutika. Die Symptome und die daraus resultierenden funktionellen Einschränkungen haben schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Das Fehlen wirksamer Präventions- und Behandlungsstrategien unterstreicht den bestehenden Forschungsbedarf.

Innerhalb dieses global definierten Forschungsrahmens konzentrierte sich die vorliegende kumulative Dissertation auf zwei Hauptaspekte: Erstens wurde die Machbarkeit einer Bewegungsintervention der oberen Extremität vor und während einer neurotoxischen Chemotherapie (VISCIPH A/B) umfassend untersucht und die symptomorientierte Veränderung der PNP sowie potenzielle Responderfaktoren bewertet (VISCIPH B). Andererseits wurde das präventive Potenzial von Bewegung auf das Auftreten von PNP während einer neurotoxischen Chemotherapie analysiert, wobei der Schwerpunkt auf sensomotorischen Übungen und Vibrationstraining (PNPEX) oder Krafttraining (MREX) lag (VISCIPH A). Die wichtigsten Ergebnisse der untersuchten Forschungsfragen werden im folgenden Kapitel zusammengefasst und anschließend in einen breiteren Forschungskontext integriert.

Zentrale Studien-Ergebnisse

Die VISCIPH-Studie A und B belegen, dass präventive sowie therapiebegleitende bewegungstherapeutische Interventionen bei Patientinnen und Patienten unter neurotoxischer Tumortherapie sicher, praktikabel und mit hoher Akzeptanz durchführbar sind. In VISCIPH A nahmen 50 Patientinnen und Patienten vor Beginn der medizinischen Therapie teil, von denen 40 (80%) die Intervention vollständig absolvierten. In VISCIPH B wurden 63 Patientinnen und Patienten während laufender Systemtherapie eingeschlossen; 42 Teilnehmende (66,7%) konnten bis zum Studienende ausgewertet werden. Die höheren Dropout-Raten in VISCIPH B waren überwiegend krankheits- oder therapiebedingt (Tumorprogression bzw. Tod) und spiegeln die klinische Realität dieser Patientengruppe wider.

Die Trainingsadhärenz ist in beiden Studien als hoch zu bewerten. In VISCIPH A wurden 874 von 960 geplanten Trainingseinheiten (91%) durchgeführt, mit gruppenspezifischen Adhärenzraten von 93,2% in der MREX- und 89,1% in der PNPEX-Gruppe. In VISCIPH B wurden 823 von 960 geplanten Einheiten (86,7%) absolviert. Die Erhebung patientenberichteter Outcomes erfolgte mit sehr hoher Vollständigkeit: In VISCIPH A wurden 97,6% der vorgesehenen Fragebogenerhebungen abgeschlossen, in VISCIPH B 94,9%. Die Teilnahme an der umfangreichen funktionellen und sensorischen Testbatterie lag bei über 99% (VISCIPH A) bzw. 100% (VISCIPH B). In beiden Studien traten weder während der Interventionen noch im Rahmen der Messungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse die hohe Machbarkeit, Sicherheit und methodische Robustheit des Studiendesigns sowohl im präventiven Setting vor Therapiebeginn, als auch unter laufender onkologischer Behandlung.

Inhaltlich zeigen die Ergebnisse der VISCIPH-Studie, dass sich neuropathische Symptome und funktionelle Parameter der Hand- und Armfunktion während neurotoxischer Therapie verändern, jedoch nur in begrenztem Ausmaß präventionsspezifisch beeinflusst werden konnten. In VISCIPH A, das primär auf die Prävention therapieinduzierter Symptome abzielte, kam es über den Interventionszeitraum in beiden Trainingsgruppen zu einer signifikanten Zunahme subjektiv berichteter neuropathischer Symptome der Hand, gemessen mit dem FACT/GOG-Ntx. Die PNPEX-Gruppe wies einen signifikanten, kontinuierlichen Rückgang von 39,8 auf 5,7 Punkte im FACT/GOG-

NTX auf. Dies entspricht einer Verschlechterung der neuropathischen Symptomatik (p=0,005). Eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Trainingsform konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch bei der Erfassung von Beschwerden in den Händen (Taubheit oder Kribbelparästhesien) mittels numerischer Ratingskalen zeigten beide Gruppen nach einer 12-wöchigen Intervention eine vergleichbare Verschlechterung (MREX: p=0,001; PNPEX: p=0,001). Betrachtet man die Beschwerden in den Händen im Zeitverlauf, so waren 13 Patienten nach drei Monaten Krebstherapie weiterhin symptomfrei. In beiden Interventionsgruppen kam es zu einer signifikanten Veränderung der neuropathischen Schmerzen, wobei der mittlere Wert auf der NR-Skala weniger als 2 betrug. Die objektive sensorische Testung mittels Stimmgabel deutetet auf eine trainingsformabhängige Entwicklung einzelner Parameter hin, wobei sich insbesondere in der MREX-Gruppe eine signifikante Verschlechterung der Tiefensensibilität an ausgewählten Messpunkten zeigte (MCP 1 – MREX:-0,6 (p=0.01)), während diese Veränderungen in der PNPEX-Gruppe ausblieben.

In VISCIPH B, das Patientinnen und Patienten mit bereits bestehender oder beginnender PNP während laufender Therapie untersuchte, zeigten sich differenziertere Effekte. Während sich die Schmerzintensität und die meisten EORTC-Subskalen in beiden Gruppen nur geringfügig und nicht signifikant veränderten, verbesserte sich der globale Gesundheitsstatus insbesondere in der PNPEX-Gruppe signifikant (p=0.001). In der sensorischen Testung zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Tiefensensibilität an ausgewählten anatomischen Messpunkten, wobei die Effekte in der PNPEX-Gruppe ausgeprägter waren (ulnar styloid- PNPEX & MREX: +0,67 (p=0,018); MCP 1 – PNPEX: +0,86 (p=0,002); MCP 1 – MREX: -0,48 (p=0,049)). Für den FACT/GOG-Ntx konnte in VISCIPH B eine signifikante Zeit-×-Gruppen-Interaktion nachgewiesen werden, mit einer signifikanten Reduktion der neuropathischen Symptomlast in der PNPEX-Gruppe (p=0.017), während sich in der MREX-Gruppe keine signifikante Veränderung zeigte.

Die gemeinsame Analyse von VISCIPH A und B verdeutlicht, dass bewegungstherapeutische Interventionen während neurotoxischer Tumortherapie zwar keinen vollständigen Schutz vor der Entwicklung neuropathischer Symptome bieten, jedoch einzelne Aspekte der sensorischen Funktion, der subjektiven Symptomwahrnehmung und die Schmerzentstehung günstig beeinflussen können. Trainingsspezifische Effekte zeigten sich dabei insbesondere zugunsten sensorisch orientierter Trainingsformen, während eine klare Überlegenheit einer einzelnen Intervention über alle Endpunkte hinweg nicht festgestellt werden konnte. Explorative Responder-Analysen lieferten Hinweise auf interindividuelle Unterschiede im Ansprechen, ohne jedoch konsistente Prädiktoren identifizieren zu können.

Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

Die Ergebnisse der VISCIPH-Studie A und B lassen sich konsistent in die bestehende Literatur zur bewegungstherapeutischen Prävention und Behandlung der Chemotherapie- oder Immuntherapie-induzierten peripheren Polyneuropathie einordnen. Dabei wird deutlich, dass die aktuelle Evidenzlage bislang stark von Untersuchungen zur unteren Extremität dominiert wird, während sensorische und funktionelle Veränderungen der oberen Extremität in bisherigen Studien nur unzureichend berücksichtigt wurden.

Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien belegen positive Effekte bewegungstherapeutischer Interventionen auf Gleichgewicht, Gangstabilität, Muskelkraft und subjektive neuropathische Symptome der unteren Extremität bei onkologischen Patientinnen und Patienten (7, 17, 18, 25, 79–82). Insbesondere sensomotorische Trainingsformen sowie multimodale Programme zeigen das

Potenzial, PNP-assoziierte Funktionseinbußen der unteren Extremität abzumildern oder deren Progression zu verlangsamen. Demgegenüber existieren für die obere Extremität bislang nur vereinzelte Studien, die überwiegend auf subjektive Symptommaße fokussieren und funktionelle Endpunkte nur randständig berücksichtigen (12, 46, 62).

Vor diesem Hintergrund leistet die VISCIPH-Studie einen gezielten Beitrag zur Schließung dieser Forschungslücke, indem präventive bewegungstherapeutische Interventionen mit explizitem Fokus auf sensorische, funktionelle und subjektive Parameter der Hand- und Armfunktion systematisch untersucht wurden. Die Ergebnisse von VISCIPH A zeigen, dass trotz präventiver Trainingsinterventionen unter neurotoxischer Therapie eine Zunahme subjektiver neuropathischer Symptome der Hände nicht vollständig verhindert werden konnte. Diese Beobachtung steht im Einklang mit früheren Arbeiten, die ebenfalls eine begrenzte Beeinflussbarkeit der Symptomprogression berichten (23, 35, 83). Das Auftreten polyneuropathischer Symptome der oberen Extremität konnte jedoch nicht vollständig verhindert werden, die Ausprägung dieser Symptome – insbesondere im Hinblick auf polyneuropathische Schmerzen – blieb jedoch insgesamt niedrig. In VISCIPH A waren 13 Teilnehmende auch nach drei Monaten onkologischer Therapie vollständig symptomfrei und die mittlere Intensität der Handbeschwerden lag trotz signifikanter zeitlicher Veränderungen unter 2 Punkten auf der numerischen Ratingskala. Vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur sind diese Befunde klinisch relevant, da Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien (CIPN) häufig mit einer hohen Prävalenz schmerzhafter Symptome einhergehen. Frühere Studien berichten bei Taxan-Therapien nahezu durchgängig über sensible Störungen, wobei brennende neuropathische Schmerzen bei mehr als der Hälfte der Patienten auftreten (3, 6, 30, 84). Für platinbasierte Substanzen wie Oxaliplatin werden Inzidenzen sensorischer Polyneuropathien von bis zu 85–90% beschrieben, die häufig von schmerzhaften Dysästhesien begleitet sind (16, 28, 85, 86).

Hierbei ist der vergleichsweise milde Verlauf neuropathischer Schmerzen, der trotz hoher neurotoxischer Exposition in VISCIPH A beobachtet wurde, als klinisch bedeutsam zu bewerten. Aktuelle Studien zeigen, dass nicht allein das Auftreten einer PNP, sondern insbesondere deren Schweregrad und Persistenz für funktionelle Einschränkungen, eine reduzierte Lebensqualität und Therapieabbrüche entscheidend sind (21, 50, 87, 88). Präventive Interventionen sollten daher nicht primär daran gemessen werden, ob sie eine PNP vollständig verhindern, sondern daran, ob sie dazu beitragen, die Symptomlast zu begrenzen und die funktionelle Reserve zu erhalten. In diesem Sinne liefern die VISCIPH-Daten Hinweise darauf, dass frühzeitig eingesetztes Training zumindest bei einem Teil der Patienten einen klinisch relevanten Schutz vor ausgeprägten sensorischen und schmerzhaften Verläufen bieten kann. Gleichzeitig deuten differenzierte sensorische Messungen darauf hin, dass trainingsformspezifische Effekte möglich sind, etwa in Form stabilerer sensibler Funktionen unter sensomotorischem Training im Vergleich zu reinem Krafttraining.

Die Ergebnisse von VISCIPH B ergänzen diese Befunde, indem sie nahelegen, dass bei bereits bestehender neuropathischer Symptomatik insbesondere sensorisch fokussierte Trainingsansätze mit günstigeren subjektiven Symptomverläufen assoziiert sein können. Die signifikanten Verbesserungen im FACT/GOG-Ntx sowie in der handbezogenen Beschwerdesymptomatik in der PNPEX-Gruppe stehen im Einklang mit neueren Arbeiten, die eine hohe interindividuelle Variabilität der Trainingsantwort bei PNP beschreiben und darauf hinweisen, dass supervidierte und strukturierte Trainingsformen insbesondere bei sensorisch dominierten Symptomen wirksam sein könnten (15, 32).

Die Responder-Analysen in VISCIPH B verdeutlichen zugleich die hohe interindividuelle Variabilität der PNP-Entwicklung. Zwar konnte ein relevanter Anteil der Teilnehmenden als Responder klassifiziert werden, jedoch ließen sich weder soziodemografische noch klinische oder trainingsbezogene Basisparameter als verlässliche Prädiktoren für das Therapieansprechen identifizieren. Diese Beobachtung deckt sich mit aktuellen Übersichtsarbeiten, die die multifaktorielle Pathophysiologie der PNP sowie die komplexe Interaktion zwischen Therapieparametern, individueller Vulnerabilität und Trainingsstimulus betonen (23, 32, 89). Vor diesem Hintergrund gewinnt der frühe, niedrigschwellige Einsatz bewegungstherapeutischer Maßnahmen an Bedeutung. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass Interventionen, die bereits vor oder früh während der neurotoxischen Therapie beginnen, mit günstigeren Symptomverläufen assoziiert sind als später einsetzende Interventionen (15, 57). Die VISCIPH-Ergebnisse unterstützen diese Annahme, insbesondere für die obere Extremität.

Ein weiterer relevanter Aspekt betrifft die Trainingsdosis und den Zeitpunkt der Intervention. In der VISCIPH-Studie wurde die Trainingsintensität bewusst an die Belastbarkeit von Patienten unter laufender onkologischer Therapie angepasst, um Sicherheit und Adhärenz zu gewährleisten. Vor diesem Hintergrund können die beobachteten begrenzten Effektstärken weniger als Ausdruck fehlender Wirksamkeit, sondern vielmehr als Folge einer therapeutisch notwendigen Dosisbegrenzung interpretiert werden – ein Phänomen, das auch in früheren präventiven Trainingsstudien unter Chemotherapie beschrieben wurde (7, 12, 15, 16). Gleichzeitig bleibt offen, zu welchem Zeitpunkt bewegungstherapeutische Interventionen den größten Nutzen entfalten. Während mehrere Arbeiten darauf hinweisen, dass ein früher Trainingsbeginn mit günstigeren Symptomverläufen assoziiert ist, fehlen bislang belastbare Daten zur Definition eines optimalen Zeitfensters sowie zur konkreten zeitlichen Platzierung einzelner Trainingseinheiten im Kontext der Therapiezyklen (14–16, 24).

Im Vergleich zur unteren Extremität, die in der PNP-Forschung häufig im Hinblick auf Gangunsicherheit, Gleichgewicht und Sturzrisiko untersucht wird, ist die obere Extremität stärker mit alltagsrelevanten Feinmotorik-, Greif- und Manipulationsfunktionen verbunden. Einschränkungen der Handfunktion sind unabhängig vom globalen Schweregrad der Polyneuropathie mit reduzierter Lebensqualität, eingeschränkter Selbstständigkeit und verminderter beruflicher Teilhabe assoziiert (25, 90). Die funktionellen Besonderheiten der oberen Extremität – einschließlich hoher sensorischer Differenzierungsanforderungen und ausgeprägter kortikaler Repräsentation – könnten erklären, warum bereits milde sensorische Veränderungen klinisch relevant wahrgenommen werden (3, 28, 62).

Neben inhaltlichen Aspekten unterstreicht die VISCIPH-Studie auch die hohe Machbarkeit bewegungstherapeutischer Interventionen während aktiver onkologischer Therapie. Die erreichten Trainingsadhärenzen, die niedrigen Abbruchraten aus trainingsassoziierten Gründen, sowie das vollständige Ausbleiben schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stehen im Einklang mit internationalen Empfehlungen zur Sicherheit und Umsetzbarkeit von Bewegungstherapie in der Onkologie (8, 9, 13, 91). Hervorzuheben ist zudem, dass selbst umfangreiche objektive Messbatterien zur Erfassung sensorischer und funktioneller Parameter der oberen Extremität unter realen klinischen Bedingungen zuverlässig durchgeführt werden konnten, was die ökologische Validität der Studiendesigns stärkt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der VISCIPH A/B-Studie, dass bewegungstherapeutische Interventionen die Entstehung einer PNP an der oberen Extremität nicht vollständig verhindern

können, jedoch trainingsformspezifische Effekte auf subjektive, sensorische und funktionelle Parameter möglich sind. Der klinische Nutzen liegt dabei insbesondere in der Begrenzung der Symptomschwere, der Stabilisierung funktioneller Fähigkeiten und der Reduktion schmerzhafter Verläufe. Die fehlende Identifikation klarer Responder-Profile verdeutlicht den Bedarf an stärker stratifizierten Studiendesigns, sowie an der Kombination klinischer, funktioneller und neurophysiologischer Marker, um individualisierte präventive Trainingsansätze weiterzuentwickeln.

Methodische Stärken und Schwächen

Trotz der dargestellten klinischen Relevanz sind die vorliegenden Befunde vor dem Hintergrund der methodischen und konzeptionellen Rahmenbedingungen zu interpretieren. Insbesondere die bislang begrenzte Evidenzbasis zur oberen Extremität, die hohe interindividuelle Variabilität der Symptomverläufe und die fehlende Identifikation belastbarer Prädiktoren für das Therapieansprechen verdeutlichen, dass präventive bewegungstherapeutische Interventionen bei PNP weiterhin mit spezifischen Herausforderungen verbunden sind.

Vor diesem Hintergrund ist eine kritische Reflexion der Ergebnisse der VISCIPH-Studie hinsichtlich ihrer inhaltlichen Implikationen, Limitationen, methodischen Besonderheiten und ihres Potenzials für zukünftige Studien erforderlich. Das folgende Kapitel widmet sich daher einer differenzierten Betrachtung der Stärken und Grenzen der Studiendesigns sowie der Ableitung konkreter Perspektiven für die Weiterentwicklung präventiver bewegungstherapeutischer Ansätze bei durch Chemotherapie- oder Immuntherapie induzierter Polyneuropathie, insbesondere im Hinblick auf die obere Extremität. Die drei Manuskripte, die in der vorliegenden kumulativen Dissertation vorgestellt werden, bieten einen beispiellosen Längsschnittdatensatz von Krebspatienten - vor und während einer neurotoxischen Krebstherapie - mit besonderem Schwerpunkt auf der oberen Extremität und dem präventiven Potenzial von MREX und PNPEX bei Anzeichen und Symptomen von PNP.

Generell besteht eine zentrale Schwäche in der wissenschaftlichen Aufarbeitung dieser Thematik in der begrenzten Stichprobengröße der einzelnen Studien. Zwar erlaubt diese Vorgehensweise die Durchführung kontrollierter Interventionen, limitiert jedoch die statistische Power zur Detektion kleiner bis moderater Effekte. Dies gilt insbesondere für explorative Subgruppenanalysen, etwa im Hinblick auf Responder- und Non-Responder-Phänomene. Diese konnten in der VISCIPH B-Publikation zwar angedeutet, jedoch nicht abschließend geklärt werden (15, 36).

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Heterogenität der Studienpopulationen in der Onkologie. Unterschiede hinsichtlich Tumorentitäten, Therapieformen (Chemotherapie vs. Immuntherapie), Behandlungszeitpunkten sowie Ausprägung und Dauer der PNP spiegeln zwar die klinische Realität wider, erschweren jedoch die eindeutige Zuordnung beobachteter Effekte zu spezifischen Interventionen. Diese Heterogenität wird auch in der gemeinsamen A/B-Publikation sowie in aktuellen Übersichtsarbeiten als strukturelle Herausforderung des Forschungsfeldes benannt und unterstreicht die Notwendigkeit stärker stratifizierter Studiendesigns (4, 92).

Darüber hinaus ist der Einfluss der Corona-Pandemie als kontextuelle Einschränkung zu berücksichtigen. Pandemiebedingte Einschränkungen führten teilweise zu Verzögerungen bei der Rekrutierung, zu einer reduzierten Trainingsfrequenz und zu einer eingeschränkten Durchführbarkeit einzelner Messzeitpunkte. Diese Faktoren könnten die Interventionsexposition und somit die Effektstärke beeinflusst haben. Gleichzeitig verdeutlichen die dennoch erreichten

Adhärenzraten und die erfolgreiche Durchführung der Studien unter erschwerten Bedingungen die grundsätzliche Robustheit und Praktikabilität der gewählten Studiendesigns (36).

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die begrenzten Langzeitbeobachtungen. Da sich die vorliegenden Studien primär auf kurz- bis mittelfristige Effekte bewegungstherapeutischer Interventionen fokussieren, sind Aussagen zur Nachhaltigkeit und zu potenziellen neuroplastischen Anpassungen nur eingeschränkt möglich. Insbesondere im Kontext potenziell chronischer Verläufe neuropathischer Symptome stellt dies eine relevante Limitation da (3, 6, 21).

Auch das Fehlen einer inaktiven oder alternativen Kontrollgruppe erschwert die Beurteilung. Zwar erlauben die gewählten Studiendesigns den Vergleich unterschiedlicher bewegungstherapeutischer Interventionen, jedoch ist eine klare Abgrenzung interventionseffektspezifischer Veränderungen von natürlichen Verläufen oder Placebo-Effekten nur eingeschränkt möglich. Dies ist insbesondere im Kontext subjektiver Outcome-Maße von Bedeutung und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden (24, 35, 93).

Darüber hinaus ist die limitierte Verfügbarkeit spezifischer, validierter Fragebögen zur Erfassung neuropathischer Symptome der oberen Extremität als methodische Einschränkung zu nennen. Aktuell existiert kein etabliertes Instrument, das ausschließlich auf PNP-bedingte Symptome der Hand und der oberen Extremität fokussiert ist. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit der FACT/GOG-Ntx als international validiertes und weit verbreitetes Instrument eingesetzt. Dieses erfasst jedoch Symptome der oberen und unteren Extremität gemeinsam. Die Sensitivität für Veränderungen der oberen Extremitäten wird lediglich mit zwei Fragen abgebildet und ist daher als eingeschränkt zu betrachten und unterstreicht den Bedarf an der Entwicklung und Validierung differenzierter Messinstrumente, insbesondere im Hinblick auf funktionsspezifische Endpunkte der oberen Extremität (14, 35).

Ein weiterer relevanter Aspekt betrifft die begrenzte Integration unabhängiger neurologischer Testbatterien. Zwar wurden funktionelle und sensorische Messungen durchgeführt, jedoch hätte die Ergänzung standardisierter neurologischer Untersuchungen, wie quantitative sensorische Testungen oder neurophysiologische Verfahren, eine objektivere Charakterisierung der neuropathischen Veränderungen, sowie eine differenziertere Einordnung sensibler Funktionsdefizite ermöglicht (23, 35).

Den genannten methodischen Limitationen stehen mehrere Stärken gegenüber, die die Aussagekraft und den wissenschaftlichen Mehrwert der vorliegenden Promotion maßgeblich prägen und bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. In ihrer Gesamtheit ermöglichen diese methodischen Stärken eine differenzierte und belastbare Untersuchung von Bewegungstherapien bei durch Chemotherapie oder Immuntherapie ausgelöster peripherer Polyneuropathie.

Eine zentrale Stärke ist die gezielte Fokussierung auf die obere Extremität, die in der bisherigen PNP-Forschung deutlich unterrepräsentiert ist. Durch die systematische Erfassung funktioneller, sensorischer und subjektiver Einschränkungen der Hand- und Armfunktion adressiert die Arbeit einen klinisch hochrelevanten Bereich, mit hoher Relevanz für Selbstständigkeit und Alltagskompetenz, jedoch bislang selten im Fokus kontrollierter Interventionsstudien stand (15, 25, 90).

Eine weitere Stärke ist der differenzierte und vergleichende Interventionsansatz. Anstatt Bewegungstherapie als homogenen Stimulus zu betrachten, werden unterschiedliche

Trainingsformen mit klar abgegrenzten Zielmechanismen untersucht. Dieser Ansatz ermöglicht eine trainingsspezifische Analyse von Effekten und stellt einen wichtigen konzeptionellen Beitrag zur Weiterentwicklung individualisierter bewegungstherapeutischer Strategien dar (12, 17, 50, 79).

Die gezielte Auswahl der theoriegeleiteten und interventionsadäquaten Outcome-Parameter ist positiv zu bewerten. Die eingesetzten Messinstrumente wurden in Bezug auf die angenommenen Wirkmechanismen der jeweiligen Trainingsformen gezielt ausgewählt. Dadurch ist eine inhaltliche Konsistenz zwischen Intervention und Zielvariablen gewährleistet, was die interne Validität der Ergebnisse stärkt (12). Die Kombination aus subjektiven und objektiven Outcome-Maßen ist ein weiterer Pluspunkt. Durch die parallele Erfassung patientenberichteter Symptome sowie funktioneller und sensorischer Parameter wird der multidimensionalen Ausprägung der PNP Rechnung getragen. Dieser Ansatz ist insbesondere für die obere Extremität relevant, da subjektive Symptomlast und funktionelle Einschränkungen nicht zwangsläufig linear miteinander korrespondieren (6, 25, 35).

Hervorzuheben sind zudem die hohe Durchführbarkeit, Sicherheit und Akzeptanz der Interventionen. Die Studien zeigen gute Adhärenzraten, geringe Abbruchquoten und keine relevanten, durch die Intervention bedingten Nebenwirkungen. Dies stärkt die interne Validität der Ergebnisse und unterstützt zugleich deren klinische Umsetzbarkeit, insbesondere im onkologischen Kontext (9, 94).

Ein weiterer methodischer Vorteil ist die klinische Machbarkeit der Studiendesigns. Die Interventionen wurden unter realitätsnahen Bedingungen in einer heterogenen onkologischen Population durchgeführt. Dadurch wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf sporttherapeutische Versorgungsstrukturen gestärkt, wenngleich dies mit einer gewissen methodischen Heterogenität einhergeht (4, 13, 15, 91).

Schließlich leistet die vorliegende Promotion einen Beitrag zur methodischen Weiterentwicklung des Forschungsfeldes, indem vorhandene Messinstrumente systematisch auf ihre Eignung zur Erfassung spezifischer PNP geprüft und kritisch reflektiert werden. Die dabei identifizierten Limitationen der Outcome-Erfassung liefern zugleich wichtige Impulse für die zukünftige Entwicklung standardisierter, spezifischer Messverfahren für die obere Extremität (6, 35, 93, 95).

Perspektiven für zukünftige Studien

Die Ergebnisse der vorgestellten Arbeit verdeutlichen, dass bewegungstherapeutische Interventionen bei Chemo- und Immuntherapie-induzierter peripherer Polyneuropathie ein relevantes therapeutisches Potenzial besitzen. Gleichzeitig zeigen sich mehrere offene Fragestellungen, die in zukünftigen Studien adressiert werden sollten, um die Evidenzbasis weiter zu stärken und bewegungstherapeutische Ansätze zielgerichteter weiterzuentwickeln.

Ein zentraler Aspekt zukünftiger Forschung betrifft die weitere Verbesserung der Studiendesigns. Größere, idealerweise multizentrische Studien sind notwendig, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und differenzierte Subgruppenanalysen zu ermöglichen. Insbesondere die Integration inaktiver oder unspezifischer Kontrollgruppen erscheint sinnvoll, um interventionseffektspezifische Veränderungen klarer von natürlichen Krankheitsverläufen oder Placebo-Effekten abzugrenzen. Diese Forderung wird in der aktuellen Literatur wiederholt hervorgehoben und stellt eine wesentliche Voraussetzung für belastbare Handlungsempfehlungen dar (4, 35).

Darüber hinaus sollte der zeitliche Kontext der Intervention künftig stärker berücksichtigt werden. Die VISCIPH-Studie verdeutlicht, dass bewegungstherapeutische Interventionen sowohl präventiv während laufender onkologischer Therapien, als auch rehabilitativ nach Abschluss der Behandlung eingesetzt werden können. Zukünftige Studien sollten systematisch untersuchen, ob der Zeitpunkt des Interventionseinsatzes die Wirksamkeit beeinflusst und ob unterschiedliche Trainingsstrategien in verschiedenen Krankheits- und Therapiephasen erforderlich sind. Diese Differenzierung ist bislang nur unzureichend untersucht, obwohl erste Hinweise auf phasenabhängige Effekte vorliegen und darauf hindeuten, dass ein frühzeitiger Einsatz während der Chemotherapie mit günstigeren Symptomverläufen assoziiert sein könnte als ein späterer Interventionsbeginn (6, 12, 17, 79).

Ein weiterer relevanter Forschungsbedarf ergibt sich aus der ausgeprägten Heterogenität onkologischer Patientenpopulationen. Unterschiede hinsichtlich Tumorentität, Therapieform, Behandlungsdauer sowie Ausprägung und Chronizität der Polyneuropathie erschweren die Interpretation interventioneller Effekte. Aufbauend auf den Erfahrungen aus VISCIPH A/B sollten zukünftige Studien verstärkt stratifizierte Designs verfolgen, um trainingsspezifische Effekte präziser einzelnen Subgruppen zuordnen zu können. Insbesondere neuropathische Einschränkungen der Hand- und Armfunktion weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf und erfordern eine differenzierte Betrachtung (23, 35, 93).

Ein zentrales Entwicklungsfeld stellt zudem die Weiterentwicklung geeigneter Outcome-Instrumente dar. Derzeit fehlen spezifische, validierte Messinstrumente zur differenzierten Erfassung neuropathischer Symptome der Hand und oberen Extremität. Die Kombination patientenberichteter Outcomes (PROMs) mit funktionellen Tests, sowie unabhängigen neurologischen Untersuchungsverfahren – etwa quantitative sensorische Testungen oder neurophysiologische Messungen – könnte die Sensitivität für trainingsinduzierte Veränderungen deutlich erhöhen. Bereits frühere Arbeiten, unter anderem die Promotion von Müller (2021) zeigen, dass bestehende Instrumente funktionelle Einschränkungen im Alltag nur unzureichend abbilden. Eine multimodale und interdisziplinäre Outcome-Erfassung erscheint daher ein notwendiger nächster Schritt zu sein (6, 23, 35, 93).

Darüber hinaus sollten zukünftige Studien verstärkt Langzeitverläufe berücksichtigen. Während sich die bisherige Evidenz überwiegend auf kurz- bis mittelfristige Interventionseffekte konzentriert, bleiben Aussagen zur Nachhaltigkeit bewegungstherapeutischer Maßnahmen begrenzt. Langfristige Follow-up-Erhebungen könnten dazu beitragen, zwischen transienten Effekten und stabilen funktionellen oder neuroplastischen Anpassungen zu unterscheiden. Angesichts der häufig persistierenden oder chronischen Verläufe neuropathischer Symptome besitzt dieser Aspekt eine hohe klinische Relevanz (3, 6, 23).

Ein weiterer zentraler Ansatzpunkt zukünftiger Forschung liegt in der differenzierten Untersuchung bewegungstherapeutischer Trainingsformen. Die Ergebnisse der VISCIPH-Studie legen nahe, dass Bewegungstherapie nicht als homogener Stimulus betrachtet werden sollte. Direkte Vergleiche sensomotorischer, vibrationsbasierter und kraftorientierter Interventionen sowie die Untersuchung möglicher Kombinationen oder Sequenzierungen könnten dazu beitragen, trainingsspezifische Wirkmechanismen besser zu verstehen und individualisierte Trainingsstrategien abzuleiten. Darüber hinaus sollten dosisabhängige Effekte und trainingsbezogene Adaptationsprozesse systematischer analysiert werden (9, 12, 17).

Nicht zuletzt unterstreichen die Ergebnisse von VISCIPH B Studie die Bedeutung pragmatischer Studiendesigns mit hoher ökologischer Validität. Zukünftige Studien sollten neben der Wirksamkeit

verstärkt auch Aspekte der Implementierbarkeit untersuchen, etwa niedrigschwellige Trainingsformate, hybride Präsenz- und Heimtrainingsmodelle oder die Integration bewegungstherapeutischer Interventionen in bestehende onkologische Versorgungsstrukturen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen im klinischen Alltag von Bedeutung und stellt eine wichtige Brücke zwischen Forschung und Versorgung dar (4, 9).

Schließlich erscheint die systematische Untersuchung von Responder- und Non-Responder-Phänomenen ein vielversprechender Ansatz für zukünftige Studien. Die ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Therapieansprache, wie sie sowohl in VISCIPH B als auch in früheren Arbeiten beschrieben wurde, legt eine stärkere Individualisierung bewegungstherapeutischer Interventionen nahe. Mehrere Studien berichten heterogene Effekte körperlicher Trainingsprogramme auf neuropathische Symptome, sensorische Funktionen und funktionelle Endpunkte. Dies kann auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen, divergente Ausgangsniveaus der Nervenschädigung sowie differente Trainingsdosen hindeuten (23, 25, 50). Auch aktuelle Übersichtsarbeiten betonen die Notwendigkeit stratifizierter Ansätze, die klinische, funktionelle und neurophysiologische Marker berücksichtigen, um Subgruppen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine positive Therapieansprache zu identifizieren (80).

Bedeutung für die bewegungstherapeutische Praxis und den Forschungstransfer

Die Ergebnisse der VISCIPH-Studie besitzen eine hohe Relevanz für die bewegungstherapeutische Praxis sowie für den Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die onkologische Patientenversorgung. Bewegungstherapie ist in der Onkologie mittlerweile als sichere und wirksame supportive Maßnahme etabliert und wird in nationalen und internationalen Empfehlungen zunehmend berücksichtigt (8, 9). Dennoch fehlten bislang konkrete, differenzierte Handlungsempfehlungen für den gezielten Einsatz bewegungstherapeutischer Interventionen zur Prävention und Behandlung Chemo- und Immuntherapie-induzierter peripherer Polyneuropathien, insbesondere im Hinblick auf die Beeinträchtigungen der oberen Extremität.

Primärstudien der vergangenen Jahre zeigen konsistent, dass Bewegungstherapie während systemischer Krebstherapien neuropathische Symptome und funktionelle Defizite positiv beeinflussen kann. Insbesondere sensomotorische Trainingsformen sowie kombinierte Trainingsprogramme wurden mit Verbesserungen der sensorischen Funktion, der Koordination und der funktionellen Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht (7, 52, 96). Ergänzend belegen randomisierte kontrollierte Studien, dass körperliches Training bereits während der Chemotherapie das Auftreten und die Ausprägung einer PNP reduzieren kann, was den präventiven Charakter bewegungstherapeutischer Interventionen unterstreicht (20, 21, 94).

Die VISCIPH-Studie erweitert diese Evidenzbasis in zentralen Punkten. Während sich ein Großteil der bisherigen Forschung auf neuropathische Symptome und funktionelle Einschränkungen der unteren Extremität konzentrierte, adressiert die VISCIPH-Studie gezielt die obere Extremität, deren Beeinträchtigung für Alltagskompetenz, Selbstständigkeit und Lebensqualität von großer klinischer Bedeutung ist. Durch die differenzierte Untersuchung sensomotorischer Trainingsansätze, vibrationsbasierter Stimuli und kraftorientierter Trainingsformen wird Bewegungstherapie nicht als homogener Reiz verstanden, sondern als interventionsspezifisches Instrument mit unterschiedlichen Wirkmechanismen.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich Trainingsform-spezifische Effekte ableiten lassen. Während sensomotorische Trainingsansätze tendenziell mit Verbesserungen koordinativer, sensorischer und

posturaler Parameter assoziiert sind, sprechen Veränderungen der Muskelkraft und funktionellen Leistungsfähigkeit stärker für kraftorientierte Trainingsformen (17, 61). Diese Differenzierung ist für die bewegungstherapeutische Praxis von hoher Relevanz, da PNP in der Regel multidimensional ausgeprägt ist und motorische, sensorische sowie funktionelle Einschränkungen umfasst.

Vor diesem Hintergrund stützen die VISCIPH-Ergebnisse die Empfehlung eines multimodalen Trainingsansatzes, der sensomotorisches Training und Krafttraining kombiniert und – ergänzend – ausdauerorientierte Belastungen, sowie spezifische Übungen für die Hände integriert. Vergleichbare Empfehlungen finden sich zunehmend auch in der internationalen Literatur, die betont, dass unterschiedliche Trainingsreize komplementäre neurophysiologische und funktionelle Anpassungsprozesse adressieren können (32, 62). Die hohe Durchführbarkeit, gute Adhärenz und das günstige Sicherheitsprofil der in der VISCIPH-Studie eingesetzten Interventionen sprechen zudem für deren Integration in bestehende sporttherapeutische Versorgungsstrukturen.

Praxisorientierte Trainingssteuerung bei PNP

Auf Basis der eigenen Arbeiten, sowie der analysierten Primärliteratur lassen sich zudem erste praxisnahe Empfehlungen zur Ausgestaltung bewegungstherapeutischer Interventionen bei PNP ableiten. Die vorliegenden Daten sprechen dafür, ein sensomotorisches Training mit einer Gesamtdauer von etwa 15 bis 35 Minuten pro Einheit zwei- bis dreimal pro Woche durchzuführen. Die einzelnen Gleichgewichts- und Koordinationsübungen sollten mehrfach wiederholt und progressiv gestaltet werden, beispielsweise durch Modifikation der Unterstützungsfläche, Reduktion der visuellen Kontrolle oder Integration von Dual-Task-Elementen (17, 61, 97). Ergänzend kann Vibrationstraining eingesetzt werden. Basierend auf aktuellen Empfehlungen (15, 60) erscheint eine Trainingsfrequenz von zwei bis drei Einheiten pro Woche sinnvoll. Die Anwendung erfolgt typischerweise auf seitenalternierenden Vibrationsplattformen mit Frequenzen im Bereich von etwa 18–36 Hz bei einer Amplitude von 2–4 mm. Eine einzelne Übung sollte 30 bis 60 Sekunden lang durchgeführt und je nach Belastbarkeit drei bis fünfmal wiederholt werden, mit ausreichenden Pausen zwischen den Durchgängen. Zur praktischen Umsetzung können standardisierte Standpositionen (z. B. leicht gebeugte Knie, Vorfußbelastung) genutzt werden, wodurch eine sichere und reproduzierbare Anwendung im klinischen Alltag ermöglicht wird.

In der eigenen Studie sowie in vergleichbaren randomisierten Arbeiten wurde Krafttraining überwiegend zwei- bis dreimal pro Woche durchgeführt und zielte primär auf große Muskelgruppen ab. Die eingesetzten Intensitäten lagen im moderaten Bereich von etwa 50–70% des hypothetischen Maximums oder entsprachen vergleichbaren wahrgenommenen Belastungen (10, 79, 94). Ergänzend kamen in einzelnen Studien auch Heimtrainingsprogramme mit elastischen Widerständen zum Einsatz, was die praktische Umsetzbarkeit zusätzlich unterstützt. Über die Studienbedingungen hinaus wird das Modul Polyneuropathie im Rahmen der onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie (OTT) in der Regel multimodal umgesetzt. Dabei werden kraftorientierte Inhalte mit sensomotorischem Training, sowie vibrationsbasierten Reizen kombiniert. Dieser kombinierte Ansatz adressiert sowohl muskuläre als auch sensorisch-neuromuskuläre Funktionsdefizite und entspricht dem personalisierten Versorgungskonzept der onkologischen Bewegungstherapie (58, 59).

Neben der therapeutischen Relevanz unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse insbesondere die präventive Bedeutung bewegungstherapeutischer Interventionen. Mehrere Primärstudien zeigen, dass Bewegung während einer systemischen onkologischen Therapie bestehende Symptome nicht nur lindern, sondern auch das Auftreten und die Progression neuropathischer Funktionsdefizite

abschwächen kann (12, 20, 98, 99). Mechanistisch werden neuroprotektive Effekte unter anderem über eine verbesserte neuronale Durchblutung, antiinflammatorische Prozesse sowie die Aufrechterhaltung der sensomotorischen Integrationsfähigkeit diskutiert (32). Die VISCIPH-Studie leisten einen wesentlichen Beitrag zur Erschließung des Bereichs der präventiven Bewegungstherapie für die Hand- und Armfunktion – ein bislang kaum systematisch untersuchter Bereich –, wobei bestehende Daten darauf hindeuten, dass solche Interventionen idealerweise über die gesamte Dauer der Chemotherapie hinweg erfolgen sollten, um frühzeitig präventive Effekte zu erzielen und einer Verschlechterung neurologischer Funktionen entgegenzuwirken (51, 94). Zukünftige Ansätze sollten dabei verstärkt auf standardisierte und gleichzeitig flexibel adaptierbare Trainingsprogramme abzielen, um die Übertragbarkeit in den klinischen Alltag zu verbessern und individuelle Patientenbedürfnisse besser zu berücksichtigen (48).

Die VISCIPH-Ergebnisse haben mehrere Implikationen für den Forschungstransfer. Erstens verdeutlichen sie den Bedarf an stärker stratifizierten Studiendesigns, die individuelle Symptomprofile, Therapieformen und potenzielle Responder-Charakteristika berücksichtigen. Zweitens zeigen sie die Notwendigkeit standardisierter, spezifischer Outcome-Maße zur differenzierten Erfassung neuropathischer Funktionsdefizite der oberen Extremität, um interventionelle Effekte präziser abbilden zu können (12, 15, 46, 95). Drittens liefern sie eine belastbare Grundlage für die Weiterentwicklung praxisnaher Trainingskonzepte. Hinsichtlich der konkreten zeitlichen Platzierung einzelner Trainingseinheiten im Kontext der onkologischen Therapie (z. B. in Relation zu Chemotherapie Zyklen) gibt es bislang nur wenige evidenzbasierte Empfehlungen. Ob spezifische Zeitfenster – beispielsweise in unmittelbarer Nähe zu Chemotherapie-Applikationen – eine optimierte neuroprotektive Wirkung entfalten können, oder ob ausreichende Regenerationsintervalle zwischen Therapie und Trainingsreiz erforderlich sind, ist ein relevanter Ansatzpunkt für zukünftige Untersuchungen. Ziel muss die Integration bewegungstherapeutischer Interventionen in zukünftige Leitlinien, einschließlich der geplanten S3-Leitlinie zur onkologischen Bewegungstherapie, sein.

Literaturverzeichnis

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024; 74(3):229–63.

2. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. Oncology and Therapy 2021; 9(2):385–450. Available from: URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8593126/?utm_source=chatgpt.com.

3. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain 2014; 155(12):2461–70.

4. Jordan B, Jahn F, Jordan K. Peripheral neuropathy: from guidelines to clinical practise. Curr Opin Oncol 2025; 37(2):168–74.

5. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. Ann Neurol 2017; 81(6):772–81.

6. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(28):3325–48.

7. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, Baumann FT, Kleber M, Ihorst G et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. Ann Oncol 2014; 25(2):493–9.

8. Baumann FT, Jensen W, Berling-Ernst A, Theurich S, Leitzmann M, Götte M. Exercise Therapy in Oncology—the Impact on Quality of Life and Side Effects. Dtsch Arztebl Int 2024; 121(10):331–7.

9. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. CA Cancer J Clin 2019; 69(6):468–84.

10. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U, Schenk A, Paust R, Bloch W et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. Support Care Cancer 2018; 26(2):615–24.

11. Booth CM, Vardy JL, O'Callaghan CJ, Gill S, Friedenreich C, Wong RKS et al. A randomized phase III trial of the impact of a structured exercise program on disease-free survival (DFS) in stage 3 or high-risk stage 2 colon cancer: Canadian Cancer Trials Group (CCTG) CO.21 (CHALLENGE). Journal of Clinical Oncology 2025; 43(17_suppl).

12. Kneis S, Wehrle A, Müller J, Maurer C, Ihorst G, Gollhofer A et al. It's never too late- balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. BMC Cancer 2019; 19(1):414.

13. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. Med Sci Sports Exerc 2019; 51(11):2375–90.

14. Müller J, Weiler M, Schneeweiss A, Haag GM, Steindorf K, Wick W et al. Preventive effect of sensorimotor exercise and resistance training on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised-controlled trial. Br J Cancer 2021; 125(7):955–65.

15. Streckmann F, Elter T, Lehmann HC, Baurecht H, Nazarenus T, Oschwald V et al. Preventive Effect of Neuromuscular Training on Chemotherapy-Induced Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2024; 184(9):1046–53.

16. Streckmann F, Balke M, Lehmann HC, Rustler V, Koliamitra C, Elter T et al. The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies- STOP. BMC Cancer 2018; 18(1):62.

17. Streckmann F, Lehmann HC, Balke M, Schenk A, Oberste M, Heller A et al. Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy-a randomized controlled pilot trial. Support Care Cancer 2019; 27(7):2471–8.

18. Streckmann F, Balke M, Cavaletti G, Toscanelli A, Bloch W, Décard BF et al. Exercise and Neuropathy: Systematic Review with Meta-Analysis. Sports Med 2022; 52(5):1043–65.

19. Mahfouz FM, Li T, Timmins HC, Horvath LG, Harrison M, Grimison P et al. Impact of Pain on Symptom Burden in Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity. J Natl Compr Canc Netw 2024; 22(2):108–16.

20. Kleckner IR, Kamen C, Cole C, Fung C, Heckler CE, Guido JJ et al. Effects of exercise on inflammation in patients receiving chemotherapy: a nationwide NCORP randomized clinical trial. Supportive Care in Cancer 2019; 27(12):4615–25.

21. Gupta A, Kleckner IR, Lustberg MB. Exercise and Physical Medicine Interventions for Managing Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. JAMA Intern Med 2024; 184(9):1053–5.

22. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Front Mol Neurosci 2017; 10:174.

23. Staff NP, Cavaletti G, Islam B, Lustberg M, Psimaras D, Tamburin S. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. J Peripher Nerv Syst 2019; 24 Suppl 2(Suppl 2):S26-S39.

24. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(18):1941–67.

25. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG, Trubowitz P, Dieckmann NF, Stoyles S et al. Falls, Functioning, and Disability Among Women With Persistent Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. J Clin Oncol 2017; 35(23):2604–12.

26. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain 2012; 153(2):359–65.

27. Soveri LM, Lamminmäki A, Hänninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. Acta Oncol 2019; 58(4):398–406.

28. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS-Y, Friedlander ML, Cassidy J et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin 2013; 63(6):419–37.

29. Flatters SJL, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. Pain 2006; 122(3):245–57.

30. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Nature Reviews Neurology 2010; 6(12):657–66.

31. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System 2008; 13(1):27–46.

32. Chung KH, Park SB, Streckmann F, Wiskemann J, Mohile N, Kleckner AS et al. Mechanisms, Mediators, and Moderators of the Effects of Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Cancers (Basel) 2022; 14(5).

33. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(17):1714–68.

34. Zivelonghi C, Zekeridou A. Neurological complications of immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. J Neurol Sci 2021; 424:117424.

35. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. Ann Oncol 2013; 24(2):454–62.

36. Tamayo Fajardo JA, León Parejo F. Effectiveness of Exercise and Physiotherapy in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. Healthcare (Basel) 2025; 13(22).

37. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2018; 110(2):141–8.

38. Sundar R, Bandla A, Tan SSH, Liao L-D, Kumarakulasinghe NB, Jeyasekharan AD et al. Limb Hypothermia for Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study. Front Oncol 2016; 6:274.

39. Bandla A, Tan S, Kumarakulasinghe NB, Huang Y, Ang S, Magarajah G et al. Safety and tolerability of cryocompression as a method of enhanced limb hypothermia to reduce taxane-induced peripheral neuropathy. Supportive Care in Cancer 2020; 28(8):3691–9.

40. Michel LL, Schwarz D, Romar P, Feisst M, Hamberger D, Priester A et al. Efficacy of Hand Cooling and Compression in Preventing Taxane-Induced Neuropathy: The POLAR Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology 2025; 11(4):408–15.

41. Chien T-J, Liu C-Y, Fang C-J, Kuo C-Y. The Efficacy of Acupuncture in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. Integrative Cancer Therapies 2019; 18:1534735419886662.

42. Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Curr Oncol 2019; 26(2):e147-e154.

43. Hao J, Zhu X, Bensoussan A. Effects of Nonpharmacological Interventions in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Integrative Cancer Therapies 2020; 19:1534735420945027.

44. Zhang X-W, Hou W-B, Pu F-L, Wang X-F, Wang Y-R, Yang M et al. Acupuncture for cancer-related conditions: An overview of systematic reviews. Phytomedicine 2022; 106:154430.

45. Shi H, Yuan X, Fan W, Yang X, Liu G. An umbrella review of the evidence to guide decision-making in acupuncture therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Cancer Res Clin Oncol 2023; 149(17):15939–55.

46. Ikio Y, Sagari A, Nakashima A, Matsuda D, Sawai T, Higashi T. Efficacy of combined hand exercise intervention in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized controlled trial. Support Care Cancer 2022; 30(6):4981–92.

47. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. International Journal of Molecular Sciences 2019; 20(6):1451.

48. Amarelo A, Da Mota MCC, Amarelo BLP, Ferreira MC, Fernandes CS. Effects of Physical Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Manag Nurs 2025; 26(2):212–21.

49. Wang Z, Zhao B, Li Y, Jing J, Suo L, Zhang G. Comparison of the effects of 19 exercise interventions on symptoms, pain, balance, and muscular strength in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and network meta-analysis. Int J Nurs Stud 2025; 164:105014.

50. Kleckner IR, Dunne RF, Asare M, Cole C, Fleming F, Fung C et al. Exercise for toxicity management in cancer—a narrative review. Oncol Hematol Rev 2018; 14(1):28.

51. Stoller S, Capozza S, Alberti P, Lustberg M, Kleckner IR. Framework to leverage physical therapists for the assessment and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN). Supportive Care in Cancer 2023; 31(5):293.

52. Kleckner IR, Park SB, Streckmann F, Wiskemann J, Hardy S, Mohile N. Systematic Review of Exercise for Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. In: Lustberg M, Loprinzi C, editors. Diagnosis, Management and Emerging Strategies for Chemotherapy-Induced Neuropathy. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 183–241.

53. Duregon F, Vendramin B, Bullo V, Gobbo S, Cugusi L, Di Blasio A et al. Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 121:90–100.

54. van Vulpen JK, Sweegers MG, Peeters PHM, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK et al. Moderators of Exercise Effects on Cancer-related Fatigue: A Meta-analysis of Individual Patient Data. Med Sci Sports Exerc 2020; 52(2):303–14.

55. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. Breast Cancer Research and Treatment 2018; 168(1):79–93.

56. Slivicki RA, Mali SS, Hohmann AG. Voluntary exercise reduces both chemotherapy-induced neuropathic nociception and deficits in hippocampal cellular proliferation in a mouse model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Neurobiology of Pain 2019; 6:100035.

57. Brownson-Smith R, Orange ST, Cresti N, Hunt K, Saxton J, Temesi J. Effect of exercise before and/or during taxane-containing chemotherapy treatment on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Journal of Cancer Survivorship 2025; 19(1):78–96.

58. Baumann FT, Hallek M, Meyer J, Galvão DA, Bloch W, Elter T. Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT). Dtsch Med Wochenschr 2015; 140(19):1457–61.

59. Siebert S, Kersten J, Theurich S, Baumann FT. Körperliche Aktivität bei Krebs – Wirksamkeit bewegungstherapeutischer Ansätze. Dtsch Med Wochenschr 2022; 147(13):831–40.

60. Streckmann F, Hess V, Bloch W, Décard BF, Ritzmann R, Lehmann HC et al. Individually tailored whole-body vibration training to reduce symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: study protocol of a randomised controlled trial-VANISH. BMJ Open 2019; 9(4):e024467.

61. Waibel S, Wehrle A, Müller J, Bertz H, Maurer C. Type of exercise may influence postural adaptations in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Ann Clin Transl Neurol 2021; 8(8):1680–94.

62. Tabata A, Kanai M, Horimatsu T, Tsuboyama T, Matsushima K, Kato T. Changes in upper extremity function, ADL, and HRQoL in colorectal cancer patients after the first chemotherapy cycle with oxaliplatin: a prospective single-center observational study. Supportive Care in Cancer 2018; 26(7):2397–405.

63. Thabane L, Lancaster G. A guide to the reporting of protocols of pilot and feasibility trials. Pilot Feasibility Stud 2019; 5(1):37. Available from: URL: https://link.springer.com/article/10.1186/s40814-019-0423-8.

64. Proctor E, Silmere H, Raghavan R, Hovmand P, Aarons G, Bunger A et al. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. Adm Policy Ment Health 2011; 38(2):65–76. Available from: URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s10488-010-0319-7.

65. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2); 2016.

66. Quantitative sensory testing: a consensus report from the Peripheral Neuropathy Association. Neurology 1993; 43(5):1050–2.

67. Martina IS, van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65(5):743–7.

68. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age and Ageing 2011; 40(4):423–9.

69. Krupp S, Kasper J, Balck F, Schnoor M, Eisemann N, Lohse K et al. "Timed up and go" für die Finger in Form des 20-Cents-Tests. Psychometrische Gütekriterien eines einfachen Feinmotorik-Performance-Tests. Z Gerontol Geriat 2015; 48(2):121–7. Available from: URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s00391-014-0854-z.

70. Stracke H, Schäffler A. Neuropathie-Tests. In: Schäffler A, editor. Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 265–72.

71. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain 1986; 27(1):117–26.

72. Calhoun EA, Welshman EE, Chang C-H, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(6):741–8.

73. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C, Beaton D, Cole D, Davis A et al. Development of an upper extremity outcome measure: The DASH (disabilities of the arm, shoulder, and head). Am. J. Ind. Med. 1996; 29(6):602–8.

74. Gummesson C, Ward MM, Atroshi I. The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (QuickDASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. BMC Musculoskelet Disord 2006; 7:44.

75. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Singapore: Annals of the Academy of Medicine, 23(2), 129-138; 1994. Available from: URL: https://europepmc.org/article/med/8080219.

76. Cleeland CS. Measurement of pain by subjective report. Advances in pain research and therapy, 12(Pain Measurement): New York: Raven Press; p. 391–403.; 1989.

77. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67(6):361–70.

78. Cohen J. Statistical Power Analysis. Curr Dir Psychol Sci 1992; 1(3):98–101.

79. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. Supportive Care in Cancer 2018; 26(4):1019–28.

80. Gewandter JS, Kleckner AS, Marshall JH, Brown JS, Curtis LH, Bautista J et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and its treatment: an NIH Collaboratory study of claims data. Supportive Care in Cancer 2020; 28(6):2553–62.

81. Dhawan S, Andrews R, Kumar L, Wadhwa S, Shukla G. A Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Muscle Strengthening and Balancing Exercises on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Quality of Life Among Cancer Patients. Cancer Nursing 2020; 43(4):269–80.

82. McCrary JM, Goldstein D, Sandler CX, Barry BK, Marthick M, Timmins HC et al. Exercise-based rehabilitation for cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Supportive Care in Cancer 2019; 27(10):3849–57.

83. Dorsey SG, Kleckner IR, Barton D, Mustian K, O'Mara A, St Germain D et al. The National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2019; 111(6):531–7.

84. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, Velasco R, Bruna J, Campagnolo M et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. Cancer 2013; 119(2):438–44.

85. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, Smith EML, Beutler AS, Ta LE et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). Journal of Clinical Oncology 2015; 33(30):3416–22.

86. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. Cancer Management and Research 2014; 6:135–47.

87. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. British Journal of Anaesthesia 2017; 119(4):737–49.

88. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. Supportive Care in Cancer 2013; 21(7):2059–66.

89. Cobianchi S, Arbat-Plana A, Lopez-Alvarez VM, Navarro X. Neuroprotective Effects of Exercise Treatments After Injury: The Dual Role of Neurotrophic Factors. Current Neuropharmacology 2017; 15(4):495–518.

90. Kolb NA, Smith AG, Singleton JR, Beck SL, Stoddard GJ, Brown S et al. The Association of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Symptoms and the Risk of Falling. JAMA Neurology 2016; 73(7):860–6.

91. Friedenreich CM, Neilson HK, Farris MS, Courneya KS. Physical Activity and Cancer Outcomes: A Precision Medicine Approach. Clin Cancer Res 2016; 22(19):4766–75.

92. Huang Y, Tan T, Liu L, Yan Z, Deng Y, Li G et al. Exercise for reducing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Neurol 2023; 14:1252259.

93. Gewandter JS, Brell J, Cavaletti G, Dougherty PM, Evans S, Howie L et al. Trial designs for chemotherapy-induced peripheral neuropathy prevention: ACTTION recommendations. Neurology 2018; 91(9):403–13.

94. Bland KA, Kirkham AA, Bovard J, Shenkier T, Zucker D, McKenzie DC et al. Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. Clin Breast Cancer 2019; 19(6):411–22.

95. Kleckner IR, Park SB, Streckmann F, Wiskemann J, Hardy S, Mohile NA. Clinical and practical recommendations in the use of exercise, physical therapy, and occupational therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: Diagnosis, Management and Emerging Strategies for Chemotherapy-Induced Neuropathy. p. 243–68.

96. Vollmers PL, Mundhenke C, Maass N, Bauerschlag D, Kratzenstein S, Röcken C et al. Evaluation of the effects of sensorimotor exercise on physical and psychological parameters in breast cancer patients undergoing neurotoxic chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 2018; 144(9):1785–92.

97. Schwenk M, Grewal GS, Holloway D, Muchna A, Garland L, Najafi B. Interactive Sensor-Based Balance Training in Older Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. Gerontology 2016; 62(5):553–63.

98. Loh KP, Kleckner IR, Lin P-J, Mohile SG, Canin BE, Flannery MA et al. Effects of a Home-based Exercise Program on Anxiety and Mood Disturbances in Older Adults with Cancer Receiving Chemotherapy. Journal of the American Geriatrics Society 2019; 67(5):1005–11.

99. Kneis S, Wehrle A, Dalin D, Wiesmeier IK, Lambeck J, Gollhofer A et al. A new approach to characterize postural deficits in chemotherapy-induced peripheral neuropathy and to analyze postural adaptions after an exercise intervention. BMC Neurology 2020; 20(1):23.

Volltext-Manuskripte

VISCIPH A

Siebert S, Kersten J, Tomanek A, Heinz S, Niels T, Baumann FT. Lending a hand: supportive exercise therapy for cancer treatment-induced polyneuropathy of the upper extremity-VISCIPH A. Support Care Cancer. 2025;33(8):712. doi:10.1007/s00520-025-09712-2

Reproduced with permission from Springer Nature.

Supportive Care in Cancer (2025) 33:712
https://doi.org/10.1007/s00520-025-09712-2

RESEARCH

Lending a hand: supportive exercise therapy for cancer treatment-induced polyneuropathy of the upper extremity—VISCIPH A

Stefanie Siebert[1,2] · Jane Kersten[1] · Annika Tomanek[2] · Sarina Heinz[1] · Timo Niels[1] · Freerk T. Baumann[1]

Received: 19 March 2025 / Accepted: 23 June 2025 / Published online: 22 July 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Purpose Chemotherapy- and immunotherapy-induced peripheral neuropathies (PNP) are common and often dose-limiting side effects of cancer treatment. Patients often experience pain, numbness, and tingling in their extremities. Pharmacological options such as duloxetine, which is recommended for chemotherapy-induced PNP (CIPN), offer limited relief [1]. Consequently, neuromuscular training incorporating sensorimotor elements is a promising non-pharmacological alternative. However, its effect on symptoms in the upper extremities remains unexplored. This study investigates the feasibility of combined sensorimotor and vibration training for the upper extremities before and during cancer treatment.

Methods The VISCIPH A study is a two-arm, prospective, randomized controlled proof-of-principle trial. Within the overarching VISCIPH A/B research framework, this is an independently designed sub-study. The primary outcome was feasibility; secondary outcomes included patient-reported outcome measures (PROMs). Participants were randomized to either a sensorimotor and vibration training group (PNPEX) or a moderate resistance exercise group (MREX). Both interventions were supervised and performed twice weekly over 12 weeks. Fine motor skills, depth sensitivity, and temperature sensation were assessed pre- and post-intervention. PROMs (EORTC-QLQ-C30, FACT/GOG-Ntx, NRS (pain)) were collected at baseline, week 4, week 8, and week 12.

Results Of 50 enrolled cancer patients, 40 completed the study (32.5% male; mean age = 50.8 years). A total of 874 out of 960 planned sessions (91%) were completed. The dropout rate was 20%, with high patient adherence (98%) and successful implementation of the extensive test battery, exhibit feasibility of the study (proof of principle). Thirteen participants reported no numbness or tingling in the hands, and 18 reported no discomfort over the 12-week period. Both groups showed significant improvements in global health status (EORTC-QLQ-C30) at T3 ($p = 0.001$). However, the MREX group showed significant deterioration in depth sensitivity at 2 of 4 bone points after 12 weeks (I CP: $p = 0.01$; III CP: $p = 0.046$), whereas PNPEX outcomes remained stable.

Conclusion While prior research has mainly focused on lower extremities, this study demonstrates the feasibility and potential protective effects of a combined vibration and sensorimotor training protocol for the upper limbs during neurotoxic cancer therapy. Given the limited efficacy of current pharmacological approaches, further research is warranted to explore the therapeutic potential of structured exercise interventions in the management of PNP.

Keywords Prevention · Neuropathy-induced symptoms · Sensorimotor and vibration · Upper extremities · Feasibility

Introduction

Several randomized, controlled studies showed beneficial effects of exercise interventions on oncological patients. Reported effects range from an improved everyday life functionality to reductions in treatment-associated side effects. The level of evidence varies widely [2]. As a result, in 2018, a panel of experts led by the American College of Sports Medicine (ACSM) updated the exercise guidelines for cancer survivors to reflect emerging evidence. The

✉ Stefanie Siebert
stefanie.siebert@uk-koeln.de

[1] Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

[2] University of Cologne, Cologne, Germany

revised recommendations were structured according to the FITT principle: Frequency, Intensity, Time, and Type. While exercise therapy is supported by strong evidence as a safe and beneficial supportive treatment in oncology, uncertainties persist regarding its optimal use during on-going treatment, dosing, and across different cancer types. Exercise therapy has established itself as a safe and effective supportive therapy in oncology [3].

Polyneuropathy (PNP) is one of the most common treatment-related side effects in oncology, frequently caused by neurotoxic therapeutics. Although the underlying pathophysiological mechanisms vary depending on the drug class, common pathways have been identified. Depending on the agent, neuronal damage may result from axonal degeneration, mitochondrial dysfunction [4], or oxidative stress [5]. Some substances, such as platinum-based compounds, induce direct DNA damage in dorsal root ganglia neurons [4]. Microtubule-disrupting agents like taxanes impair axonal transport [6]. Immunotherapy-related neuropathies are typically immune-mediated, involving inflammatory responses triggered by T-cell activation and cytokine release [7]. These mechanisms can lead to both sensory and motor deficits, with symptoms often persisting long after treatment completion. The initial symptoms present as numbness and/or tingling sensations, known as sensory dysesthesia. In addition, motor and autonomic nerves may also be affected.

Chemo- and immunotherapy-induced polyneuropathy can be a major reason for delaying therapy or dose reductions [8]. A substantial advance would be the ability to protect patients from the onset of such burdensome symptoms and the resulting restrictions in everyday life during medical treatment [9].

To date, there are no clinically effective strategies to prevent development of PNP. However, exercise therapy has shown positive effects on PNP-related sensory and motor symptoms [10, 11]. Papadopoulou et al. (2023) summarize alternative treatments for PNP symptoms in a meta-analysis to examine their effectiveness on pain and quality of life (QoL). Acupuncture, exercise, and yoga provided PNP-related pain relief, whereas pharmacological treatments showed no effects [12, 13].

With regard to chemo- and immunotherapy-induced polyneuropathy, the German S3 guideline "Breast cancer" (2021) recommends vibration, balance (sensorimotor), and strength training [14]. Recent studies suggest that vibration training enhances sensory processing and facilitates the activation of motor units by stimulating proprioceptive afferents [15]. In addition, it may improve peripheral blood flow and support neuroplastic adaptations in the central nervous system, contributing to functional recovery in patients with sensory and motor deficits [16]. Furthermore, in their systematic review, Streckmann et al. (2014) found that, for toxically induced neuropathies, balance exercises were particularly effective in alleviating both motor and sensory symptoms. These interventions were also associated with improvements in gait stability [10]. Nonetheless, published evidence for effects of exercise therapy is not sufficient, according to ACSM guidelines [3].

It is of great interest to develop further study protocols to determine the effectiveness of different training models and to assess whether exercise can be a potential treatment option for PNP. A combination of the aforementioned training with sensorimotor and/or vibration training promotes a balanced and coherent overall training concept [17]. Most studies primarily report on the effectiveness of exercise therapy in relation to peripheral polyneuropathy of lower extremities [10, 11]. As the functional impairment can also affect upper extremities, evidence-based results are therefore required. Only two studies shed light on exercise therapy with regard to drug-induced dysfunctions of the upper extremity [18, 19]. Moreover, only one study to date has demonstrated that neuromuscular training can reduce the incidence of therapy-induced peripheral neuropathy by 50–70% [20].

The aim of the present study is to investigate whether a training intervention has a preventive effect on symptoms of PNP in upper extremities. The focus is on the feasibility of such supportive exercise therapy as proof-of-principle in the setting of impending neurotoxic therapy in oncology patients.

Methods

Subjects

This randomized, controlled pilot study was the preliminary research for a monocenter prospective trial, comparing a 12-week exercise intervention with an active group. The trial was registered in the German Clinical Trials Register on 10/15/2020 (DRKS-ID: DRKS00023287) and was not externally funded. The Ethics Commission of the Medical Faculty at the University of Cologne (reference number 17–165) approved the study.

The study was conducted at the University Hospital of Cologne in the Center for Integrated Oncology (CIO). Patients' inclusion criteria were as follows:

1. Cancer diagnosis,
2. Age 18 and above,
3. Scheduled to receive first-time neurotoxic chemo- or immunotherapy,
4. Informed consent,
5. Written clearance from treating physician.

Patients were included a maximum of four weeks after the first administration of neurotoxic anti-cancer therapy. Neurotoxic potential is primarily associated with taxanes, platinum compounds, vinca alkaloids, epothilones, bortezomib, and immune checkpoint inhibitors such as nivolumab and pembrolizumab. Participants were assessed for eligibility between September 2020 and March 2023. Pre-existing polyneuropathy due to diabetes or alcohol abuse was an exclusion criterion without a neurological examination. Furthermore, the presence of a disease that precludes participation in a sports intervention or the presence of contraindications to vibration training were exclusion criteria, namely, osteolysis, osteosynthesis, bone metastases at risk of fracture, acute thrombosis, cervical disc prostheses, or total joint arthroplasty.

Patients who met inclusion criteria and agreed to participate in the study were randomly assigned to one of two groups using a computer-generated randomization schedule; participants were blinded to group allocation: PNP-exercise intervention (PNPEX) and moderate resistance exercise intervention (MREX) (Fig. 1).

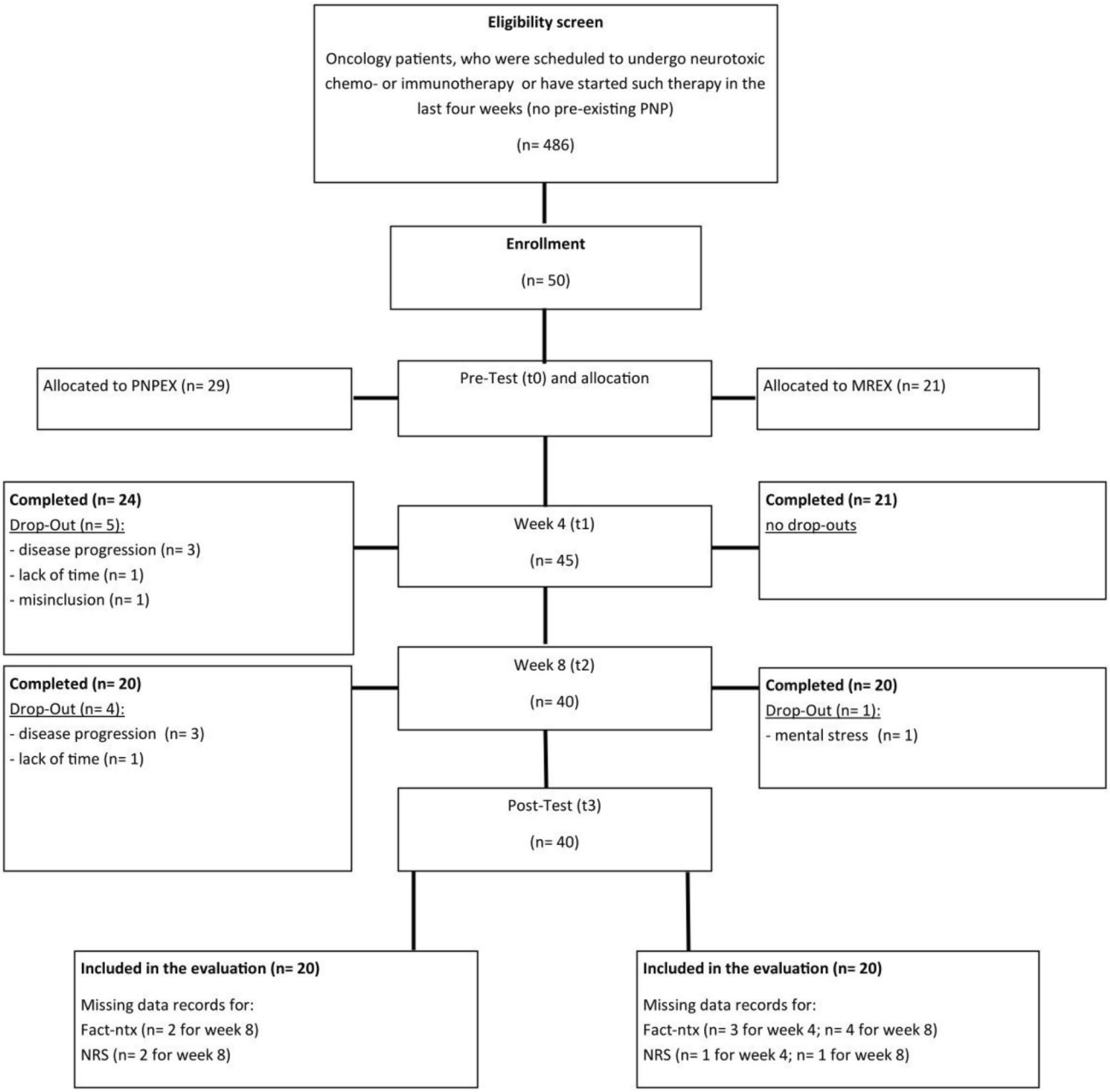


Fig. 1 Flowchart VISCIPH A

Exercise intervention

Both groups underwent standardized exercise therapy twice a week for a maximum of 60 min per session. The intervention period lasted 12 weeks and was supervised by qualified therapists and carried out on the exercise area of the oncological training therapy (OTT). The intervention began with a 10-min warm-up program on cycle ergometer or elliptical trainer. The load was set to RPE 5–6 (moderate intensity), followed by 30–45 min of group-specific training. If participants have not completed at least 50% of the intervention's total scope, this exercise session will not be deemed complete.

Patients in PNPEX received a combined sensorimotor and vibration training for upper extremities. A Galileo Fit side-alternating vibration plate (type no. 8N057410) was used for the vibration training. Based on previous study protocols, the vibration training started at 18 Hz and lasted 30 s [21]. After each training session, the frequency was increased by 1 up to 36 Hz. The recovery time should always last at least as long as the exercise time and was used to integrate the sensorimotor training. Different exercise variations were summarized in advance and categorized according to difficulty. By using resistance and a balance board, exercises could be made even more difficult and coordination could be trained simultaneously. The sensorimotor training between the sets of vibration training was carried out with everyday objects. The supplementary files contain a comprehensive description of the intervention.

The MREX group performed moderate training on six different strength training machines. Perceived exertion was assessed using the RPE scale and was intended to be between 5 and 6. Two sets of 20 repetitions were performed at 50–60% of 1RM with a 60-s rest between sets, using the following machines: total abdominal, low row, chest press, lower back, leg curl, and leg press. Finally, both groups completed a 10-min endurance session on the above machines at RPE 5–6, indicating moderate intensity.

Measurements

Objective diagnostics were carried out before and after the 12-week training intervention in order to compare the effects of the two protocols. In addition to the pre- and post-tests, the patients completed paper-based questionnaires on-site at weeks 4 and 8 (T0–T3) to reassess subjective symptoms of PNP.

Primary goals

The main objective of this pilot study was to determine the feasibility of using exercise to support the treatment of drug-induced polyneuropathy of the upper extremities. This included assessing serious adverse events (SAEs), dropout rates, the implementation of the test battery, and achievable training volumes.

Secondary goals

Another objective was to reduce the incidence of PNP after completion of the intervention, as determined by objective and patient-reported outcomes. The following assessments were used to determine the incidence and severity of PNP:

1. Peripheral depth sensitivity was assessed with a Rydel-Seiffer tuning fork (128 Hz) on a graded scale from 0 (no sensitivity) to 8 (highest sensitivity) [22]. The measurement was taken on both extremities at the following measuring points: ulnar styloid process, I, III, and V carpometacarpal joint).
2. Health-related QoL was measured using the EORTC-QLQ-C30 questionnaire [23]. Cronbach's α lies between 0.72 and 0.95, whereby there are no universal cut-off values.
3. Subjective report of neuropathic symptoms in the upper extremity: evaluated with a visual analog scale (VAS), 0 (not at all) to 10 (very strong). VAS is considered valid and reliable for pain assessment, with high sensitivity to change [24].
4. Patient report PNP-related symptoms using the FACT/GOG-Ntx questionnaire [25]. Cronbach's α ranges from 0.82 to 0.89, and the clinically significant difference (MCID) ranges from 1.38 to 3.68 points. The questionnaire contains two specific questions about symptoms in the hands, which are examined:
5. Ntx1: "Do you experience numbness or tingling in your fingers or hands?"
6. Ntx3: "I have discomfort in my fingers or hands."

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics version 26 (IBM Corp.). Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test and by visually inspecting *Q*–*Q* plots. Parametric or nonparametric tests were applied depending on the distribution. Descriptive statistics were calculated for all variables. Pre/post-comparisons and group effects were analyzed using mixed-design ANOVAs with repeated measures. The development of PNP, independent of group allocation, was also examined using a multifactorial repeated-measures ANOVA. A significance level of $p < 0.05$ was applied.

Missing data were evaluated and handled based on their extent and pattern. Multiple imputation was performed if the missing data were at random; otherwise, complete-case analysis was used. Figure 1 supplies details.

Results

Study population and characteristics

Fifty cancer patients agreed to participate in this study and underwent randomization, as well as baseline assessment. One participant was excluded from the analysis due to an incorrect inclusion due to underlying disease by the study management and did not commence the exercise intervention; another nine participants dropped out (Fig. 1).

Overall, 40 participants completed the intervention and were evaluated (Table 1). There was a maximum of 6 months between the initial cancer diagnosis and the start of the intervention. Thirty-one of 40 participants were treated with chemotherapy. A total of 24 participants (60%) received neurotoxic therapy that included either taxanes, platinum derivatives, or a combination of both (for details, see Table 1).

The inferential statistics showed no significant group differences regarding the parameters of gender distribution, age, training adherence, and BMI (Table 2).

Primary goals

The primary aim was to determine the feasibility of a 12-week preventive exercise approach for the upper limb. A total of 486 patients were screened for eligibility and 130 were invited to participate. Fifty cancer patients participated in the VISCIPH A trial before starting their medical therapy. Of the 50 participants, 20% ($n = 10$) had to discontinue participation (Fig. 1). Out of 960 planned exercise sessions, 874 (91.0%) were completed (Fig. 1). The exercise compliance within the group is as follows: MREX = 93.2%; PNPEX = 89.1%. The differentiated assessment was completed 862 times, corresponding to a total of 97.4%.

A total of 22 questionnaires were found to be missing over the 12-week period due to non-participation in the exercise session.

In the investigation of the pre- and post-therapy measurements, the extensive test battery showed a participation rate of over 99%. Only one hand-grip-strength measurement could not be performed by a single patient due to the underlying disease. Neither during the intervention nor during the tests serious adverse events were reported within the VISCIPH A study.

Secondary goals

Intragroup comparison: EORTC-C30, NR-scale pain, depth sensitivity

The numeric rating scale showed a mean increase in pain symptoms of 0.95 across both groups over the course of the intervention (PNPEX and MREX), with no significant difference between the two groups ($p = 0.059$; 95% CI 0.93–0.95).

Pain, physical functioning, and global health status (GHS) were also evaluated using the EORTC-QLQ-C30 questionnaire. Pain symptom burden decreased in the MREX group (mean change = −11.67), while it increased in the PNPEX group (mean change = +7.66); however, neither change reached statistical significance. However, both groups demonstrated a statistically significant improvement in global health at T3 ($p = 0.001$). Physical functioning declined slightly in the MREX group (by 2 points), while it remained stable in the PNPEX group (+0.67).

Regarding objective sensory testing, the MREX group exhibited significant deterioration in pressure sensitivity at two anatomical sites: the first and third carpometacarpal joints (mean change = −0.6 and −0.45 respectively, 95% CI 0.41, $p = 0.010$ and $p = 0.046$ respectively). No significant changes were observed in the PNPEX group (Fig. 2).

Of the 16 secondary endpoints assessed, only four reached statistical significance. Both groups showed clear improvements in global health, while deterioration in sensory function was limited to the MREX group. Overall, overlapping confidence intervals suggest minor trends without one intervention being clearly superior to the other (Fig. 2). A detailed summary of all outcomes, including pre-post comparisons of PROMs and performance-based measures per group, is presented in Supplementary.

FACT/GOG-Ntx items [1 and 3]

At baseline (T0), all participants reported a score of 4 on item 1 ("numbness or tingling in the hands"), indicating an absence of symptoms. After 4 weeks, almost half of the participants still showed no signs of sensory polyneuropathy. The mean scores at T1 were 3.23 (PNPEX) and 3.01 (MREX). By T2, the distribution had shifted further toward lower values, with 28.8% of participants reporting scores of 1 or 2. The mean scores decreased to 2.79 (PNPEX) and 2.91 (MREX). However, by week 12, 75% of participants reported scores in the range of 3 or 4, suggesting a low increasing symptom burden (Fig. 3). A pre-post analysis revealed a statistically significant deterioration in both groups (PNPEX: $p < 0.01$; MREX: $p < 0.01$). There was no significant time-by-group interaction ($F(3, 87) = 0.40$, $p = 0.75$).

Item 3 ("discomfort in the hands") followed a similar trend. In the MREX group, symptom scores decreased by approximately 25% at T1, remained stable, and then increased to 3.29 at T3. PNPEX participants reported a mean score of 2.93 at T1 and T2, followed by a further increase at T3. Both groups showed a statistically significant worsening

Table 1 Baseline demographics

Patients(n=40)							
Gender	PNPEX(n=20)			MREX(n=20)			
Female	15 (75%)			12 (60%)			
Male	5 (25%)			8 (40%)			
	M ± SD	Min	Max	M ± SD	Min	Max	p-value
Anthropometric data							
Age (year)	50.5 ± 13	25	80	50.7 ± 14	23	74	0.991
BMI (kg/m^2)	24.3 ± 3.3	18	32	24.7 ± 5.3	18	39	0.762
Disease characteristics							
Cancer sites							
Breast	9 (45%)			6 (30%)			
Multiple myeloma	1 (5%)			1 (5%)			
Pancreas	1 (5%)			0 (0%)			
Hodgkin's lymphoma	3 (15%)			2 (10%)			
Lung	0 (0%)			1 (5%)			
Prostate	0 (0%)			1 (5%)			
Gastrointestinal	2 (10%)			5 (25%)			
Gynecological	2 (10%)			1 (5%)			
Urological	1 (5%)			0 (0%)			
Cutaneous malignancies	0 (0%)			2 (10%)			
Soft tissue sarcomas	1 (5%)			1 (5%)			
Chemotherapy							
Only taxanes	7 (35%)			7 (35%)			
Only platinums	3 (15%)			3 (15%)			
Only vinca alkaloids	4 (20%)			3 (15%)			
Taxanes and platinums	2 (10%)			2 (10%)			
*Inhibitors**	2 (10%)			2 (10%)			
*Immunochemotherapy***	2 (10%)			3 (15%)			

*Carfilzomib, bortezomib, thalidomid, nivolumab, trastuzumab

**Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab; carboplatin + paclitaxel + bevacizumab; platinums and pembrolizumab

Table 2 Inferential statistics of the group sample

Dependent variable	df	*F*	*p-value*
Gender	38	3.709	0.324
Age	38	0.176	0.991
BMI	38	0.855	0.762
Group assignment	38	2.507	0.123

over time (PNPEX: $p < 0.01$; MREX: $p = 0.03$). Again, no significant interaction between time and group was observed ($F(1.92, 53.72) = 2.50$, $p = 0.09$).

Throughout the entire intervention period, 18 participants remained free of hand discomfort and 13 showed no symptoms of numbness or tingling (Fig. 3).

Discussion

VISCIPH-A investigated the preventive effect of PNPEX in patients starting neurotoxic cancer therapy. Literature shows that supervised exercise can preserve depth sensitivity and minimize limitations of PNP [20]. In our study, the trainability of cancer patients—understood as their capacity to engage with and respond to structured exercise programs during therapy—and the feasibility of combined sensorimotor and vibration training for upper extremities can be confirmed. It was shown that an exercise program is possible during neurotoxic therapy and that the range of symptoms remains low. The drop-out rate is similar to comparable intervention protocols involving patients with breast or gynecological cancer undergoing neurotoxic treatment [19, 26].

Moderate strength training leads to no changes in the individual's prevalent polyneuropathy [11, 27]. When strength training with resistance bands and gait training on different surfaces is performed, one study in colorectal cancer patients shows positive effects on PNP symptoms, which are probably due to sensorimotor components of these training methods [18]. The present study design was chosen with regard to the selection of an active control group (MREX), as previous studies could not prove the effectiveness of strength training on existing PNP [11].

The effect of exercise on upper limb sensory function is represented by the prevention of deterioration of vibratory sensation. While the vibration sensation of the MREX group decreased significantly, that of PNPEX remained constant. There is evidence that an exercise-induced increase in blood flow increases the overall metabolic rate, which is associated with higher levels of neurotrophic factors that can influence sensory function. In addition, vibration training directly affects the nervous system by inhibiting spinal reflex excitability [28]. The present results support this indication and it can be assumed that targeted training similar to PNPEX may have a preventive effect. For the MREX group, literature was consulted to discover how sporting activities influence polyneuropathies. Kneis and colleagues (2019) were able to show a deterioration of - 16.9% [19] in the control group with regard to depth sensitivity. Accordingly, our data show a significant reduction in depth sensitivity at the first and third carpometacarpal joint. In comparison to previously reported inactive groups, it can be assumed that moderate strength training attenuates symptoms. Overall, exercise seems to be superior to inactivity in regard to maintaining depth sensitivity.

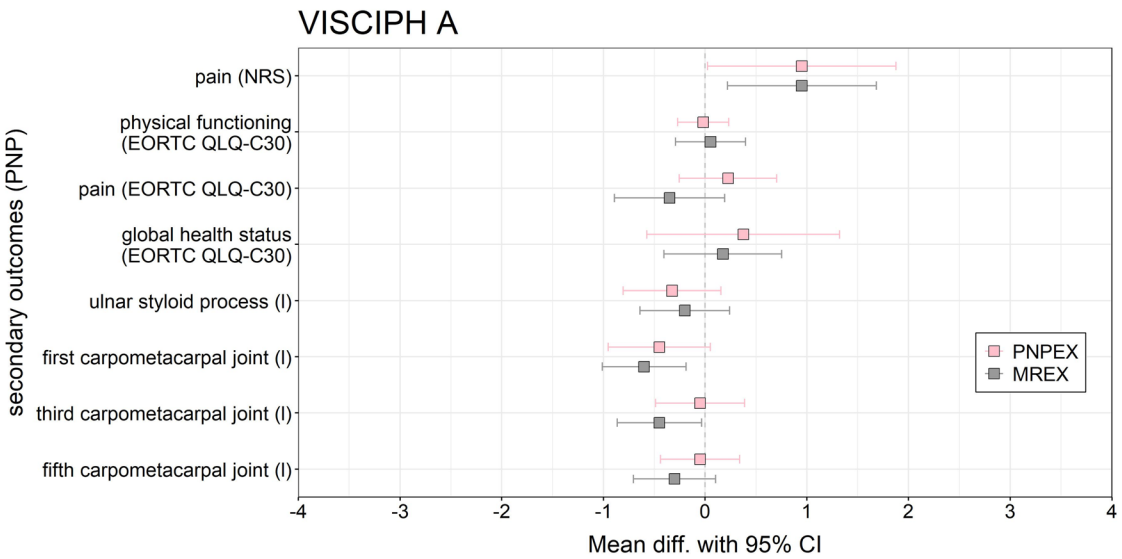


Fig. 2 Forest plot of the effects of PNPEX vs. MREX on secondary outcomes on PNP for VISCIPH A. Data are reported as mean difference (pre-post-comparison) (95% confidence limits)

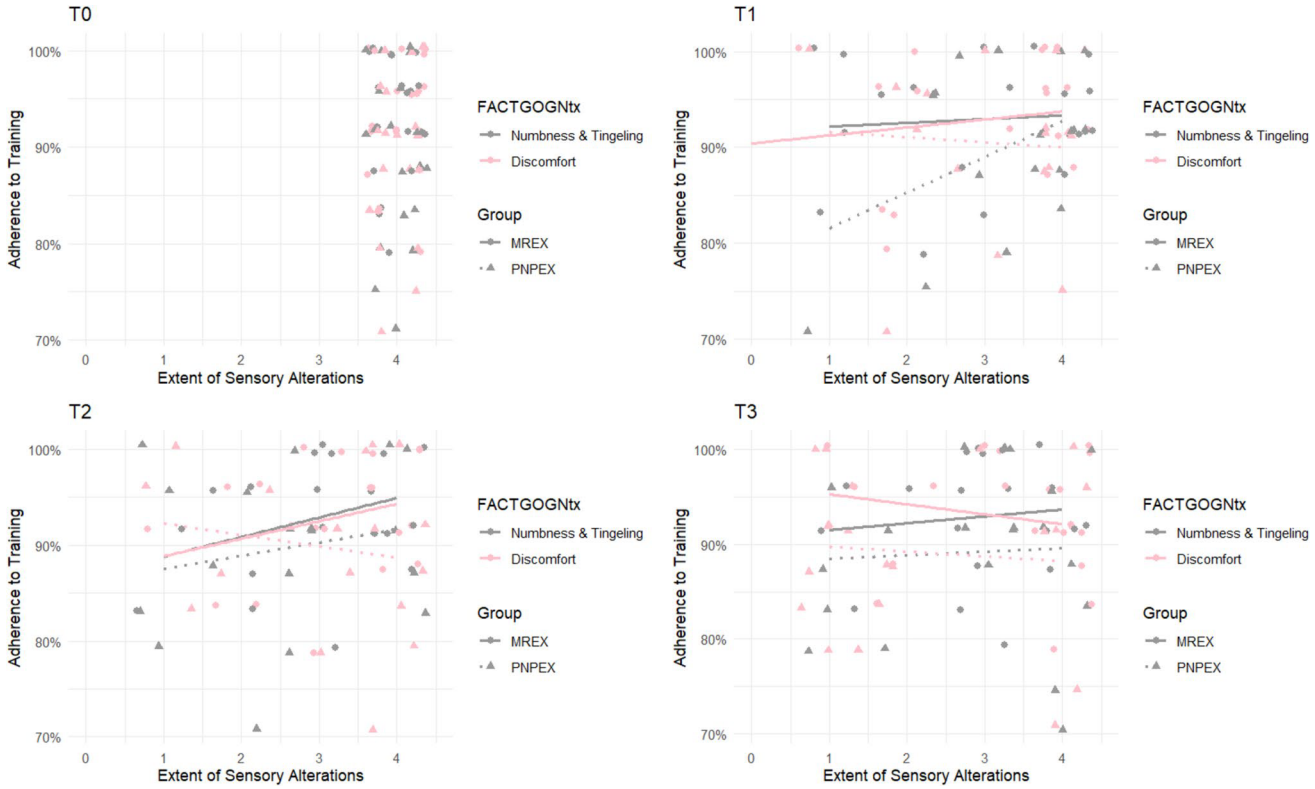


Fig. 3 Correlation between items 1 and 3 of the FACT/GOG-Ntx and training adherence. The graph shows how numbness or tingling in the hands (item 1, grey) and discomfort in the hands (item 3, pink) developed over time for all participants (n = 40). Group affiliation is indicated by symbols: circles for MREX and triangles for PNPEX. The x-axis shows the 5-point Likert scale (0 = not at all to 4 = very much), with higher values indicating a better quality of life

Looking at the results of the EORTC-QLQ-C30 while taking clinical relevance of the change (differences of ≥ 7 points) into account [29], the VISCIPH A study can show that there is a clinically relevant change despite the cancer therapy. PNPEX maintained stable physical function scores over 12 weeks and showed a significant improvement in GHS ($p = 0.001$). MREX showed a clinically relevant change in the pain level in pre-post comparison (T0: M = 40; T3: M = 28.3).

Pain intensity for both groups is rather low, whereas high mean values result from individual extreme cases. Evaluating the VISCIPH A study, 30% of PNPEX showed a minimum pain symptom value of 1. Pain symptoms remained stable in both groups over the course of time, therefore did not increase despite the neurotoxic therapy. In a comparable study by Hammond [27], 49% of the inactive group had an increased value of at least 1 on the NR scale after 8 weeks. In both intervention groups, there was a significant increase in pain symptoms from T0 to T1. Such an above average development of pain is also described by Loprinzi [30]. The pain intensity observed in the first cycle did not correlate with subsequent cycles. Courneya points out that the upregulation of neurotrophic factors is not only related to nerve regeneration, but could also be involved in neuropathic pain [31]. The pain syndrome could serve as an indicator of need for prophylactic treatment. This could prevent the development of taxane-induced neuropathy or at least minimize the associated symptoms. The MREX group performed better, with pain scores of less than 1. A correlation between group membership and pain development over time could not be confirmed. To be able to define whether vibration training has had a positive influence on the course of pain intensity [15], a longer observation period should be implemented in the future.

Over time, there is a significant increase in symptom burden both in the total score of the FACT/GOG-Ntx. Clinically significant changes in FACT/GOG-Ntx are not shown in the literature [32]. A previous study found that cancer patients (ovarian cancer) with known CIPN had a 10% lower FACT/GOG-Ntx score than patients who had not received chemotherapy [33]. Ajewole described clinically relevant change in PNP of - 10% [34]. In the total score of the questionnaire, 17 out of 40 of our patients exceeded this threshold. A total of 42.5% of the subjects exhibited PNP symptoms, 25% less than in the study by Ajewole et al. In 67% of adults with new-onset CIPN, clinically relevant CIPN was detected within 12 weeks of starting neurotoxic chemotherapy [34]. On average, the ratio of 91% of training sessions completed

is impressive, considering that all patients were undergoing chemotherapy or immunotherapy during the intervention. The group of Bland, among others, shows a participant's attendance of 78 ± 23% during taxane-induced chemotherapy [35]. The compliance of our intervention groups can be rated as high and shows the feasibility of the intervention. Available data suggests that the supportive therapy enables almost 1/3 of patients to complete the treatment without sensory deficits and as many as 45% to develop no pain symptoms at all. Regardless of group affiliation, both training methods have a positive influence on subjective and objective symptoms of polyneuropathy. Oncological patients can benefit from the supportive use of physical activity with regard to their polyneuropathy.

The concept of the pilot study confirms the idea of prevention after the initial onset of pain, although it can be assumed that drawing attention to PNP may actually trigger symptom awareness [36]. For this reason, the question arises as to whether it is advantageous to take preventive action against PNP pain or whether targeted training should only be started when cancer patients express symptoms. In either case, it might be worth considering general strength and endurance training in order to maintain QoL and general physical performance. The assumption that both training methods have a preventive influence on symptoms in cancer patients undergoing neurotoxic chemotherapy or immunotherapy seems likely. A recent meta-analysis supports the use of combined exercise interventions to improve quality of life and physical function in patients with CIPN, despite limited effects on sensory symptoms [37]. Potential mechanisms leading to the benefit of exercise intervention for PNP symptoms include possible anti-inflammatory effects and effects on the central nervous system [38, 39]. Streckmann showed that PNP did not improve with sensorimotor training alone, whereas a combination of muscle strengthening, balance exercises, and nerve gliding exercises achieved significant effects [10]. These results suggest that the type of exercise intervention may play a critical role, as the neuromuscular system adapts specifically and progressively to the initial training volume and intensity applied [40]. The results of the present study support this assumption. As shown in the literature, both exercise modalities show positive outcomes compared to inactive group, and both are effective in controlling the symptoms of PNP. The results suggest that exercise interventions are beneficial for cancer patients by reducing upper extremity PNP. According to the consensus-based recommendation of the German S3 guideline "Supportive therapy for oncology patients," movement therapy should be used to improve functionality in manifest PNP [41]. In terms of future standards for supportive measures, a combination of these exercise protocols (including muscle strengthening, balance exercises, and vibration training) should be considered.

Limitations

In order to advance future research to reduce drug-induced polyneuropathy, the limitations of this pilot study must be listed. Although significant differences could be generated in some cases despite the small sample size, a larger sample size and an inactive patient collective would be helpful.

The fact that there was no separate subdivision according to cancer type should not be ignored. Consequently, the participants were in different treatment courses and received different medication. Polyneuropathies may have developed differently depending on the neurotoxic agent and thus had an influence on the PNP or pain symptoms. In order to be able to provide a detailed statement on the effectiveness of the two training models, a subdivision of the medical therapy, or rather a differentiation according to the active substances that the therapy contains, should be carried out in the future.

Conclusion

Exercise therapy, as a simple and feasible non-pharmacological intervention, has shown positive effects in the prevention and treatment of PNP. This study shows tendencies that both combined vibration and sensorimotor training and moderate strength training can maintain the sensory function of the hands and improve PROMs regarding the PNP-related QoL.

The exercise intervention was feasible, no adverse events were observed, and excellent compliance was achieved. This pilot study may stimulate further investigations as it provides new insights into physical exercise during neurotoxic therapy in cancer patients: The present intervention shows an improved pain level and prevention of loss of depth-sensitivity, as almost one-third of patients completed the treatment without sensory deficits. Recently, there has also been increasing evidence that more attention should be paid to non-pharmacological supportive approaches in cancer patients. At present, there is insufficient evidence to make clinical recommendations, which should be a goal of future studies.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s00520-025-09712-2.

Author contributions F.B. is the principal investigator of the study. S.S., J.K and S.H. recruited patients and conducted the intervention. S.S., A.T., F.B., T.N. and J.K. drafted the manuscript. S.S., J.K., F.B. and T.N. performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was supported by German Cancer Aid (ID 70113312). Authors S.S and F.B have received research support from German Cancer Aid.

Data availability Data are available upon reasonable request.

Declarations

Ethical approval The study was approved by the Ethics Commission of the German Sport University Cologne (reference number 43/2015) as well as the Ethics Commission of Cologne University's Faculty of Medicine (reference number 17–157) and has been registered in the German Clinical Trials Register on 10/15/2020 (DRKS-ID: DRKS00023287).

Statement of consent During the course of the study, personal data, treatment data, and information about the disease from all participants, who provided written consent, were collected. This data, specifically diagnostic findings, is bound to professional discretion as well as data protection rules. A legal basis for working with the collected data comes from within the General Data Protection Regulations (GDPR), the Declaration of Helsinki, and the Good Clinical Practice Guidelines. Participation in this study is voluntary and refusing to participate did not have any disadvantages for the patient.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J et al (2020) Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. J Clin Oncol 38:3325–3348
2. Christensen JF, Simonsen C, Hojman P (2018) Exercise training in cancer control and treatment. Compr Physiol 9:165–205
3. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM et al (2019) Exercise is medicine in oncology: engaging clinicians to help patients move through cancer. CA Cancer J Clin 69:468–484
4. Staff NP, Grisold A, Grisold W et al (2017) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. Ann Neurol 81:772–781
5. Areti A, Yerra VG, Naidu V et al (2014) Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. Redox Biol 2:289–295
6. Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, Oggioni N, De Negri O, Tredici G (1997) Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. Neurotoxicology 18(1):137–145
7. Tao Z, Chen Z, Zeng X et al (2024) An emerging aspect of cancer neuroscience: a literature review on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Cancer Lett 611:217433
8. Kerckhove N, Collin A, Condé S et al (2017) Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. Front Pharmacol 8:86
9. Seretny M, Currie GL, Sena ES et al (2014) Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. Pain 155:2461–2470
10. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC et al (2014) Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. Sports Med 44:1289–1304
11. Streckmann F, Balke M, Cavaletti G et al (2022) Exercise and neuropathy: systematic review with meta-analysis. Sports Med 52:1043–1065
12. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A et al (2020) Non-pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. Adv Ther 37:4096–4106
13. Papadopoulou M, Stamou M, Bakalidou D et al (2023) Non-pharmacological interventions on pain and quality of life in chemotherapy induced polyneuropathy: systematic review and meta-analysis. In Vivo 37:47–56
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Mammakarzinom – Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Brustkrebs, Langversion 4.4, AWMF-Registernummer 032/045OL (2023) Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/
15. Streckmann F, Lehmann HC, Balke M et al (2019) Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy-a randomized controlled pilot trial. Support Care Cancer 27:2471–2478
16. Fateh HR, Nakhostin Ansari N, Nakhostin-Ansari A et al (2024) The effects of local calf vibration on balance, blood flow, and nerve conductivity in patients with diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. Physiother Theory Pract 40:1397–1403
17. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, Fung C, Janelsins MC, Asare M, Lin PJ, Reddy PS, Giguere J, Berenberg J, Kesler SR, Mustian KM (2018) Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. Support Care Cancer 26(4):1019–1028. https://doi.org/10.1007/s00520-017-4013-0
18. Ikio Y, Sagari A, Nakashima A et al (2022) Efficacy of combined hand exercise intervention in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized controlled trial. Support Care Cancer 30:4981–4992
19. Kneis S, Wehrle A, Ilaender A et al (2018) Results from a pilot study of handheld vibration: exercise intervention reduces upper-limb dysfunction and fatigue in breast cancer patients undergoing radiotherapy: VibBRa study. Integr Cancer Ther 17:717–727
20. Streckmann F, Elter T, Lehmann HC et al (2024) Preventive effect of neuromuscular training on chemotherapy-induced neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 184:1046–1053
21. Streckmann F, Balke M, Lehmann HC et al (2018) The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies - STOP. BMC Cancer [Internet]. 18:62. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-017-3866-4.
22. Rydel A, Seiffer W (1903) Untersuchungen über das Vibrationsgefühl oder die sog. "Knochensensibilität" (Pallästhesie). Archiv f. Psychiatrie 37:488–536
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. JNCI J Nat Cancer Inst 85:365–376
24. Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, Cella D (2003) Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic

Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 13(6):741–748. https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2003.13603.x
25. Psychometric evaluation of the functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group—neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) questionnaire for … [place unknown]: [publisher unknown]; 2003.
26. Vollmers PL, Mundhenke C, Maass N et al (2018) Evaluation of the effects of sensorimotor exercise on physical and psychological parameters in breast cancer patients undergoing neurotoxic chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol 144:1785–1792
27. Andersen Hammond E, Pitz M, Steinfeld K et al (2020) An exploratory randomized trial of physical therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Neurorehabil Neural Repair 34:235–246
28. Cooper MA, Kluding PM, Wright DE (2016) Emerging relationships between exercise, sensory nerves, and neuropathic pain. Front Neurosci 10:372
29. Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG et al (2023) Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: a synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. Eur J Cancer 188:171–182
30. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR et al (2011) Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. J Clin Oncol 29:1472–1478
31. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR et al (2014) Subgroup effects in a randomised trial of different types and doses of exercise during breast cancer chemotherapy. Br J Cancer 111:1718–1725
32. Spigel DR, Patel JD, Reynolds CH et al (2015) Quality of life analyses from the randomized, open-label, phase III PointBreak study of pemetrexed-carboplatin-bevacizumab followed by maintenance pemetrexed-bevacizumab versus paclitaxel-carboplatin-bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol [Internet]. 10:353–359. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/s155608641532339x.
33. Calhoun EA, Welshman EE, Chang C-H et al (2003) Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 13:741–748. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675309/.
34. Ajewole VB, Cox JE, Swan JT et al (2020) Incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy within 12 weeks of starting neurotoxic chemotherapy for multiple myeloma or lymphoma: a prospective, single-center, observational study. Support Care Cancer [Internet]. 28:1901–1912. Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/https://doi.org/10.1007/s00520-019-05006-6&casa_token=knphs-rhnysaaaaa:ab_aknn9urt86b16bd33jihyq5qk_xo8hossx0x7dvtjuwwthhjifdy12xlbkf-_b9cuo-gnd5g61q.
35. Bland KA, Kirkham AA, Bovard J et al (2019) Effect of exercise on taxane chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women with breast cancer: a randomized controlled trial. Clin Breast Cancer 19:411–422
36. Alberti P, Steer CB (2021) Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current clinical data and future directions. In Diagnosis, Management and Emerging Strategies for Chemotherapy-Induced Neuropathy: A MASCC Book. Cham: Springer International Publishing, pp 125–136
37. Guo S, Han W, Wang P et al (2023) Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv 17:318–331
38. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS et al (2019) Response to Crevenna and Ashbury, Vallance and Bolam, and Crevenna and Keilani regarding the effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Support Care Cancer 27:7–8
39. Omran M, Belcher EK, Mohile NA et al (2021) Review of the role of the brain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Front Mol Biosci 8:693133
40. Lin W-L, Wang R-H, Chou F-H et al The effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [Internet] [cited 2024 May 19]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-021-06082-3.
41. Jahn F, Leithold C, Weiss S et al Update der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ [Internet] [cited 2024 May 19]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12312-022-01148-7#additional-information.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplements

	PNPEX- Group					**MREX – Group**				
	Baseline		Post-Testung			Baseline		Post-Testung		
	Mean	SD	Mean	SD	*p*-Value	Mean	SD	Mean	SD	*p*-Value
PERFORMANCE										
20-Cent-Test										
Right hand	24.14	7.91	23.13	5.07	0.643	22.85	6.77	22.78	5.23	0.948
Left hand	24.72	5.57	24.83	6.67	0.950	23.14	5.02	24.41	5.95	0.319
Depth sensitivity										
ulnar styloid process										
right	6.80	0.70	6.80	0.83	1.000	6.80	0.77	6.80	0.83	1.000
left	6.90	0.91	6.45	0.89	0.095	6.90	0.72	6.70	0.80	0.385
I carpometacarpal joint										
right	7.10	0.91	7.05	0.76	0.825	7.20	0.77	7.10	0.85	0.694
left	7.25	0.72	6.80	1.06	0.095	7.30	0.57	6.70	0.87	**0.010***
III carpometacarpal joint										
right	7.15	0.67	6.95	0.76	0.385	6.95	0.76	6.90	0.91	0.834
left	7.15	0.67	7.10	0.79	0.825	7.25	0.72	6.80	0.77	**0.046***
V carpometacarpal joint										
right	7.20	0.62	6.85	0.75	0.090	7.05	0.61	7.00	0.65	0.772
left	7.25	0.64	7.20	0.83	0.804	7.25	0.64	7.00	0.65	0.163
Handgrip strength										
Right hand	37.75	9.05	36.46	8.10	0.105	33.47	10.12	34.18	6.82	0.725
Left hand	36.07	9.91	34.69	9.66	0.172	32.77	7.53	31.59	6.51	0.417
PROs										
Fact-GOG-ntx Score	39.75	3.82	34.05	7.61	**0.005***	38.89	4.27	36.62	5.16	0.094
BPI										
Pain Impairment	13.05	14.58	10.50	16.58	0.471	14.45	17.20	9.15	9.78	0.146
Pain Intensity	5.41	5.01	6.53	8.08	0.476	7.68	9.83	5.05	4.84	0.260
NR-Scale										
Pain	0.00	0.00	0.95	2.11	0.059	0.00	0.00	0.95	1.67	0.059
Numbness and Tingling	0.00	0.00	1.95	2.19	**0.001****	0.00	0.00	1.90	1.80	**0.001****
EORTC- C30 QoL										
Physical Functioning	80.0	19.7	80.7	17.9	1.000	79.08	22.5	77.3	19.5	0.983
Pain	24.2	21.3	31.7	39.3	0.480	40.0	40.6	28.3	28.6	0.174
Global Health State	50.0	26.2	56.3	21.9	**0.001****	51.7	17.4	54.6	19.6	**0.001****

PNPEX – Intervention Protocol

The intervention combines local vibration training with moderate aerobic and sensorimotor exercises. Each training session follows a standardized structure:

- Warm-up (10 min): ergometer or elliptical (corresponding to Borg scale 12-15)
- Vibration training (8 min): hands placed on a vibration plate in a kneeling position
- Sensorimotor training (15 min): functional balance and coordination exercises
- Cool-down (10 min): low-intensity ergometer or elliptical

Instructions: vibration plate

- Starting position: kneeling on a soft pad; hands placed flat on the vibration platform
- Hand placement: middle finger pointing at markings “1” through “4” in sequential order
- Weight Distribution: body shifted backward; arms relaxed, no active support through the hands





Protocol: vibration plate

Session	Frequency (Hz)	Hand Positions	Duration per Position	Pause between Positions
1	18	1–4	30 sec	60 sec
2	19	1–4	30 sec	60 sec
3	20*	1–4	30 sec	60 sec

*Progression: increase in frequency by 1 Hz per session up to a maximum of 36 Hz.

Subjective exertion was be monitored using the Borg scale (target 12–15). Adaptations were made in cases of overexertion, pain, or motor control issues.

Protocol: sensorimotor training

- Exercises per session: 3–4
- Repetitions: 3 sets
- Duration per set: 20 seconds
- Rest intervals: 20–40 s between sets; 1–2 min between exercises

Category	Exercise / Description	Material / Device	Variation / Progression
Fine Motor Skills	Rolling a towel, finger walking (thumb, index, middle fingers, etc.)	Towel	—
	Pinching clothespins with thumb–index / thumb–middle finger	Clothespins	10 repetitions
	Picking up cards one by one / pushing them from the hand	Playing Cards	—
	Pinching, rolling, shifting, passing cork between fingers	Cork	Individually or in series
	Collecting and stacking coins, rotating around vertical/horizontal axis	Coins	By size / axis / finger pairing
	Lacing and tying a shoe	Shoe + shoelace	—
Grip & Coordination	Lat pull down, biceps curl, butterfly, triceps pulldown, chest press	Resistance bands / loops	Single-arm / standing variations
	Finger trainer, squeeze ball, grip ring, resistance chain, finger extensor band	Various hand trainers	Static holds or repeated actions
Coordination / Throwing	Juggling, ring toss, target throwing, hand–eye coordination	Beanbags, rings, tennis balls	With movement or dual-task activities

Balance / Stability	Tandem / semi-tandem / single-leg stance	Mat, Airex, balance beam	With eyes closed / additional motor or cognitive tasks
	Weight shifting (forward–backward / lateral / circular)	Airex pad, Aero-Step	Add ball or visual-motor task
	Star-shaped toe taps, guiding ball with foot	Spiky ball (sensory ball)	In circles / toward a target
	Step-up (forward or lateral), maintain stance	Airex + Stepper	Single-leg, eyes closed
Quadruped Stability	Lifting arms / legs / diagonal combination in four-point position	Airex pad	Add theraband / slower tempo
Thera-/Pezziball	Sitting with eyes closed, lateral raises, trunk rotation, butterfly, rowing	Pezziball + theraband	Combine with weights
Unstable Surfaces	Balance board or beam tasks with ball/bag or resistance band		

VISCIPH B

Siebert S, Kersten J, Man S, Heinz S, Leuchte K, Baumann FT, Sonntag T. Supportive care: Comparing exercise interventions for upper extremity polyneuropathy induced by chemo- or immunotherapy- VISCIPH B. Support Care Cancer. 2026;34(4):345. doi:10.1007/s00520-026-10459-7

Reproduced with permission from Springer Nature.

Supportive Care in Cancer (2026) 34:345
https://doi.org/10.1007/s00520-026-10459-7

RESEARCH

Supportive care: Comparing exercise interventions for upper extremity polyneuropathy induced by chemo- or immunotherapy — VISCIPH B

Stefanie Siebert[1,2] · Jane Kersten[1] · Sarah Man[1] · Sarina Heinz[1] · Katharina Leuchte[3,1] · Freerk T. Baumann[1] · Timo Sonntag[1]

Received: 15 November 2025 / Accepted: 11 February 2026
© The Author(s) 2026

Abstract

Background Chemotherapy and immunotherapy-induced peripheral neuropathy affects up to 68% of cancer patients and may persist long after treatment, substantially impairing daily functioning and quality of life. While exercise therapy has demonstrated benefits in lower-limb polyneuropathy (PNP), evidence for upper-extremity symptoms remains scarce. The VISCIPH B pilot study investigated the effect of two supervised exercise interventions for PNP of the upper extremities using exploratory analyses of symptom response.

Methods In this single-center randomized controlled pilot trial (DRKS00023287), 61 cancer patients with symptomatic upper-extremity PNP were randomized (1:1) to either (a) combined sensorimotor plus vibration exercise (PNPEX) or (b) moderate resistance exercise (MREX). Both interventions were carried out supervised twice weekly over 12 weeks. Feasibility outcomes included adherence, retention, assessment completeness, and safety of the exercise interventions. Symptom outcomes were assessed with the FACT/GOG-Ntx questionnaire, measures of pain (NRS), depth sensitivity (Rydel-Seiffer tuning fork), and quality of life (EORTC QLQ-C30).

Results Feasibility criteria showed high adherence (86%) and retention (69%) rates. A total of 42 patients (mean age 53.3 years, 36% male) completed the intervention with no reported intervention-related adverse events. In the exploratory effect analyses, 50% of PNPEX participants (10/20) were classified as responders, compared to 14% (3/21) in MREX (OR = 5.45, $p = 0.043$). FACT/GOG-Ntx scores improved significantly in PNPEX ($p = 0.017$) but not in MREX ($p = 0.46$), resulting in a significant difference between the two groups ($p = 0.05$). Patient-reported outcomes revealed significant improvements in the PNPEX group regarding numbness and tingling (NRS), depth sensitivity at four of the eight tested bone sites and global health ($p = 0.001$).

Conclusion The VISCIPH B pilot trial confirmed the feasibility, safety, and acceptance of supervised exercise for upper-extremity PNP in cancer patients. Significant improvements in patient-reported and functional outcomes indicate that combined sensorimotor and vibration exercise can meaningfully reduce PNP symptoms and should be evaluated in larger trials.

Keywords Therapy-induced peripheral neuropathy · Upper extremities · Sensorimotor exercise · Vibration intervention · Cancer treatment toxicity · Supportive care

✉ Stefanie Siebert
stefanie.siebert@uk-koeln.de

[1] Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, Cologne 50937, Germany

[2] University of Cologne, Cologne, Germany

[3] Department of Oncology, National Center for Cancer Immune Therapy (CCIT-DK), Copenhagen University Hospital Herlev, Herlev, Denmark

Introduction

Polyneuropathy (PNP) is one of the most common and distressing side effects of modern cancer therapy, including neurotoxic chemotherapy (e.g., platinum compounds, taxanes, vinca alkaloids, proteasome inhibitors) or selected immunotherapy-related agents. It affects up to 68% of patients within the first month after treatment, with symptoms persisting in 30% of patients for 6 months or longer [1, 2]. PNP can severely impair quality of life (QoL), manual

Published online: 19 March 2026

dexterity, and physical function. Symptoms can include numbness, tingling, pain and motor impairment, and often affect the distal extremities symmetrically. Although research has primarily focused on the lower extremities, PNP in the upper limbs can also cause significant functional limitations, particularly in occupation-related tasks and activities of daily living [3–5].

Current clinical practice guidelines indicate limited pharmacological options for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). While duloxetine has shown moderate efficacy for established painful CIPN, no pharmacological treatment has demonstrated consistent benefits across the full spectrum of sensory and functional PNP symptoms, particularly non-painful manifestations [6, 7]. Exercise therapy has therefore emerged as a promising non-pharmacological strategy. Clinical studies indicate that sensorimotor, vibration, resistance-based, and aerobic exercise interventions may alleviate sensory and motor symptoms of PNP — predominantly shown in the lower extremities so far [8–10]. These modalities are assumed to enhance neuromuscular control, proprioceptive input, and pain modulation [11, 12]. Similar neurophysiological mechanisms are assumed to apply to the upper extremities, although direct evidence remains limited. Nevertheless, the most effective exercise modality remains unclear and requires further investigation to guide targeted and efficient therapeutic regimens.

Evidence on exercise-based therapy for PNP in the upper extremities remains scarce. Based on these findings, it is of great interest to evaluate the comparative efficacy of different exercise interventions as possible treatment options for PNP in cancer patients. Previous pilot studies on exercise therapy for upper extremity PNP have reported beneficial effects of sensorimotor, vibration-based, and resistance exercise on sensory function, hand grip strength, vibration sensitivity, and symptom burden, suggesting potential clinical benefits of targeted exercise interventions for this patient group [3–5, 8, 13]. However, these studies were limited by small sample sizes and substantial inter-individual variability in treatment response, with analyses largely restricted to group-level effects. As a result, it remains unclear which patients benefit most from specific exercise modalities, highlighting the need for responder-focused analyses.

It is increasingly recognized that patients respond differently to exercise interventions. Various factors have been suggested to influence individual treatment response, including baseline neuropathy severity, type and cumulative dose of neurotoxic therapy, physical activity levels, and neuromuscular capacity. A randomized clinical trial by Streckmann et al. (2024) demonstrated that neuromuscular training can substantially reduce the incidence of chemotherapy-induced neuropathy. The trial also highlighted pronounced inter-individual variability in treatment effects [13]. Distinguishing responders from non-responders is an important step towards optimizing supportive care strategies [13, 14].

The VISCIPH B study compares the effects of two supervised exercise interventions on neuropathy-related symptoms of the upper extremities in patients undergoing chemo- or immunotherapy: combined upper-extremity vibration and whole-body sensorimotor exercise (PNPEX) versus moderate full-body resistance exercise (MREX). Within this randomized pilot trial, the study primarily explores differences in neuropathy-related outcomes between the two interventions, while feasibility parameters are reported descriptively. Exploratory responder analyses were conducted to generate hypotheses for future confirmatory trials.

Methods

Design and participants

This randomized pilot trial (DRKS-ID: DRKS00023287; registered October 15, 2020) was conducted as a prospective single-center study. Approval was granted by the Ethics Committee of the Medical Faculty at the University of Cologne (reference number 17–165). The aim of the VISCIPH B trial was to compare the effects of both exercise interventions on neuropathy-related outcomes. Secondly, responder analysis. All neuropathy-related outcomes presented in this manuscript represent secondary, exploratory analyses.

The study was conducted at the Center for Integrated Oncology (CIO) at Cologne University Hospital. Between September 2020 and February 2022, adult patients (≥ 18 years) with a confirmed cancer diagnosis who were currently receiving neurotoxic systemic cancer therapy were evaluated for inclusion in the study. To be eligible for the study, participants had to exhibit clinically relevant sensory symptoms in their upper extremities at the start, such as numbness, tingling, or burning sensations. Patients were permitted to enroll if they had previously received neurotoxic therapy unless an alternative cause of polyneuropathy was present. Medical clearance by the treating physician and written informed consent of the patient were mandatory for study inclusion.

Neurotoxic agents were defined as taxanes, platinum-based compounds, vinca alkaloids, epothilones, bortezomib, and immune checkpoint inhibitors (e.g., nivolumab, pembrolizumab). To reduce confounding variables, individuals with pre-existing polyneuropathy from comorbidities such as diabetes mellitus or chronic alcohol abuse were excluded. Additional exclusion criteria were medical contraindications to physical exercise

— especially vibration exercises — including osteolysis, unstable bone metastases, recent thrombosis, cervical disc prostheses, or joint arthroplasties.

Eligible participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to one of two intervention groups using a computer-generated block randomization (patient flow in Fig. 1). The assignment was kept secret from both the participants and the research staff during the baseline examinations and was only revealed after their completion. The two intervention arms consisted of:

a) Combining upper-extremity vibration and sensorimotor exercise (PNPEX)
b) Moderate full-body resistance exercise (MREX)

Exercise intervention

Both groups participated in structured and protocolized exercise interventions twice a week for 12 weeks. Each 60-min session was supervised by a qualified sports scientist at Cologne University Hospital's Oncological Training Therapy (OTT) facility. Each session began with a 10-min, moderate-intensity warm-up using Technogym equipment (such as a bicycle ergometer, treadmill, or elliptical walker) at a Rate of Perceived Exertion (RPE) of 5–6. This was followed by 30–45 min of group-specific exercise and concluded with a 10-min cool-down at an RPE of 5–6. Participants who attended fewer than 50% of the sessions were classified as non-completers.

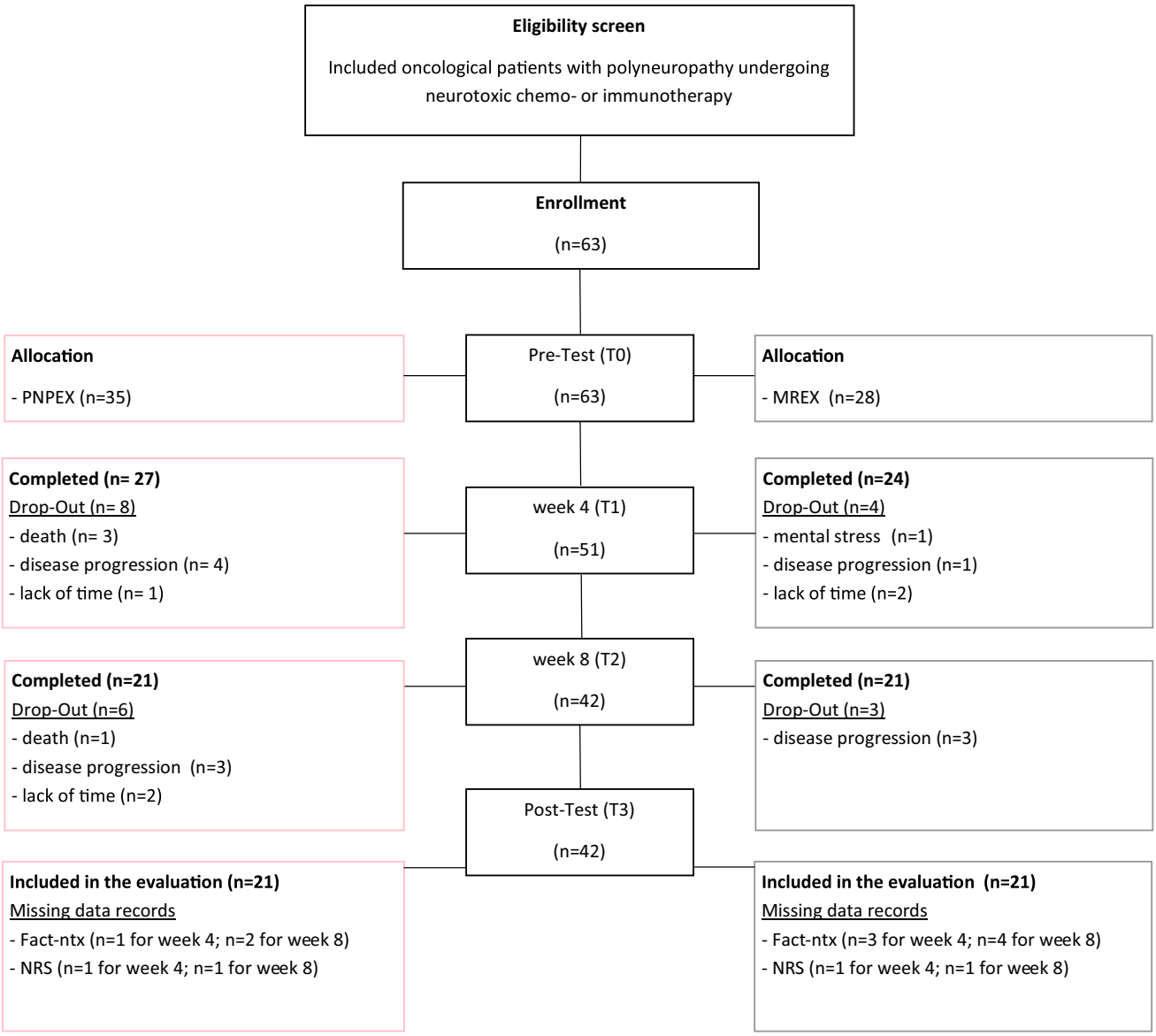


Figure 1 Flowchart VISCIPH B

Vibration and sensorimotor exercise (PNPEX)

The PNPEX group performed combined vibration (side-alternating plate, Galileo Fit, Novotec Medical) and sensorimotor exercises for the upper extremities. Each session included four vibration rounds per training unit. The vibration started at 18 Hz for 30 s, increasing by 1 Hz per exercise session up to 36 Hz. From the 19th session onward, the protocol was repeated at 18 Hz for 60 s, with rest periods equal to or longer than exercise time. A standardized posture was maintained (see supplements), and modifications were permitted if needed. Sensorimotor exercise progressed from bipedal to monopedal tasks and from static to dynamic exercises, based on a predefined catalogue. Further, Therabands® resistance bands and balance boards were used to enhance proprioception and neuromuscular challenges and achieve the target level of difficulty (RPE 5–6). The supplementary files contain a comprehensive description of the intervention.

Moderate resistance exercise (MREX)

The MREX group performed full-body moderate resistance training two sets of 20 repetitions at 50–60% 1RM (RPE 5–6) on six strength machines covering the major muscles (total abdominal, low row, chest press, lower back, leg curl, and leg press), with 60-s rest periods between sets.

Measurements

Quantitative sensory testing was carried out before and after the 12-week intervention. In addition to the baseline (T0) and post-intervention (T3) assessments, paper-based questionnaires were administered on site at weeks 4 (T1), 8 (T2), and 12 (T3) of the intervention period in order to capture subjective symptoms of peripheral neuropathy (PNP).

Responder/non-responder-analyses

The FACT/GOG-Ntx questionnaire was chosen because it is a validated, widely used instrument designed specifically to assess chemotherapy-induced PNP and its impact on the abilities of cancer patients [15, 16]. Covering sensory, motor, and functional domains, it is well-suited to identify clinically relevant changes in neuropathy-related symptoms and their impact on daily life.

To classify participants as either responders or non-responders of the intervention, the standard deviation (SD) of the change in scores from baseline (T0) to the post-intervention stage (T3) was calculated. The SD was 8.02 points. Following a distribution-based approach, this value (4.01 points) was divided by 2 and used as the minimal important difference (MID) threshold. Participants who improved by more than 4 points on the FACT/GOG-Ntx total score were classified as responders, while the others were classified as non-responders. Previous research has demonstrated the consistent applicability of the half SD threshold as an indicator of clinically meaningful change across health-related QoL measures [17].

Patient-reported outcomes (PROs)

The following assessments were additionally used to determine the incidence and severity of PNP:

- Peripheral depth sensitivity was assessed with a Rydel-Seiffer tuning fork (128 Hz) on a graded scale from 0 (no sensitivity) to 8 (highest sensitivity), representing a form of quantitative sensory testing [18]. The measurement was taken on both upper extremities at the following measuring sites: ulnar styloid process and I, III, and V carpometacarpal joint).
- Health-related quality of life was assessed using the EORTC QLQ-C30, a 30-item self-report questionnaire covering physical, emotional, cognitive, and social functioning as well as symptom scales, scored according to standard EORTC guidelines (0–100; higher scores indicate better functioning or greater symptom burden, depending on the scale) [19].
- Neuropathic pain as well as numbness and tingling in the upper extremity was assessed using an 11-point Numeric Rating Scale (NRS; 0 = no symptom, 10 = worst imaginable symptom). The NRS is a valid and reliable instrument for assessing neuropathic symptoms with high sensitivity to change [20].

Statistical analysis

All analyses were conducted using SPSS Statistics version 26 (IBM). A per-protocol analysis was performed. Given the pilot nature of the study, no formal power calculation was conducted. Responder status was defined a priori as an improvement of more than 4 points (half of the standard deviation) in the FACT/GOG-Ntx total score from baseline to post-intervention [17]. This responder classification was used for exploratory analyses only. Pre–post changes and group differences were analyzed using mixed-design ANOVAs with repeated measures. Fisher's exact test was used for responder analyses. Due to limited sample size, no confounding variables were included as covariates; potential confounders were examined descriptively. A two-sided significance level of $p < 0.05$ was applied. Missing data were evaluated and handled based on their extent and pattern. Figure 1 illustrates the study flow and missing data.

Results

Study population and characteristics

A total of 61 cancer patients undergoing active treatment were enrolled in the VISCIPH B study. Nineteen patients (31%) discontinued the intervention due to disease progression ($n=9$) and death ($n=5$, Fig. 1). Forty-two patients completed the intervention and were included in the per-protocol analyses. Twenty-seven patients (64.3%) were female, with a mean age of 53.3 years (range 41–63 years). Half of the participants presented with metastatic disease at baseline.

The most common diagnosis was breast cancer ($n=12$; 28.6%), followed by multiple myeloma ($n=6$; 14.3%) and lymphatic malignancies ($n=4$; 7.1%). Other tumor entities included pancreatic, lung, and prostate cancer (Table 1). In terms of cancer therapy, 26 patients (61.9%) received platinum-based agents or taxanes, ten patients (23.8%) underwent immunotherapy, and the remaining six patients (14.3%) received vinca alkaloids. Baseline characteristics and treatment protocols showed no significant differences between both groups.

Secondary symptom-specific outcome

The following section presents the symptom-specific outcomes of the 42 patients who completed the intervention (Fig. 2). Regarding the pain outcome (NRS), both intervention groups demonstrated a slight reduction in reported pain intensity after the 12-week intervention period. The MREX group showed a mean decrease of −0.76 (95% CI, −1.94 to 0.42; $p=0.060$) while the PNPEX group reported a

Table 1 Baseline demographics

	Patients ($n=42$)						
	PNPEX ($n=21$)			MREX ($n=21$)			
Female	14 (66.67%)			13 (61.90%)			
Male	7 (33.33%)			8 (38.10%)			
	$M \pm SD$	Min	Max	$M \pm SD$	Min	Max	p-value
Antropometric data							
Age (y)	53.29 ± 6.27	41	63	52.19 ± 6.28	40	62	0.602
BMI (kg/m^2)	26.10 ± 6.46	18.47	40.48	24.14 ± 4.80	17.08	38.27	0.271
Disease characteristics							
Cancer sites							
Breast			7 (33%)			5 (24%)	
Multiple myeloma			3 (14%)			3 (14%)	
Pancreas			2 (9%)			1 (5%)	
Lymphoma			2 (9%)			2 (9%)	
Lung			1 (5%)			0 (0%)	
Gynecological			2 (9%)			1 (5%)	
Head and neck			2 (9%)			1 (5%)	
Prostate			0 (0%)			1 (5%)	
Gastrointestinal			1 (5%)			7 (33%)	
Soft tissue sarcomas			1 (5%)			0 (0%)	
Metastatic disease							
Liver			4 (19%)			4 (19%)	
Lungs			4 (19%)			4 (19%)	
Bones			2 (10%)			2 (10%)	
Peritoneum			1 (5%)			0 (0%)	
Lymph nodes			1 (5%)			3 (14%)	
Neurotoxic therapy type							
Only taxanes			5 (24%)			5 (24%)	
Only platinums			4 (19%)			8 (38%)	
Only vinca alkaloids			4 (19%)			2 (10%)	
Taxanes and platinums			2 (10%)			2 (10%)	
Inhibitors			4 (19%)			1 (5%)	
Immunochemotherapy			2 (10%)			3 (14%)	

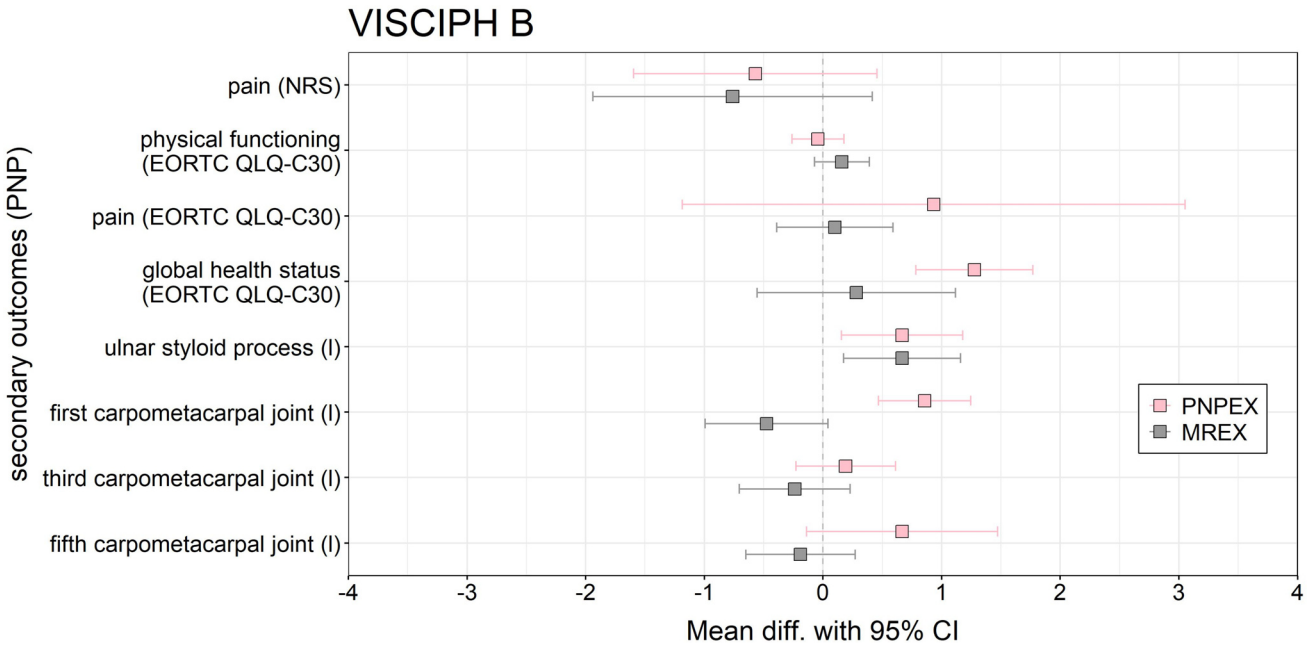


Figure 2 Forest plot of the effects of PNPEX vs. MREX on secondary outcomes on PNP for VISCIPH B. Data are reported as mean difference (pre–post-comparison) (95% CI)

mean reduction of −0.57 (95% CI, −1.59 to 0.45; $p=0.594$). Regarding EORTC physical functioning, neither intervention resulted in statistically significant changes over the intervention period. Both groups experienced an improvement in global health status, with a greater mean increase observed in the PNPEX group (+1.28; 95% CI, 0.78–1.77; $p=0.001$) than in the MREX group (+0.28; 95% CI, −0.55 to 1.12; $p=0.518$). Regarding the EORTC QLQ-C30 pain scale, both groups showed small, non-significant changes over the intervention period.

Both groups showed a significant improvement in depth sensitivity of 0.67 ($p=0.018$) at the left styloid process of the ulna. Additionally, the PNPEX group demonstrated a notable improvement of +0.86 (95% CI, 0.47–1.25) at the first carpometacarpal joint ($p=0.002$). By contrast, the MREX group showed a slight deterioration (−0.48; 95% CI, −0.99 to 0.04; $p=0.049$), which should be interpreted cautiously given the exploratory nature of the analyses.

Responder/non-responder analyses (FACT/GOG-Ntx)

Applying the MID threshold of FACT/GOG-Ntx questionnaire, patients were classified into responders and non-responders.

This resulted in a significant odds ratio of 5.45 ($p=0.043$; *Fisher's exact test*), indicating that participants in the PNPEX group were *more likely to be classified as responders* compared to the MREX group (Table 2).

Table 2 Distribution of responders and non-responders by intervention group (FACT/GOG-Ntx)

	MREX	PNPEX
Responder	3	10
Non-responder	18	11

The pre–post analyses demonstrated a significant reduction in mean FACT/GOG-Ntx scores in the PNPEX group ($p=0.017$), whereas no significant change was observed in the MREX group ($p=0.46$). Assuming sphericity, a statistically significant time × group interaction was observed ($F(3.84)=2.67$; $p=0.05$), suggesting differential symptom trajectories between the two intervention groups.

Responder/non-responder — PNPEX

A total of 21 patients from the PNPEX group were included in the responder analysis. Based on predefined criteria, ten participants (47.6%) were classified as responders and 11 as non-responders. There were no significant differences between both groups in terms of sex distribution, age or body mass index (BMI). The mean age was 52.1 ± 7.0 years for responders and 52.3 ± 5.9 years for non-responders (*t*-test, $p=0.952$). The mean BMI was 26.0 kg/m^2 for responders and 25.1 kg/m^2 for non-responders (Mann–Whitney *U* test, $p=0.918$). There was no significant difference in sex distribution between the groups (Fisher's exact test, $p=1.000$;

OR = 0.76), or in the presence of metastases (OR = 0.84, $p = 1.000$), chemotherapy (OR = 0.52, $p = 1.000$) or immunotherapy (OR = 1.47, $p = 1.000$).

Baseline handgrip strength (T0) showed lower mean values in responders, but these differences were not statistically significant: right hand: 28.5 ± 12.3 kg vs. 37.0 ± 16.0 kg, $p = 0.185$; left hand: 27.3 ± 11.2 kg vs. 33.2 ± 16.1 kg, $p = 0.342$.

There were also no significant differences in training adherence or intervention length. Mean adherence was 88.7% in responders and 89.5% in non-responders ($p = 0.773$). The mean intervention period was 10.4 weeks versus 12.2 weeks ($p = 0.859$). Pre-existing physical activity did not appear to be associated with responder status. Seven of ten responders and eight of ten non-responders reported a history of regular sports participation (Fisher's exact test, $p = 1.000$; OR = 1.14). In conclusion, no statistically significant predictors for responder status could be identified across all analyzed variables — sociodemographic, clinical, functional, and behavioral (all $p \geq 0.185$).

Discussion

The aim of this study was to evaluate the potential effects of two targeted exercise interventions on symptoms of polyneuropathy in the upper extremities of cancer patients. Both the sensorimotor/vibration exercises (PNPEX) and the moderate resistance exercises (MREX) proved to be acceptable and safe to perform. However, PNPEX showed more significant improvements in selected neuropathy-related outcomes such as the FACT/GOG-Ntx or numbness/tingling (see supplements) [5]. PNPEX not only led to positive developments in terms of vibration sensitivity and symptom reduction, but also to improvements in depth sensitivity and paresthesia at four of eight measurement points (see supplements). This suggests that sensorimotor/vibration-based movement therapy is both feasible and clinically relevant for therapy-related neuropathic symptoms in the upper extremity.

Analysis of response probabilities based on the FACT/GOG-Ntx demonstrated substantial differences between the groups. The results suggest that PNPEX may offer more targeted benefits for PNP symptoms than resistance exercise alone. The FACT/GOG-Ntx, which was originally developed and validated by Cella et al. in 1993 [15], is particularly well-suited to detect subtle changes in neuropathy-related symptoms, and has been established as a sensitive endpoint in PNP research [4]. The findings are consistent with previous studies indicating that sensorimotor and vibration exercise can enhance proprioception and vibration sensitivity, thereby alleviating neuropathic symptoms [8, 9, 13, 14, 21]. Recent results from the VISCIPH A trial further support this interpretation, as PNPEX effectively prevented the deterioration of deep sensitivity in the upper extremities and demonstrated favorable effects on overall health compared to resistance exercise [5]. While resistance intervention remains important for improving strength and physical functioning in cancer survivors, its specific impact on neuropathic symptoms appears to be less pronounced.

Within the PNPEX group, no sociodemographic, clinical, functional, or behavioral variables predicted responder status, reflecting the variability in the response to PNP exercise reported previously [8, 14]. The findings of this randomized controlled trial further support the idea that sensorimotor intervention has high neuro-modulating potential, stimulating the regenerative and adaptive mechanisms of muscle spindles and sensory afferent nerves to promote neural plasticity [13]. In contrast, vibration exercise appears to primarily activate more superficial nerves [13]. These observations suggest that, when regularly trained under progressive load, the human neuromuscular system may preserve neural functions even during chemotherapy. This is consistent with preclinical models showing the potential for peripheral nerve regeneration through activity-dependent mechanisms. In this context, Kleckner et al. (2018) demonstrated that exercise may also modulate central neural processing in cancer survivors, suggesting a dual peripheral–central mechanism [11].

Analysis of the secondary outcomes revealed mainly small changes, with relevant group-specific differences. Both groups showed a reduction in symptoms on the NRS pain scale, although these changes did not reach statistical significance. Conversely, we observed an increasing trend in pain scores on the EORTC QLQ-C30 scale, particularly in the PNPEX group. The divergence between the two pain measures may be explained by their different conceptual focus: the NRS specifically assesses neuropathic pain in the hands, whereas the EORTC QLQ-C30 captures general pain, including tumor- and therapy-related joint or musculoskeletal pain that may accumulate during treatment [4]. Self-reported physical function remained largely unchanged, with a small improvement in the MREX group and minimal changes in the PNPEX group. Comparable intervention studies in patients with chemotherapy-induced neuropathy have also reported only modest changes in physical function [8, 14, 22], suggesting that these domains may require longer or multimodal exercise interventions to achieve measurable benefits. Furthermore, the post-intervention pain scores of both groups fell within the range reported for the general cancer survivor population [23, 24]. This suggests that exercise interventions may primarily stabilize, rather than substantially improve pain perception in the short term. However, global health status improved significantly in the PNPEX group, while the MREX group showed only a small, non-significant increase. This finding may suggest that reductions in neuropathic symptoms can translate into meaningful improvements in overall QoL, as reported

in previous research linking symptom burden and health-related QoL in cancer survivors [24, 25].

In terms of depth sensitivity, both groups improved at the ulnar styloid, but only the PNPEX group showed a significant gain at the first carpometacarpal joint. At the third and fifth carpometacarpal joints, PNPEX again showed more favorable trajectories than MREX, though without statistical significance. These findings are consistent with previous studies indicating that sensorimotor and vibration exercise can improve proprioception and preserve sensory function in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy [8, 13, 14, 21], whereas resistance exercise appears to be less effective in this area. Alongside the higher response rate in the PNPEX group, these results highlight the potential clinical relevance of neuromuscular exercise modalities. This supports earlier observations that neuromuscular exercise interventions can slow down PNP progression and maintain physical function [22, 25].

However, these findings should be interpreted with caution. Although depth sensitivity values below 5 mm for individuals under 60 years old and below 4 mm for individuals aged 60 years and over are classified as pathological, mean values in our cohort (5.94–7.18 mm) were consistently above these thresholds despite acute neuropathy [26]. This calls into question the clinical relevance of the observed changes and highlights the limitations of the tuning fork test, which is highly dependent on the examiner. More objective methods, such as multi-frequency vibrometry or biothesiometry, could prove to be more precise [27]. Early pilot data also suggest that standardized vibratory approaches could improve measurement accuracy and have therapeutic potential [28].

These findings are supported by previous publications demonstrating beneficial effects of sensorimotor and vibration-based exercise on upper-extremity sensory function and patient-reported outcomes [8, 13, 14, 21]. The above findings emphasize the need for future interventional studies for both extremities to improve understanding of the impact of therapy-related PNP on patients' daily lives. From a clinical perspective, the timing of such interventions also appears to be important: exercise may be beneficial during active therapy when neuropathic damage occurs, as well as during the rehabilitation phase. Early, targeted exercise may help slow down the progression of symptoms or support partial recovery [5], which highlights the importance of integrating structured physical interventions into cancer treatment.

Limitations

Several limitations should be taken into account when interpreting these results. Firstly, the relatively small sample size reduced statistical power and may limit the generalizability of the findings. Secondly, information on previous therapies was incomplete for some patients, meaning potential influencing factors could not be controlled in all cases. Thirdly, drug dosage was not fully standardized or consistently documented, so some degree of variability in treatment exposure and potential influence on the results cannot be ruled out. Additionally, the relatively short intervention and observation periods, which were partially non-overlapping, limited the ability to assess the potential long-term effects of the drug therapy [25]. Consequently, potentially relevant developments outside the study window were not considered. Most dropouts were related to disease progression or death rather than intervention-related factors; however, the absence of a formal comparison between completers and non-completers limits conclusions regarding potential attrition bias. The primary responder analysis used the FACT/GOG-Ntx, which assesses CIPN in both the upper and lower extremities. While this captures relevant functional impairment, it does not exclusively measure symptoms in the upper extremities. Finally, the patient recruitment, program implementation, and data collection were complicated by the COVID-19 pandemic restrictions, which did not lead to critical protocol deviations that would substantially bias the interpretation of the results.

Conclusion

Our findings indicate that the sensorimotor/vibration program was well accepted and safely implemented and was associated with improvements in neuropathy-related symptoms, whereas the muscle resistance program (MREX), while similarly acceptable, showed no such improvements [5]. The observation that the PNPEX group exhibited more favorable outcomes suggests that targeted neuromuscular exercise modalities may offer additional clinical benefits. The responder/non-responder analysis further highlights substantial inter-individual variability, indicating that individual responses to exercise-based interventions vary considerably and cannot yet be reliably predicted. While the current ASCO guidelines recommend dose modification of duloxetine as the only evidence-based option for symptom relief [24], our results suggest that specific exercise modalities, particularly sensorimotor and vibration training, may represent a promising adjunctive approach to reduce the severity of neuropathic symptoms in oncology patients. Alongside previous findings from VISCIPH A, which showed benefits when exercise was started early in therapy, these results highlight the potential value of initiating targeted interventions as soon as neuropathic symptoms appear. Exercise plays a pivotal role in maintaining and even restoring neuromuscular function, and should be considered as part of a multimodal PNP management strategy, pending confirmation in larger controlled trials.

Supplementary information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s00520-026-10459-7.

Author contributions F.B. is the principal investigator of the study. S.S., S.H. S.M. and J.K. recruited patients and conducted the intervention. S.S., F.B., T.S., J.K and K.L. drafted the manuscript. S.S., J.K., F.B. and T.S. performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was supported by German Cancer Aid (ID 70113312). Author S.S. and F.B. have received research support from German Cancer Aid.

Data availability Data are available upon reasonable request.

Declarations

Statement of ethics The study was approved by the Ethics Committee of Cologne University's Faculty of Medicine (reference number 17-157) and has been registered in the German Clinical Trials Register on 10/15/2020 (DRKS-ID: DRKS00023287).

Statement of consent All participants provided written informed consent prior to inclusion in the study. During the study, personal data, treatment information, and disease-related data were collected. All collected data, including diagnostic findings, were handled in accordance with professional confidentiality obligations and data protection regulations, as defined by the General Data Protection Regulation (GDPR), the Declaration of Helsinki, and Good Clinical Practice (GCP) guidelines. Participation was voluntary, and refusal to participate had no impact on patient care.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Seretny M, Currie GL, Sena ES et al (2014) Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. Pain 155:2461–2470
2. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G et al (2014) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. Support Care Cancer 22:2261–2269
3. Kneis S, Wehrle A, Ilaender A et al (2018) Results from a pilot study of handheld vibration: exercise intervention reduces upper-limb dysfunction and fatigue in breast cancer patients undergoing radiotherapy: VibBRa study. Integr Cancer Ther 17:717–727
4. Ikio Y, Sagari A, Nakashima A et al (2022) Efficacy of combined hand exercise intervention in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized controlled trial. Support Care Cancer 30:4981–4992
5. Siebert S, Kersten J, Tomanek A et al (2025) Lending a hand: supportive exercise therapy for cancer treatment-induced polyneuropathy of the upper extremity-VISCIPH A. Support Care Cancer 33:712
6. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH et al (2014) Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 32:1941–1967
7. Kerckhove N, Collin A, Condé S et al (2017) Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. Front Pharmacol 8:86
8. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC et al (2014) Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. Sports Med 44:1289–1304
9. Streckmann F, Lehmann HC, Balke M et al (2019) Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy-a randomized controlled pilot trial. Support Care Cancer 27:2471–2478
10. Tamayo Fajardo JA, León Parejo F (2025) Effectiveness of exercise and physiotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review. Healthcare. https://doi.org/10.3390/healthcare13222973
11. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS et al (2018) Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. Support Care Cancer 26:1019–1028
12. Dhawan S, Andrews R, Kumar L et al (2020) A randomized controlled trial to assess the effectiveness of muscle strengthening and balancing exercises on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and quality of life among cancer patients. Cancer Nurs 43:269–280
13. Streckmann F, Elter T, Lehmann HC et al (2024) Preventive effect of neuromuscular training on chemotherapy-induced neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 184:1046–1053
14. Streckmann F, Balke M, Cavaletti G et al (2022) Exercise and neuropathy: systematic review with meta-analysis. Sports Med 52:1043–1065
15. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al (1993) The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol [Internet] 11:570–579. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445433/
16. Calhoun EA, Welshman EE, Chang C-H et al (2003) Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. Int J Gynecol Cancer [Internet] 13:741–748. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675309/
17. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW (2003) Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care 41:582–592
18. Rydel A, Seiffer W (1903) Untersuchungen über das Vibrationsgefühl oder die sog. "Knochensensibilität" (Pallästhesie). Arch Psychiatr Nervenkr 37:488–536
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. JNCI J Natl Cancer Inst 85:365–376
20. Cheng HL, Lopez V, Lam SC et al (2020) Psychometric testing of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) subscale in a longitudinal study of cancer patients treated with chemotherapy.

Health Qual Life Outcomes [Internet] 18:246. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s12955-020-01493-y
21. Taube W (2012) Neurophysiological adaptations in response to balance training. Dtsch Z Sportmed 2012:273–277
22. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U et al (2018) Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. Support Care Cancer [Internet] 26:615–624. Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-017-3875-5&casa_token=eua9nbevjzmaaaaa:pn2rwvt6cz8zyzol_hwrpften78nzro1rg9lkb_csir_cbs-fgccikk9uaep-ppjccvkun383pz7dg
23. Preti K, Davis ME (2024) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: assessment and treatment strategies for advanced practice providers. Clin J Oncol Nurs 28:351–357
24. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J et al (2020) Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. J Clin Oncol 38:3325–3348
25. Kleckner IR, Park SB, Streckmann F et al (2021) Clinical and practical recommendations in the use of exercise, physical therapy, and occupational therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: Diagnosis, management and emerging strategies for chemotherapy-induced neuropathy: A MASCC Book. Springer International Publishing, Cham, pp 243–252
26. Oyer DS, Saxon D, Shah A (2007) Quantitative assessment of diabetic peripheral neuropathy with use of the clanging tuning fork test. Endocr Pract 13:5–10
27. Nielsen SW, Lindberg S, Ruhlmann CHB et al (2022) Addressing chemotherapy-induced peripheral neuropathy using multi-frequency vibrometry and patient-reported outcomes. J Clin Med. https://doi.org/10.3390/jcm11071862
28. Krasnow SM, Rubin CT, Roeland EJ et al (2025) Low-intensity vibration to reduce symptoms and improve physical functioning in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. JCO Oncol Pract 2025:OP2400961

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

VISCIPH B

PERFORMANCE		PNPEX (n = 21)			MREX (n = 21)		
		Baseline	Post-Test		Baseline	Post-Test	
Depth sensitivity		M ± SD	M ± SD	p-value	M ± SD	M ± SD	p-value
ulnar styloid process	*right*	6.00 ± 0.95	6.62 ± 0.74	**0.016***	6.24 ± 1.14	6.05 ± 1.72	0.775
	left	6.10 ± 1.10	6.76 ± 0.77	**0.018***	6.00 ± 1.00	6.67 ± 1.24	**0.018***
I carpometacarpal joint	*right*	6.86 ± 0.79	7.19 ± 0.81	0.117	7.05 ± 0.92	6.86 ± 1.06	0.449
	left	6.48 ± 1.03	7.33 ± 0.58	**0.002***	7.14 ± 0.91	6.67 ± 1.24	0.052
III carpometacarpal joint	*right*	6.48 ± 1.08	6.95 ± 0.92	0.195	6.86 ± 1.11	6.67 ± 1.20	0.360
	left	6.95 ± 0.74	7.14 ± 0.57	0.377	6.76 ± 1.04	6.52 ± 1.17	0.353
V carpometacarpal joint	*right*	6.52 ± 0.75	7.05 ± 0.67	**0.018***	6.81 ± 1.29	6.71 ± 1.31	0.971
	left	6.48 ± 1.81	7.14 ± 0.85	0.140	6.90 ± 1.04	6.71 ± 1.19	0.475
PROs							
Fact-GOG-ntx	*Score*	28.38 ± 7.68	33.10 ± 8.51	**0.017***	34.24 ± 5.58	33.14 ± 7.23	0.461
NR Scale	*Numbness and Tingling*	4.67 ± 2.01	2.00 ± 2.07	**0.001****	3.34 ± 1.11	2.52 ± 1.69	0.060
	Pain	1.76 ± 3.02	0.52 ± 1.54	0.092	0.52 ± 1.44	0.42 ± 9.87	0.781
EORTC-QLQ-C30	*Physical Functioning*	68.6 ± 22.2	70.1 ± 24.3	0.704	80.6 ± 14.7	85.7 ± 26.0	0.689
	Pain	37.1 ± 30.3	32.5 ± 32.3	0.490	30.8 ± 26.8	34.1 ± 32.3	0.694
	Global Health State	33.9 ± 22.5	55.2 ± 23.3	**0.001****	45.3 ± 26.9	50.0 ± 22.9	0.518

PNPEX – Intervention Protocol

The intervention combines local vibration training with moderate aerobic and sensorimotor exercises. Each training session follows a standardized structure:

- Warm-up (10 min): ergometer or elliptical (corresponding to Borg scale 12-15)
- Vibration training (8 min): hands placed on a vibration plate in a kneeling position
- Sensorimotor training (15 min): functional balance and coordination exercises
- Cool-down (10 min): low-intensity ergometer or elliptical

Instructions: vibration plate

- Starting position: kneeling on a soft pad; hands placed flat on the vibration platform
- Hand placement: middle finger pointing at markings “1” through “4” in sequential order
- Weight Distribution: body shifted backward; arms relaxed, no active support through the hands





Protocol: vibration plate

Session	Frequency (Hz)	Hand Positions	Duration per Position	Pause between Positions
1	18	1–4	30 sec	60 sec
2	19	1–4	30 sec	60 sec
3	20*	1–4	30 sec	60 sec

*Progression: increase in frequency by 1 Hz per session up to a maximum of 36 Hz.

Subjective exertion was be monitored using the Borg scale (target 12–15). Adaptations were made in cases of overexertion, pain, or motor control issues.

Protocol: sensorimotor training

- Exercises per session: 3–4
- Repetitions: 3 sets
- Duration per set: 20 seconds
- Rest intervals: 20–40 s between sets; 1–2 min between exercises

Category	Exercise / Description	Material / Device	Variation / Progression
Fine Motor Skills	Rolling a towel, finger walking (thumb, index, middle fingers, etc.)	Towel	—
	Pinching clothespins with thumb–index / thumb–middle finger	Clothespins	10 repetitions
	Picking up cards one by one / pushing them from the hand	Playing Cards	—
	Pinching, rolling, shifting, passing cork between fingers	Cork	Individually or in series
	Collecting and stacking coins, rotating around vertical/horizontal axis	Coins	By size / axis / finger pairing
	Lacing and tying a shoe	Shoe + shoelace	—
Grip & Coordination	Lat pull down, biceps curl, butterfly, triceps pulldown, chest press	Resistance bands / loops	Single-arm / standing variations
	Finger trainer, squeeze ball, grip ring, resistance chain, finger extensor band	Various hand trainers	Static holds or repeated actions
Coordination / Throwing	Juggling, ring toss, target throwing, hand–eye coordination	Beanbags, rings, tennis balls	With movement or dual-task activities

Balance / Stability	Tandem / semi-tandem / single-leg stance	Mat, Airex, balance beam	With eyes closed / additional motor or cognitive tasks
	Weight shifting (forward–backward / lateral / circular)	Airex pad, Aero-Step	Add ball or visual-motor task
	Star-shaped toe taps, guiding ball with foot	Spiky ball (sensory ball)	In circles / toward a target
	Step-up (forward or lateral), maintain stance	Airex + Stepper	Single-leg, eyes closed
Quadruped Stability	Lifting arms / legs / diagonal combination in four-point position	Airex pad	Add theraband / slower tempo
Thera-/Pezziball	Sitting with eyes closed, lateral raises, trunk rotation, butterfly, rowing	Pezziball + theraband	Combine with weights
Unstable Surfaces	Balance board or beam tasks with ball/bag or resistance band		

VISCIPH A/B

Siebert, S., Kersten, J., Tomanek, A., Heinz, S., Sonntag, T., & Baumann, F. T. (2026). Polyneuropathy: Exercise Therapy to Protect the Nerves During Cancer Therapy—VISCIPH A and B. Exercise, Sport and Movement, 5(1), e00075. doi: 10.1249/ESM.0000000000000075

Reproduced with permission from ESM.

Original Investigation

Exercise Sport & Movement

OPEN

Polyneuropathy: Exercise Therapy to Protect the Nerves During Cancer Therapy—VISCIPH A and B

Stefanie Siebert[1,2], Jane Kersten[1], Annika Tomanek[2], Sarina Heinz[1], Timo Sonntag[1], and Freerk T. Baumann[1]

ABSTRACT

Introduction: Cancer patients often experience treatment-related side effects, with 30%–90% developing peripheral polyneuropathy (PNP) after neurotoxic chemotherapy. Neuropathic symptoms have also been described in association with immunotherapy. This study evaluated the feasibility of two exercise models for upper-extremity PNP, both as a preventive measure (before the onset of PNP) and as a treatment approach (after onset).

Methods: This prospective randomized controlled trial comprised two substudies: VISCIPH A, which enrolled patients starting neurotoxic therapy without PNP, and VISCIPH B, which included patients with PNP under continued treatment. Participants were randomly assigned to one of two interventions, PNPEX (sensorimotor and vibration training) or MREX (moderate resistance exercise), which were performed for 12 wk under supervision. Primary outcomes were feasibility, acceptability, safety, and adherence; secondary outcomes were PNP incidence and severity.

Results: VISCIPH A enrolled 50 patients, 40 of whom completed the intervention. Exercise adherence was 91.0% and the response rate for symptom documentation was 97.6%. VISCIPH B enrolled 63 patients, 42 of whom completed the intervention. Exercise adherence was 86.7% and symptom documentation was 94.9%. No serious adverse events were reported. In VISCIPH A, PNPEX participants showed a significant increase in symptoms after treatment initiation (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity questionnaire, $P = 0.050$), whereas there was no significant change in MREX participants ($P = 0.094$). Both groups experienced a significant increase in discomfort ($P = 0.001$). In VISCIPH B, PNPEX participants had significant improvements in Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity scores ($P = 0.017$) and hand discomfort ($P = 0.001$), whereas MREX participants did not ($P = 0.460$ and $P = 0.064$, respectively).

Conclusions: Both exercise interventions were feasible and safe for patients with treatment-related upper-extremity PNP. In VISCIPH B, PNPEX produced greater improvements than MREX in symptoms and hand discomfort. In VISCIPH A, changes in hand-related discomfort were observed during neurotoxic therapy, and symptom progression remained mild, with some participants not experiencing clinically significant PNP symptoms. The high exercise adherence and absence of serious adverse events underscore the feasibility and safety of these exercise-based interventions, suggesting their potential role in managing and preventing PNP.

Keywords: exercise therapy, feasibility, neuropathy-induced symptoms, sensorimotor function, upper extremities, vibration therapy

INTRODUCTION

Cancer patients can experience various therapy-associated effects. About 30%–90% of patients who receive neurotoxic chemotherapy develop peripheral polyneuropathy (PNP), a predominantly sensory, symmetrical neuropathy characterized by numbness, tingling, pain, and impaired sensorimotor function in a stocking-and-glove distribution (1–3). Classic chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is common and well documented. Immune checkpoint inhibitors may also cause neuropathic adverse events, although these are typically reported less frequently and are considered immune-related phenomena (4–6).

Nearly 70% of all patients still suffer from polyneuropathy 1 month after completion of drug therapy and 30% report symptoms 6 months after the completion of therapy (2). The prevalence and symptom pattern of therapy-associated polyneuropathy depend on the neurotoxic substance used, which can include taxanes, vinca alkaloids, platinum derivatives, and proteasome inhibitors (bortezomib, thalidomide). Drug-induced polyneuropathy can be one of the main reasons for a delay in treatment or a reduction in dose (7). Despite PNP's clinical relevance, therapeutic options remain limited. Although the American Society of Clinical Oncology recommends duloxetine for the treatment of painful chemotherapy-induced polyneuropathy (8), no pharmacological agent has demonstrated consistent efficacy for prevention. Recent comprehensive reviews emphasize that CIPN is one of the most persistent and inadequately managed toxicities in oncology; it frequently affects long-term

[1]Department I of Internal Medicine, Oncological Exercise Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, University Hospital of Cologne, Cologne, GERMANY; [2]Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, GERMANY

How to cite this article: Stefanie Siebert, Jane Kersten, Annika Tomanek, Sarina Heinz, Timo Sonntag, Freerk T. Baumann. Polyneuropathy: Exercise Therapy to Protect the Nerves During Cancer Therapy—VISCIPH A and B. Exerc Sport Mov 2027;5(1):e00075.

Address for correspondence: Stefanie Siebert, M.A., Department I of Internal Medicine, Oncological Exercise Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany (E-mail: stefanie.siebert@uk-koeln.de).

Copyright © 2026 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, LLC. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Received: 5 October 2025; Accepted: 14 September 2026

Published online: 5 November 2026

http://dx.doi.org/10.1249/ESM.0000000000000075

survivorship and functional independence (9,10). These reports emphasize the urgent need for effective, nonpharmacological strategies to prevent or mitigate the progression of symptoms (9,10).

Exercise therapy has shown beneficial effects on polyneuropathy-related sensory and motor symptoms (11). Most studies have primarily reported on the effectiveness of exercise therapy for PNP of the lower extremities. Streckmann et al (12) showed that neuromuscular training can reduce the occurrence of therapy-induced polyneuropathy by 50%–70%. In a 2021 systematic review, Kleckner et al (13) stated the following: "For patients with CIPN, the recommendation based on the current literature is sensorimotor training, at least twice a week."

Functional limitations associated with chemotherapy can affect the upper extremities as well. Impairments of hand sensation and dexterity may substantially restrict activities of daily living and occupational performance (14). Only two studies have described exercise therapy for drug-induced dysfunctions of the upper extremities. Kneis et al (15) were able to generate positive effects on grip strength and vibration perception through a 6-wk exercise intervention consisting of endurance, balance, and vibration training. Ikio et al (16) investigated the effectiveness of sensorimotor and strength exercise on chemotherapy-induced polyneuropathy of the upper extremity. Based on these findings, it is of great interest to evaluate the effectiveness of different exercise models and to show that exercise can be a possible treatment option for PNP. In addition, previous studies have investigated whether physical activity should not only be considered for symptom management but also prevention (12).

The aim of this pilot study was to investigate the influence of different exercise modalities on PNP of the hands, both as a preventive intervention before the onset of symptoms (substudy VISCIPH A) and as a treatment approach after diagnosis (substudy VISCIPH B). Given the exploratory nature of this investigation, the primary endpoint was the feasibility of implementing exercise protocols, including participant adherence, safety, acceptability, and practicality of the interventions in real-world settings. Secondary outcomes examined preliminary effects on the development and progression of PNP (Fig. 1). Based on previous studies of the lower extremity, both substudies investigated the efficacy of two different exercise models on chemo- or immunotherapy-induced polyneuropathy of the upper extremity (11,17).

METHODS

The present study was a prospective, monocentric, two-arm randomized controlled trial with two substudies. VISCIPH A included participants who were about to start neurotoxic cancer therapy without preexisting PNP symptoms, and VISCIPH B included participants who already had symptoms of PNP and continued to receive chemotherapy or immunotherapy for at least 12 wk.

This study was approved by the Ethics Commission of the German Sport University Cologne (reference number 43/2015) as well as the Ethics Commission of Cologne University's Faculty of Medicine (reference number 17-157) and has been registered in the German Clinical Trials Register (DRKS-ID: DRKS00023287). The study was conducted at the University Hospital of Cologne's Center for Integrated Oncology. The inclusion criteria were as follows: 1) cancer diagnosis, 2) age 18 yr and above, 3) informed consent, and 4) written clearance from the treating physician. These inclusion criteria applied to both substudies. Participants were examined at Cologne University Hospital between 2020 and 2023.

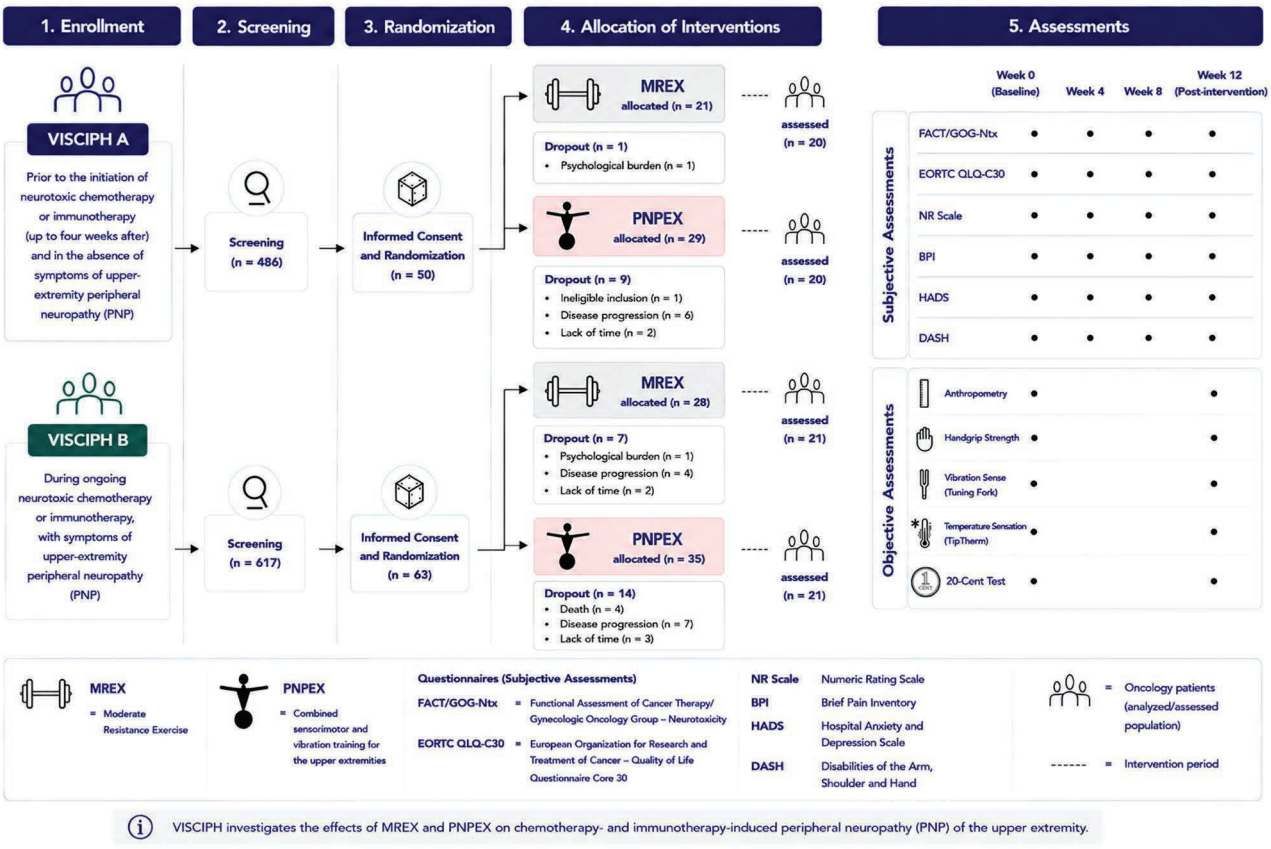


Figure 1. Study flowchart.

For the VISCIPH A preventive cohort, participants were required to be free of clinically manifest PNP symptoms before the initiation of neurotoxic therapy and to be scheduled to receive neurotoxic chemotherapy or immunotherapy for the first time. For VISCIPH B (the therapeutic cohort), participants had to be undergoing neurotoxic therapy and report subjective PNP symptoms at the start of the study. Participants were allocated to one substudy based on their neuropathy status at baseline and were not permitted to switch between cohorts during the study period. There was no overlap between VISCIPH A and VISCIPH B.

Patients with preexisting polyneuropathy due to nononcological causes (e.g., diabetes mellitus, chronic alcohol abuse, other neurological disorders) were excluded to reduce potential confounding variables. Neurotoxic agents were defined as taxanes, platinum-based compounds, vinca alkaloids, epothilones, proteasome inhibitors (e.g., bortezomib), and immune checkpoint inhibitors (e.g., nivolumab, pembrolizumab). Both studies excluded participants with diseases that preclude exercise interventions or contraindications for vibration training, such as osteolysis, osteosynthesis, fracture-prone bone metastases, acute thrombosis, or endoprostheses.

Patients who met the inclusion criteria and agreed to participate in the study were randomly assigned to either the PNPEX group or the MREX group at a ratio of 1:1 (Fig. 1). The randomization was staff-blinded with the use of sealed envelopes at baseline testing and was conducted separately within each substudy.

During the course of the study, personal data, treatment data, and information about the disease from all participants who provided written consent were collected. These data, specifically diagnostic findings, are bound by professional discretion as well as data protection rules. A legal basis for working with the collected data comes from within the General Data Protection Regulation, the Declaration of Helsinki, and the Good Clinical Practice Guidelines. Participation in this study was voluntary, and refusing to participate did not have any disadvantages for the patients.

Exercise Intervention

Participants in both the PNPEX and MREX groups took part in standardized exercise therapy twice a week for a maximum of 60 min per session. The intervention period was 12 wk. The exercise intervention was delivered by qualified therapists specializing in sports science or physiotherapy. All of the therapists completed specialized training in oncological exercise therapy at the Oncological Exercise Therapy (OTT) Academy of the Centre for Integrated Oncology at Cologne University Hospital. The intervention took place at the OTT unit at Cologne University Hospital. The intervention began with a 10-min warm-up program on one Technogym (Cesena, Italy) endurance machine (bicycle ergometer, cross-trainer, or treadmill). Exertion was rated 5-6 on a rating of perceived exertion (RPE) scale. A group-specific 30-min exercise session followed the warm-up.

PNPEX participants received combined sensorimotor and vibration training for the upper extremities. Based on previous study protocols (17,18), vibration training started at 18 Hz and lasted 30 s. A Galileo Fit side-alternating vibration plate (Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Germany) was used for vibration training. In each session, participants performed four sets of 30- to 60-s vibration periods, with an amplitude of 2–4 mm. Following the protocol described by Streckmann et al (17), the frequency was increased by 1 Hz up to 36 Hz. When the patients reached 36 Hz, the frequency was reduced back to 18 Hz, but the duration of vibration was increased to 60 s (17). The recovery time was always at least as long as the exercise time and was used to integrate sensorimotor training. The individual exercises were developed progressively and adapted to the individual's level of ability. The sensorimotor training between the vibration sessions was carried out using everyday objects. Cognitive exercises and uneven surfaces (balance board) were used to make the exercises more difficult and to train coordination at the same time. A comprehensive description of the intervention can be found in Supplemental Digital Content 1 (https://links.lww.com/EM9/A64).

In MREX, the 10-min endurance unit was followed by conventional strength exercise. Participants completed a moderate-intensity workout on six different strength exercise machines from Technogym, designed to strengthen the entire body. Two sets of 20 repetitions each were performed at 50%–60% of hypothetical repetition maximum. The subjective feeling of exertion was rated as 5–6 on the RPE scale.

To end the session, both groups completed a 10-min endurance unit on the aforementioned Technogym equipment (50%–60% of maximum heart rate, RPE 5–6).

Measurements

Objective diagnostics were carried out before and after the exercise intervention (12 wk) to compare the effects of the two exercise protocols (Fig. 1). Objective assessments included measuring vibration sensitivity with a 128 Hz Rydel-Seiffer tuning fork (Arno Barthelmes Zella-Mehlis GmbH, Zella-Mehlis, Germany), assessing grip strength with a handgrip dynamometer (Jamar Plus, Chicago, IL, USA), evaluating fine motor performance with the 20-Cent test, and determining temperature sensitivity with a TipTherm (TIP THERM GmbH, Wischhafen, Germany) device. In addition to the pre- and post-tests, participant-reported outcome measures were taken at each time point, including the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life Core 30 questionnaire, numeric rating scale (NRS), disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire, Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx), and brief pain inventory. Time points were defined as baseline assessment before intervention (T0), 4 wk (T1), 8 wk (T2), and 12 wk (T3) (Fig. 1).

Primary Endpoints

The main objective of this pilot study was to determine the feasibility of an exercise protocol for the treatment of drug-induced polyneuropathy of the upper extremity over a 12-wk period. This was determined using the following parameters: feasibility of data collection, study acceptability (dropout rate), study safety (serious adverse events [SAEs]), and exercise adherence.

Secondary Endpoints

The secondary objective of the study was to reduce the occurrence or progression of PNP symptoms after completion of the intervention. This was measured using objective and patient-reported outcomes. For the present evaluation, the following assessments were used to determine the occurrence and severity of PNP:

- Patient report of PNP-related symptoms using the FACT/GOG-Ntx questionnaire. This questionnaire captures neuropathic symptoms, has been validated, and contains 11 items that assess the severity of PNP symptoms, from "not at all" to "very severe" (19).
- Subjective report of neuropathic pain and discomfort in the upper extremity, rated on NRS from 0 (not at all) to 10 (very severe). NRS is a valid and reliable instrument for assessing neuropathic symptoms with high sensitivity to change (20,21).

NRS was used specifically to address neuropathic symptoms in the upper extremities. With the help of the FACT/GOG-Ntx

subscale, two specific items for assessing fine motor skills and sensory disturbances in the hands, as well as overarching symptoms of PNP, were recorded. Previous publications by our group include detailed analyses of secondary hand-related parameters within this cohort (22,23), whereas the present article focuses on feasibility and clinically comparable outcome measures.

Statistical Analysis

Because both substudies were designed as exploratory pilot investigations, no formal progression criteria were defined a priori. Feasibility outcomes were therefore interpreted descriptively in accordance with established recommendations for pilot and feasibility trials (24). The statistical analysis was carried out using descriptive statistical methods of SPSS Statistics (26; IBM Corp, Armonk, NY, USA) and performed separately for VISCIPH A and VISCIPH B. Descriptive statistics were calculated for all variables and include the arithmetic mean, median (Md), standard deviation, and range. Missing data sets were taken into account in the monitoring. Both the results before and after participation (including missing data) are presented. Each variable is presented descriptively, was calculated in a before/after comparison (table, Supplemental Digital Content 2, https://links.lww.com/EM9/A65), and was subjected to a correlation analysis. A mixed analysis of variance was used for the statistical analysis. The intersubjective factor was group membership (MREX vs PNPEX), and the intrasubjective factor was time. When a mixed analysis of variance was not possible (condition not met), the Mann–Whitney *U* test was used. A linear correlation analysis was performed to detect interaction effects between variables. The Mauchly test was used to check for sphericity. In the case of a violation of sphericity, the Greenhouse-Geisser adjustment was used for correction. A significance level of $P < 0.05$ was set for the statistical analysis (25).

RESULTS

Study Population and Characteristics

For VISCIPH A, 40 participants completed the intervention and were evaluated. A total of 32.5% of the participants were male. The average age was 50.8 yr (range: 23–80 yr). Every second participant received treatment with platinum derivatives or taxanes. Nine participants (22.5%) were treated with immunotherapy. Inferential statistics showed no significant baseline group differences.

Forty-two participants completed the intervention in VISCIPH B and were evaluated. A total of 35.7% of the participants were male. The average age was 53.8 yr (range: 40–71 yr). Out of the 42 total, 32 participants were treated with chemotherapy. Every second participant received treatment with platinum derivatives or taxanes. Five patients (11.9%) were treated with immunotherapy. Treatment concepts and baseline characteristics were comparable between both trials (Table 1).

Primary Endpoints

VISCIPH A

Fifty cancer patients took part in the VISCIPH A study before starting their medical therapy. Of the 50 participants, 20% (n = 10) had to discontinue participation. In 6 out of 10 patients, medical therapy had to be changed due to tumor progression (Fig. 1). One participant did not start the exercise intervention and was excluded. Two patients reported a lack of time, and one was psychologically unable to participate.

Of the total of 960 planned exercise sessions, 874 (91.0%) sessions were carried out. Subjective documentation of PNP symptoms could lead to a maximum of 924 evaluations. Of these, 902 were completed, corresponding to an overall response rate

Table 1

Baseline Demographics (n = 82).

	VISCIPH A							VISCIPH B						
	PNPEX (n = 20)			MREX (n = 20)				PNPEX (n = 21)			MREX (n = 21)			
Female	15 (75%)			12 (60%)				14 (66.7%)			13 (61.9%)			
Male	5 (25%)			8 (40%)				7 (33.3%)			8 (38.1%)			
	M ± SD	Min	Max	M ± SD	Min	Max	*P* Value	M ± SD	Min	Max	M ± SD	Min	Max	*P* Value
Antropometric data														
Age (yr)	50.85 ± 13.00	25	80	50.80 ± 14.00	23	74	0.991	53.29 ± 6.27	41	63	52.19 ± 6.28	40	62	0.602
BMI (kg·m^{-2})	24.26 ± 3.28	18.26	31.57	24.66 ± 5.26	18.04	39.04	0.762	26.10 ± 6.46	18.47	40.48	24.14 ± 4.80	17.08	38.27	0.271
Cancer sites														
Breast	9 (45%)			6 (30%)				7 (33%)			5 (24%)			
Multiple myeloma	1 (5%)			1 (5%)				3 (14%)			3 (14%)			
Pancreas	1 (5%)			0 (0%)				1 (5%)			1 (5%)			
Lymphoma	3 (15%)			2 (10%)				3 (14%)			0 (0%)			
Lung	0 (0%)			1 (5%)				1 (5%)			0 (0%)			
Prostate	0 (0%)			1 (5%)				0 (0%)			1 (5%)			
Others	6 (30%)			9 (45%)				6 (29%)			11 (52%)			
Metastatic disease	5 (25%)			10 (50%)				10 (48%)			11 (52%)			
Liver	2 (10%)			0 (0%)				4 (19%)			4 (19%)			
Lungs	1 (5%)			2 (10%)				4 (19%)			4 (19%)			
Bones	2 (10%)			3 (15%)				2 (10%)			2 (10%)			
Peritoneum	0 (0%)			1 (5%)				1 (5%)			0 (0%)			
Other	2 (10%)			7 (35%)				1 (5%)			3 (14%)			
Neurotoxic therapy type														
Only taxanes	7 (35%)			7 (35%)				5 (24%)			5 (24%)			
Only platinums	3 (15%)			3 (15%)				4 (19%)			8 (38%)			
Only vinca alkaloids	4 (20%)			3 (15%)				4 (19%)			2 (10%)			
Taxanes and platinums	2 (10%)			2 (10%)				2 (10%)			2 (10%)			
Inhibitors	2 (10%)			2 (10%)				4 (19%)			1 (5%)			
Immunochemotherapy	2 (10%)			3 (15%)				2 (10%)			3 (14%)			

BMI, body mass index; M, mean; MREX, moderate resistance exercise intervention; PNPEX, sensorimotor and vibration training intervention; SD, standard deviation.

of 97.6%. The pre–post examination showed a participation rate of over 99% for the extensive test battery. A single measurement of hand grip strength could not be performed by one patient due to an underlying disease. No SAEs were reported in the VISCIPH A study, neither during the intervention nor during the tests.

VISCIPH B

Sixty-three cancer patients were included in the VISCIPH B study before starting their therapy. Of those 63 participants, 33% (n = 21) had to discontinue participation. In 11 cases, the intervention had to be discontinued due to tumor progression, and four patients died during the intervention period. The remaining six participants withdrew consent or discontinued participation for personal or therapy-related reasons (Fig. 1).

In total, 823 (86.7%) of 960 planned exercise sessions were performed. The subjective perception was evaluated 877 times (94.9%). Questionnaires had to be completed by each patient a total of four times; a total of 47 questionnaires were not completed. The participation rate in the comprehensive, objective test battery was 100% in the pre–post survey. No SAEs were reported in the VISCIPH B study, neither during the intervention nor during the tests.

Secondary End Points

FACT/GOG-Ntx: VISCIPH A

At T0, the Md FACT/GOG-Ntx score for the PNPEX group was 41, with an interquartile range of 6. By T3, the Md score had decreased by 5.4 points to 35.6. The MREX group had the same Md value at T0 and showed a Md decrease of three points by T3 (Fig. 2).

In the MREX group, there was a decrease in the mean value for FACT/GOG-Ntx from 38.9 at T0 to 36.6 at T3. However, the intragroup comparison was not significant (P = 0.094). A significant decrease in the mean FACT/GOG-Ntx score of 5.7 points was observed in the PNPEX group from baseline (39.8) to T3 (P = 0.050). Despite the significant difference for PNPEX, there was no interaction between time and group in the pre–post comparison (Greenhouse-Geisser: F(1.95, 56.60) = 1.21; P = 0.310).

FACT/GOG-Ntx: VISCIPH B

At T0, the Md FACT/GOG-Ntx score for the MREX group was 36, with an interquartile range of 7, whereas the PNPEX group had a Md score of 31. Over time, the PNPEX group showed a continuous increase in their scores. By T3, both groups had a Md FACT/GOG-Ntx score of 34, representing an increase of three points for the PNPEX group and a two-point reduction for the MREX group.

At T0, the mean FACT/GOG-Ntx score was higher in the MREX group (34.2) than in the PNPEX group (28.5). By T1, the mean score in the MREX group had decreased by three points, whereas it increased in the PNPEX group by 1.4 points. This pattern persisted until the end of the intervention (T3). A group comparison showed that this trend was statistically relevant. The evaluation of the pre–post measurement showed a significant increase in the mean value of FACT/GOG-Ntx in the PNPEX group (P = 0.017), whereas this significant change over time was not shown in the MREX group (P = 0.460). Compared with VISCIPH A, there was a statistically significant interaction between time and group, assuming sphericity (F(3.84)=2.67; P = 0.050). The intersubjective test for time and group membership was significant (P = 0.050) and supports PNPEX (Fig. 3).

Discomfort in Hands (NRS): VISCIPH A

Most patients in the MREX group experienced an increase in discomfort from T0 to T3, with 6 out of 20 showing no change between the initial assessment and the posttest. In the PNPEX intervention group, seven participants showed no change from T0 to T3. With an average score of just under two points, both interventions showed a significant deterioration (P = 0.001) from T0–T3. The P value (Mann–Whitney U) was 0.846, indicating that there was no significant difference in the change in discomfort between the two groups (Fig. 4).

Discomfort in Hands (NRS): VISCIPH B

A Mann–Whitney U test was performed to determine whether there was a difference in the outcome of hand discomfort between the PNPEX and MREX groups. The distributions between the two groups were different (Kolmogorov–Smirnov: P < 0.05), and a statistically significant difference between the groups was indicated (U = 319; P = 0.013).

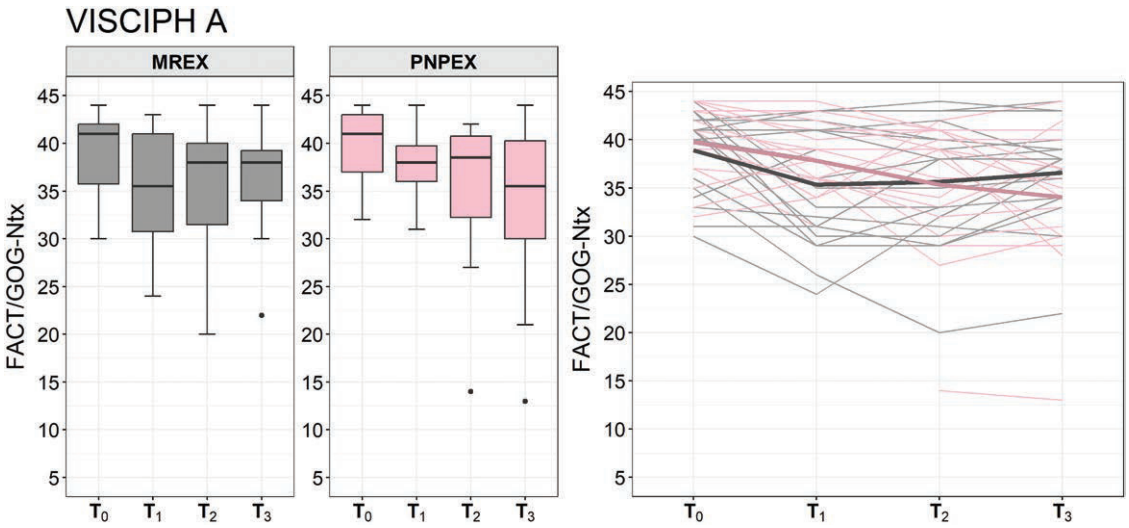


Figure 2. Graph of peripheral polyneuropathy symptoms in the two groups of VISCIPH A over time. Note that only incomplete data sets were available at weeks 4 (T1) and 8 (T2). At weeks 0 (T0) and 12 (T3), all participants were included in the analysis. The maximum total score was 44 points. FACT/GOG-Ntx, Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity questionnaire.

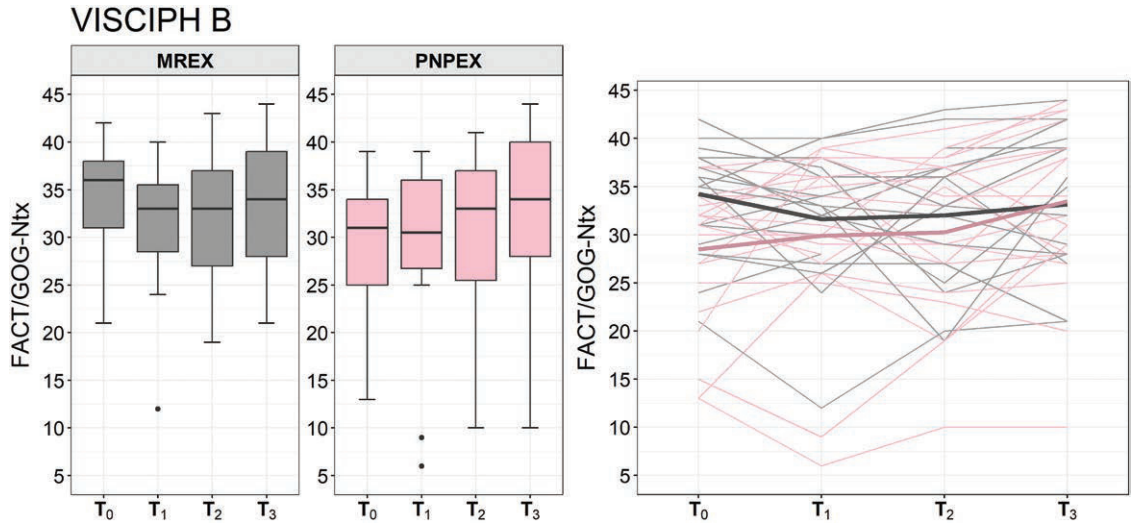


Figure 3. Graph of peripheral polyneuropathy symptoms in the two groups of VISCIPH B over time. Note that incomplete data sets were available at weeks 4 (T1) and 8 (T2). At weeks 0 (T0) and 12 (T3), all participants were included in the analysis. The maximum total score was 44 points. FACT/GOG-Ntx, Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity questionnaire.

Examining the change from T0 to T3 within each group, the majority of participants in the MREX group showed improvement in hand discomfort (negative scores). A pre–post comparison between T0 and T3 within the group yielded a *P* value of 0.064, meaning that the observed improvements in symptoms were not statistically significant. The majority of participants in the PNPEX group experienced improvement from T0 to T3 (negative scores), with only one participant experiencing worsening hand discomfort (positive scores). The within-group comparison indicated a statistically significant improvement in discomfort in this group between T0 and T3 ($P = 0.001$) (Fig. 5).

DISCUSSION

This pilot study primarily evaluated the feasibility of implementing different exercise protocols for PNP of the hands, both as prevention before symptom onset (VISCIPH A) and as treatment after diagnosis (VISCIPH B). Feasibility was assessed according to predefined domains including feasibility of data collection, study acceptability (dropout rate), study safety (occurrence of SAEs), and exercise adherence.

Overall, both interventions demonstrated good feasibility within a clinical oncology setting. In VISCIPH A, 40 of the 50 enrolled participants completed the intervention, with 874 of 960 planned exercise sessions completed (91.0% adherence). In VISCIPH B, 42 of the 63 enrolled participants completed the intervention, with 823 of 960 planned exercise sessions performed (86.7% adherence). Importantly, discontinuations in VISCIPH B were predominantly related to disease progression ($n = 9$) or death ($n = 5$) during the intervention period, reflecting the clinical challenges of conducting exercise trials in patients with active cancer rather than limitations of this intervention's acceptability. Furthermore, completion rates of outcome assessments were high in both studies, with subjective symptom documentation completed in 97.6% of the assessments in VISCIPH A and 94.9% in VISCIPH B. No SAEs related to the intervention or study assessments occurred in either substudy.

The high adherence rates observed in VISCIPH A and B are consistent with previous supervised exercise interventions in oncology populations, including studies targeting CIPN, which have demonstrated good adherence despite treatment-related symptoms and disease burden (12,18,26). Recent systematic reviews further support the feasibility and acceptability of

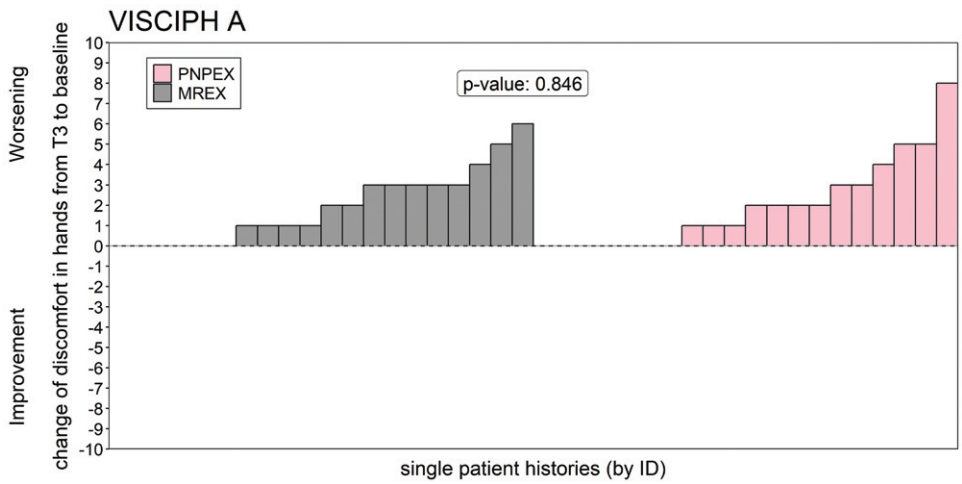


Figure 4. Waterfall chart of the change in hand discomfort for each participant in VISCIPH A from T3 to baseline (numeric rating scale).

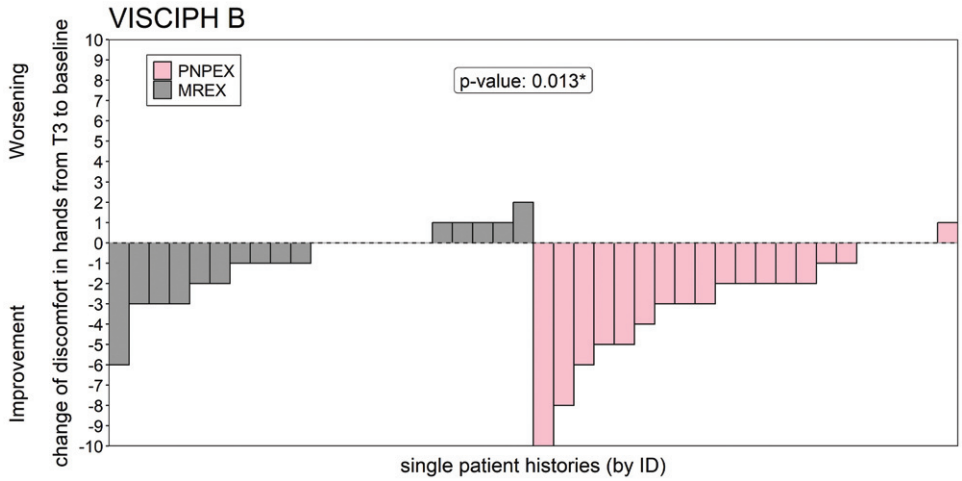


Figure 5. Waterfall chart of the change in hand discomfort for each participant in VISCIPH B from T3 to baseline (numeric rating scale). The asterisk indicates statistical significance ($P < 0.05$).

structured exercise interventions for the prevention and management of CIPN, although intervention protocols and adherence definitions remain heterogeneous across the studies (27,28).

PNP is defined as a predominantly sensory, symmetrical neuropathy caused by toxic damage to the peripheral nerves. This results in symptoms such as numbness, tingling, and burning pain, as well as functional impairment. Beyond these sensory manifestations, PNP significantly interferes with fine motor control, daily activities, and overall quality of life. Recent large-scale reviews underline that PNP remains one of the most burdensome and insufficiently managed long-term toxicities in oncology, frequently persisting beyond completion of treatment and negatively affecting survivorship outcomes (9,10). Despite ongoing research, effective preventive strategies remain limited, reinforcing the need for structured supportive interventions, such as exercise-based approaches. Reported prevalence rates range from 30%–70% depending on the neurotoxic agent and cumulative dose; platinum derivatives and taxanes can reach incidences of up to 85%–90% (2,14).

Exercise approaches previously established for the lower extremities may benefit polyneuropathy in the hands as well. Both measures in this study (PNPEX and MREX) were considered feasible and safe for patients with (expected) PNP in the hands. There was a positive impact of both intervention protocols on the subjective assessment of hand discomfort, indicating lower symptom burden. Both the MREX and PNPEX groups reported significantly reduced symptoms in VISCIPH B. These results provide first indications for the development of treatment for PNP of the upper extremity. The clinical relevance of PNP is a key factor preventing patients from adhering to their planned cancer treatment regimen and optimizing cancer management (29).

FACT/GOG-Ntx and NRS were used to categorize the sensations participants experienced to present relevant patient-oriented outcomes. VISCIPH A showed a reduction in FACT/GOG-Ntx scores under medical therapy as part of the prevention program. Specifically, the MREX group showed less deterioration ($P = 0.094$), with no interaction effect between symptom severity and group assignment. Looking at discomfort in the hands over time, 13 patients were still symptom-free after 3 months of cancer therapy. Both intervention groups showed a significant change ($P = 0.001$) with a mean NRS score of less than 2. In comparison, Dougherty et al (30) found that 100% of patients treated with paclitaxel experienced numbness, and 81.8% reported tingling. Burning pain was less common, occurring in 54.6% of patients (30,31). These findings are corroborated by data from Loprinzi et al (32). PNP related to therapy with platinum derivatives (e.g., oxaliplatin) has an incidence of 85%–90% (33). In the present cohort, approximately one-third of patients remained free of clinically relevant sensory symptoms during the intervention period. Due to the high incidence of treatment-related neuropathy associated with several neurotoxic agents and PNP's known impact on upper-extremity function, activities of daily living, and quality of life, the absence of clinically relevant symptoms throughout the active treatment period may itself be considered a clinically meaningful outcome (25,34). Streckmann et al (12) found that specific exercise programs may not only be among the most effective treatment options for PNP, but also contribute to its prevention, improve quality of life, and positively influence the course of oncological treatment.

Our findings from VISCIPH A highlight the potential benefits of moderate strength and endurance exercises during neurotoxic cancer therapy. However, because the intervention was conducted in the specialized setting of OTT, the observed safety outcomes cannot be directly transferred to unsupervised or nontherapeutic settings during active treatment. However, community-based implementation may be more feasible for patients who have completed treatment or are clinically stable, provided that appropriately trained professionals and adequate safety procedures are in place. Recent evidence suggests that supervised, progressively adapted exercise programs can be successfully incorporated into ongoing chemotherapy regimens without compromising safety or continuity of treatment (35). The 12-wk intervention model used in the present study is consistent with these findings and demonstrates the feasibility of implementing structured exercise throughout neurotoxic therapy.

Regular exercise reduces chronic inflammation, which appears to play a key role in the development of PNP (36). Exercise can lead to the reorganization of brain networks and promote neuronal plasticity (37). Taking the idea of prevention further, going back to the origins of pain, exercise (initially unspecific) can be a strategy for delaying PNP (35). The results of the present study support this assumption. It is possible that the MREX intervention may exert sufficient neuromodulating potential to prevent PNP and influence regenerative and adaptive mechanisms of the muscle spindles, leading to neuronal plasticity (38).

VISCIPH B followed the therapeutic intervention approach and examined changes in preexisting polyneuropathies using the MREX and PNPEX interventions. Looking at the two subjective outcomes within the groups, both FACT/GOG-Ntx and NRS showed significant improvements in the PNPEX group

at 3 months in terms of hand discomfort. The mean MREX scores showed minimal positive changes despite ongoing neurotoxic therapy. Participants in the PNPEX group had a significant advantage compared with the MREX group (FACT/GOG-Ntx: $P = 0.050$; NRS: $P = 0.013$). The present findings suggest that exercise interventions may contribute to either delaying or reducing drug-induced PNP symptoms, and the combination with vibration training can lead to significant changes in existing PNP. These findings may be clinically relevant beyond statistical significance. Participants in VISCIPH B received neurotoxic treatment throughout the intervention period, during which continued symptom progression would generally be expected (2,39). Thus, the observed improvement in neuropathy-related symptoms (FACT/GOG-Ntx) and hand discomfort (NRS) may reflect a meaningful reduction in symptom burden. From a patient perspective, even modest reductions in sensory symptoms and hand discomfort may better facilitate daily activities requiring manual dexterity, such as dressing, preparing food, handling small objects, and using digital devices (3,34,40).

The present findings suggest that different exercise modalities may influence neuropathy-related symptoms differently depending on symptom status and treatment phase. In other words, different types of exercise may affect different symptoms of PNP. For example, sensory symptoms in the feet appear to be prevented or reduced by sensorimotor training, resistance training, and multimodal approaches (combination of sensorimotor, resistance, and endurance) (12,13). With regard to functional limitations in PNP, sensorimotor training appears to improve postural control (including balance), whereas resistance exercise improves muscle strength (13). It may be necessary to differentiate between the potential mechanisms of damage caused by the medication and, in future, to investigate the possibilities of combining both the MREX and PNPEX interventions. These observations may help guide future research aimed at developing more targeted exercise interventions for patients with treatment-related neuropathy. MREX and PNPEX have the potential to treat relevant symptoms of PNP in the hands without further side effects and should therefore be considered as possible supportive therapies for cancer patients.

Strengths and Limitations

This is the first study to our knowledge to apply the findings of lower-limb randomized controlled trials to the upper limb (12,17,26,35,41,42), investigating both the preventive and acute effects of exercise on hand PNP. This clinical trial was conducted during the coronavirus disease 2019 pandemic; exercise sessions took place in a strictly supervised 1:1 setting under defined safety conditions, including vaccination requirements and mandatory FFP2 mask use. Although this article focuses primarily on feasibility, additional objective and functional parameters were collected as part of the VISCIPH study, as described in the Methods section. These multidimensional assessments provide a broader evaluation context that goes beyond the subjective results reported here. The FACT/GOG-Ntx questionnaire included questions not only about the hands, but also about the feet and hearing. In addition, recommendations from the National Cancer Institute task force suggest the use of the CIPN-20 patient-reported instrument because of its sensitivity and focus on patient experience (27).

No formal a priori calculation was conducted because both VISCIPH A and VISCIPH B were designed as exploratory pilot studies. Sample size was determined pragmatically based on feasibility and expected recruitment capacity within the study period. A limitation is the absence of a control group that received usual care or did not exercise. Consequently, the present study cannot draw definitive conclusions about the efficacy of either intervention compared with the natural progression of symptoms or standard oncological care.

The fact that there was no subdivision according to cancer type should not be ignored. Consequently, the participants had different treatment courses and different medications. Polyneuropathies may develop differently depending on the neurotoxic agent used, which may have had an influence on PNP symptoms. To be able to provide a detailed statement on the effectiveness of the two exercise models, a subdivision by medical therapy or active substances that the treatment contains should be carried out in the future.

Based on previous evidence, the duration of the interventions should at least mirror the length of chemotherapy (13). In order for exercise interventions for PNP to be regularly used by cancer patients, the coasting phenomenon, whereby PNP symptoms worsen after chemotherapy, and dose-finding must be addressed. Follow-up studies may highlight the need for long-term exercise interventions.

Conclusions

It is increasingly recognized that PNP is not just a biological problem with peripheral nerve damage and dysfunction; it also includes changes in the brain and psychosocial factors, all of which can be influenced by exercise (27). Given that recent comprehensive reviews have described CIPN as one of the most persistent and insufficiently managed toxicities in oncology, structured exercise interventions may represent a clinically meaningful support strategy within routine cancer care (9,10). Support from an interdisciplinary team is essential. Both exercise interventions described here are safe and feasible for oncology patients and can be used as treatment options for drug-induced PNP of the hands. A combined training consisting of sensorimotor exercises and vibration therapy can be performed with low intensity but high effectiveness and is a promising measure to reduce the side effects of neurotoxic cancer treatments, as shown in VISCIPH B. VISCIPH A showed that none of the exercise programs prevented the occurrence of PNP signs or symptoms, but demonstrated the possibility of minimizing their effects.

ACKNOWLEDGMENTS

The publication of this study does not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine. Author contributions: F.T.B. is the principal investigator of the study. S.S., J.K., and S.H. recruited patients and conducted the intervention. S.S., A.T., F.T.B., T.S., and J.K. drafted the manuscript. S.S., J.K., F.T.B., and T.S. performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST AND SOURCE OF FUNDING

The authors have no conflicts of interest to declare. This work was supported by German Cancer Aid (ID 70113312). Stefanie Siebert and Freerk T. Baumann have received research support from German Cancer Aid.

DATA AVAILABILITY

The informed consent obtained from participants did not include provisions for the public sharing of, or secondary use of, individual-level research data. Therefore, the individual-level dataset cannot be deposited in a publicly accessible repository. Summary results are provided in the manuscript and supplementary material. The analysis code is available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist*. 2015;20(4):411–32. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0044.
2. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–70. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
3. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772–81. doi: 10.1002/ana.24951.
4. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1–8. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
5. Si Z, Zhang S, Yang X, et al. The Association between the incidence risk of peripheral neuropathy and PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment for solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2019;9:866. doi:10.3389/fonc.2019.00866.
6. Tian Y, Gao A, Wen Q, et al. Immune-related neurological toxicities of PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2020;11:595655. doi:10.3389/fimmu.2020.595655.
7. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol*. 2017;8:86. doi:10.3389/fphar.2017.00086.
8. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325–48. doi: 10.1200/JCO.20.01399.
9. Huang Y, Tan T, Liu L, et al. Exercise for reducing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2023;14:1252259. doi:10.3389/fneur.2023.1252259.
10. Wang Z, Zhao B, Li Y, Jing J, Suo L, Zhang G. Comparison of the effects of 19 exercise interventions on symptoms, pain, balance, and muscular strength in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2025;164:105014. doi:10.1016/j.ijnurstu.2025.105014.
11. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med*. 2014;44(9):1289–304. doi: 10.1007/s40279-014-0207-5.
12. Streckmann F, Elter T, Lehmann HC, et al. Preventive effect of neuromuscular training on chemotherapy-induced neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1046–53. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2354.
13. Kleckner IR, Park SB, Streckmann F, Wiskemann J, Hardy S, Mohile N. Clinical and practical recommendations in the use of exercise, physical therapy, and occupational therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: Lustberg M, Loprinzi C, editors. *Diagnosis, Management and Emerging Strategies for Chemotherapy-Induced Neuropathy*. Cham: Springer; 2021. pp. 243–52. doi: 10.1007/978-3-030-78663-2_9.
14. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(6):419–37. doi: 10.3322/caac.21204.
15. Kneis S, Wehrle A, Ilaender A, Volegova-Neher N, Gollhofer A, Bertz H. Results from a pilot study of handheld vibration: exercise intervention reduces upper-limb dysfunction and fatigue in breast cancer patients undergoing radiotherapy: VibBRa study. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(3):717–27. doi: 10.1177/1534735418766615.
16. Ikio Y, Sagari A, Nakashima A, Matsuda D, Sawai T, Higashi T. Efficacy of combined hand exercise intervention in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2022;30(6):4981–92. doi: 10.1007/s00520-022-06846-5. Erratum in: Support Care Cancer. 2022;30(6):4993-6. doi: 10.1007/s00520-022-06946-2.
17. Streckmann F, Lehmann HC, Balke M, et al. Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy-a randomized controlled pilot trial. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2471–8. doi: 10.1007/s00520-018-4531-4.
18. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol*. 2014;25(2):493–9. doi: 10.1093/annonc/mdt568.
19. Calhoun EA, Welshman EE, Chang C-H, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(6):741–8. doi: 10.1111/j.1525-1438.2003.13603.x.
20. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807–19. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
21. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166–91. doi: 10.1093/annonc/mdy152.
22. Siebert S, Kersten J, Tomanek A, Heinz S, Niels T, Baumann FT. Lending a hand: supportive exercise therapy for cancer treatment-induced polyneuropathy of the upper extremity-VISCIPH A. *Support Care Cancer*. 2025;33(8):712. doi:10.1007/s00520-025-09712-2.
23. Siebert S, Kersten J, Man S, et al. Supportive care: comparing exercise interventions for upper extremity polyneuropathy induced by chemo- or immunotherapy: VISCIPH B. *Support Care Cancer*. 2026;34(4):345. doi:10.1007/s00520-026-10459-7.
24. Eldridge SM, Lancaster GA, Campbell MJ, et al. Defining feasibility and pilot studies in preparation for randomised controlled trials: development of a conceptual framework. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150205. doi:10.1371/journal.pone.0150205.
25. Cohen J. Statistical power analysis. *Curr Dir Psychol Sci*. 1992;1(3):98–101. doi: 10.1111/1467-8721.ep10768783.
26. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebin U, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):615–24. doi: 10.1007/s00520-017-3875-5.
27. Gupta A, Kleckner IR, Lustberg MB. Exercise and physical medicine interventions for managing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1053–5. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2367.
28. Kleckner IR, Park SB, Streckmann F, Wiskemann J, Hardy S, Mohile N. Systematic review of exercise for prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: Lustberg M, Loprinzi C, editors. *Diagnosis, Management and Emerging Strategies for Chemotherapy-Induced Neuropathy*. Cham: Springer; 2021. pp. 183–241. doi: 10.1007/978-3-030-78663-2_8.
29. Streckmann F, Balke M, Lehmann HC, et al. The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies: STOP. *BMC Cancer*. 2018;18(1):62. doi:10.1186/s12885-017-3866-4.
30. Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng H-R. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain*. 2004;109(2):132–42. doi: 10.1016/j.pain.2004.01.021.
31. Lustberg M, Loprinzi C, editors. *Diagnosis, Management and Emerging Strategies for Chemotherapy-Induced Neuropathy*. Cham: Springer International Publishing; 2021. 263 p.
32. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1472–8. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0308.
33. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology*. 2006;67(12):2253–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000249344.99671.d4.
34. Tabata A, Kanai M, Horimatsu T, Tsuboyama T, Matsushima K, Kato T. Changes in upper extremity function, ADL, and HRQoL in colorectal cancer patients after the first chemotherapy cycle with oxaliplatin: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer*. 2018;26(7):2397–405. doi: 10.1007/s00520-018-4070-z.
35. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1019–28. doi: 10.1007/s00520-017-4013-0.
36. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607–15. doi: 10.1038/nri3041.
37. Holschneider DP, Yang J, Guo Y, Maarek J-MI. Reorganization of functional brain maps after exercise training: importance of

cerebellar-thalamic-cortical pathway. *Brain Res*. 2007;1184:96–107. doi: 10.1016/j.brainres.2007.09.081.
38. Streckmann F, Balke M, Cavaletti G, et al. Exercise and neuropathy: systematic review with meta-analysis. *Sports Med*. 2022;52(5):1043–65. doi: 10.1007/s40279-021-01596-6.
39. Jordan B, Jahn F, Jordan K. Peripheral neuropathy: from guidelines to clinical practise. *Curr Opin Oncol*. 2025;37(2):168–74. doi: 10.1097/CCO.0000000000001112.
40. Müller J, Weiler M, Schneeweiss A, et al. Preventive effect of sensorimotor exercise and resistance training on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised-controlled trial. *Br J Cancer*. 2021;125(7):955–65. doi: 10.1038/s41416-021-01471-1.
41. Fajardo JAT, Parejo FL. Effectiveness of exercise and physiotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(22):2973. doi:10.3390/healthcare13222973.
42. Wonders KY, Whisler G, Loy H, Holt B, Bohachek K, Wise R. Ten weeks of home-based exercise attenuates symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients. *Health Psychol Res*. 2013;1(3):e28. doi:10.4081/hpr.2013.e28.

Erklärung zum geleisteten Beitrag zu den Publikationen

Hiermit versichere ich, dass ich den wesentlichen Beitrag zu den Erstautor-Publikationen geleistet habe, wie im Folgenden näher beschrieben.

Die erste Publikation mit dem Titel *„Lending a hand: supportive exercise therapy for cancer treatment-induced polyneuropathy of the upper extremity – VISCIPH A"* (Siebert S, Kersten J, Tomanek A, Heinz S, Niels T, Baumann FT) entstand im Rahmen der VISCIPH A-Studie. Das Studiendesign wurde gemeinsam mit Prof. Dr. Freerk T. Baumann entwickelt, der auch die Studienleitung innehatte. Die konzeptionelle Entwicklung der Studie, einschließlich der Entwicklung der Forschungsidee, der Erstellung der Studiensynopse sowie der methodischen Planung und Weiterentwicklung des Studiendesigns, erfolgte maßgeblich durch Jane Kersten und mich. Ich war überwiegend für die organisatorische und inhaltliche Durchführung der Studie verantwortlich. Dies umfasste insbesondere die Studienkoordination, die Rekrutierung und Betreuung der Teilnehmenden, die Durchführung der Interventionen und Assessments.

Die Datenauswertung und die wissenschaftliche Interpretation der Ergebnisse erfolgten ebenfalls maßgeblich durch mich. Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Jane Kersten und Timo Niels durchgeführt. Die Konzeption der Publikation sowie die Erstellung der Tabellen, Abbildungen und des Manuskripts erfolgten ebenfalls federführend durch mich. Ebenso koordinierte ich den Revisions- und Publikationsprozess Die Koautorinnen und Koautoren unterstützten mich währenddessen durch fachliche Beratung, Supervision, kritische Durchsicht und Überarbeitung des Manuskripts sowie durch Freigabe der finalen Version zur Veröffentlichung.

Die zweite Publikation mit dem Titel *„Supportive care: Comparing exercise interventions for upper extremity polyneuropathy induced by chemo- or immunotherapy – VISCIPH B"* (Siebert S, Kersten J, Man S, Heinz S, Leuchte K, Baumann FT) entstand im Rahmen der VISCIPH B-Studie. Die konzeptionelle Entwicklung, die organisatorische und inhaltliche Durchführung der Studie sowie die Datenauswertung und Interpretation der Ergebnisse erfolgten analog zur VISCIPH A-Studie maßgeblich durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte gemeinsam mit Jane Kersten und Dr. Timo Sonntag. Die Erstellung des Manuskripts einschließlich Tabellen und Abbildungen sowie die Koordination des Revisions- und Publikationsprozesses erfolgten federführend durch mich. Die Koautorinnen und Koautoren unterstützten mich durch fachliche Beratung, Supervision, kritische Durchsicht und Überarbeitung des Manuskripts sowie durch Freigabe der finalen Version zur Veröffentlichung.

Die dritte Publikation mit dem Titel *„Polyneuropathy: Exercise therapy to protect the nerves during cancer therapy – VISCIPH A/B"* (Siebert S, Kersten J, Tomanek A, Heinz S, Sonntag T, Baumann FT) ist eine übergreifende wissenschaftliche Arbeit, in der die Ergebnisse der beiden Studien VISCIPH A und VISCIPH B zusammengeführt und im Kontext bewegungstherapeutischer Ansätze zur Prävention und Behandlung Krebstherapie-induzierter Polyneuropathien betrachtet werden.

Mein Eigenanteil umfasste analog zu den beiden vorangegangenen Publikationen die maßgebliche Beteiligung an der Rekrutierung der Studienteilnehmenden und der Durchführung der Interventionen sowie die Mitwirkung an der statistischen Auswertung und wissenschaftlichen Interpretation der Studienergebnisse. Die Erstellung des Manuskripts sowie die Koordination des Revisions- und Publikationsprozesses erfolgten in erster Linie durch mich.

Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherungen gem. § 10 Absatz 2 der Promotionsordnung für das Interdisziplinäre Promotionsstudium Health Sciences der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln,12. März 2020:

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, sind in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Dissertationsschrift noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss der Promotion nicht ohne Genehmigung der / des Vorsitzenden des IPHS-Promotionsausschusses vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Ordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Univ.-Prof. Dr. sportwiss. Freerk Baumann und Frau Dr. sportwiss. Nora Zoth betreut worden.

Darüber hinaus erkläre ich hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Übersicht der Publikationen:

I. Siebert S, Kersten J, Tomanek A, Heinz S, Niels T, Baumann FT. Lending a hand: supportive exercise therapy for cancer treatment-induced polyneuropathy of the upper extremity-VISCIPH A. Support Care Cancer. 2025;33(8):712. doi:10.1007/s00520-025-09712-2 (Impact Faktor: 3.0)
II. Siebert S, Kersten J, Man S, Heinz S, Leuchte K, Baumann FT, Sonntag T. Supportive care: Comparing exercise interventions for upper extremity polyneuropathy induced by chemo- or immunotherapy- VISCIPH B. Support Care Cancer. 2026;34(4):345. doi:10.1007/s00520-026-10459-7 (Impact Faktor: 3.0)
III. Siebert, S., Kersten, J., Tomanek, A., Heinz, S., Sonntag, T., & Baumann, F. T. (2026). Polyneuropathy: Exercise Therapy to Protect the Nerves During Cancer Therapy—VISCIPH A and B. Exercise, Sport and Movement, 5(1), e00075. doi: 10.1249/ESM.0000000000000075

Im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit wurden KI-gestützte Sprachmodelle (z. B. DeepL Write, ChatGPT) unterstützend verwendet. Der Einsatz beschränkte sich auf die sprachliche Überarbeitung, Strukturierung von Textpassagen sowie die Formulierungsvorschläge einzelner Abschnitte. Die inhaltliche Konzeption, wissenschaftliche Bewertung, Interpretation der Ergebnisse sowie die finale Ausarbeitung der Texte erfolgten eigenständig durch die Autorin. Alle verwendeten Quellen wurden eigenständig recherchiert, geprüft und korrekt zitiert.

Ich versichere, dass ich alle Angaben wahrheitsgemäß nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe und verpflichte mich, jedmögliche, die obigen Angaben betreffenden Veränderungen, dem IPHS-Promotionsausschuss unverzüglich mitzuteilen.

09.11.2026 Stefanie Siebert
(Datum) (Klarnamen)