

Faktenblatt: Omega-3-Fettsäuren

August 2023

Methode/ Substanz

Bei den ungesättigten Fettsäuren werden im Hinblick auf positive Auswirkungen für Tumorpatienten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren unterschieden. Neben dem gesundheitsfördernden Charakter von ungesättigten Fettsäuren wurde in den letzten Jahren zunehmend der besondere Stellenwert der Omega-3-Fettsäuren untersucht, Omega-3-Fettsäuren haben eine antientzündliche Wirkung. Aus diesem Grund wird ihr Einsatz zur Verminderung der Kachexie und möglicherweise auch der Fatigue bei Tumorpatienten untersucht.

Die Rolle der Krebsreduktion durch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren wird kontrovers diskutiert. Einige Meta-Analysen weisen eine Risikoreduktion von Krebserkrankungen bei Personen, die Omega-3-Fettsäuren konsumierten nach insbesondere bei Kopf-Hals-Tumoren und Ösophaguskarzinomen (Wang, 2020; Zamani, 2020). In weiteren Meta-Analysen konnte diese dagegen nicht gezeigt werden (Hanson, 2020; Lee, 2020; Shin, 2020; Song, 2020). Verhaltensfaktoren wie Nikotinkonsum und Alkoholkonsum müssen bei der Risikoreduktion durch Omega-3-Fettsäuren mitbetrachtet werden (Chen, 2020).

Darüber hinaus zeigen einzelne Untersuchungen, dass Omega-3-Fettsäuren einen positiven Einfluss auf immunologische Parameter haben können. Deshalb sind diese Fette häufig Teil von perioperativen enteralen oder parenteralen Ernährungslösungen. Die Datenlage hierzu ist heterogen. Einige Studien zeigen eine Verminderung von postoperativen Komplikationen, andere konnten dies bisher nicht bestätigen.

Ein wesentliches Problem stellt die in vielen Studien berichtete niedriger Adhärenz der Patienten bei oraler Gabe dar. In Intent-to-Treat-Analysen ergaben sich häufig keine signifikant positiven Effekte. Teilweise wurden diese nachgewiesen bei per Protokoll-Analyse oder bei denjenigen Patienten, die ein Serumspiegel-Anstieg zeigten.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Ein systematisches Review mit Meta-Analyse aus 41 Artikeln aus prospektiven Kohortenstudien mit 1.197.564 Teilnehmern untersuchte den Zusammenhang zwischen Alpha-Linolensäure (ALA) und dem Mortalitätsrisiko. Während der Nachbeobachtungszeit von 2 bis 32 Jahren wurden 198.113 Todesfälle davon 65.954 durch Krebs registriert. Eine hohe Einnahme von ALA im Vergleich zu einer niedrigen Einnahme war signifikant mit einem etwas höheres Risiko für Krebsmortalität (RR 1,06; 1,02 bis 1,11; $I^2 = 3,8\%$; $n = 10$) assoziiert. In der Dosis-Wirkungs-Analyse war eine Erhöhung der ALA-Aufnahme um 1 g/Tag (entspricht einem Esslöffel Rapsöl oder 0,5 Unzen Walnuss) mit einem um 5% geringeren Risiko für Sterblichkeit an irgendeiner Erkrankung (RR 0,95; 95% CI 0,91 bis 0,99; $I^2 = 76,2\%$; $n=12$) verbunden (Naghshi, 2021).

In einer weiteren Publikation wurden die Ergebnisse aus 17 prospektiven Kohortenstudien, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren im Blut und dem Risiko für die Gesamtmortalität untersucht, berichtet. Über einen Median von 16 Jahren Follow-up traten 15.720 Todesfälle bei 42.466 Personen auf. Die tumorspezifische Mortalität war beim Vergleich der 5. zur 1.Quintile der Spiegel bei ALA, EPA; DPA und EPA plus DPA signifikant erniedrigt (ALA: HR 0.88 (95% CI 0.80–0.98); EPA HR 0.82 (95% CI 0.74–0.91), DPA HR 0.79 95% CI (0.70–0.90) und EPA plus DPA HR 0.87 (95% CI 0.78–0.96)) (Harris, 2021).

Mammakarzinom

In einer populationsbasierten Follow-up Studie aus den USA konnte gezeigt werden, dass ein hoher Verzehr von Omega-3-Fettsäuren mit der Ernährung die Gesamtmortalität bei Patientinnen nach Brustkrebs senkt (Khankari, 2015).

In einer doppelblind placebokontrollierten randomisierten Studie erhielten 48 Frauen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cyclophosphamid-Doxorubicin-5-Fluorouracil (CAF) und Omega-3-Fettsäuren oder Placebo. Endpunkt war die Expression von Ki-67 und VEGF sowie das Gesamtüberleben. In der Interventionsgruppe war Ki-67 vermindert ($p=0,032$), ebenso VEGF ($p=0,041$) und das Gesamtüberleben (HR=0,411, 95%CI 0,201-0,840) und das

krankheitsfreie Überleben verlängert (HR= 0,439, 95%CI: 0,222-0,869) (Darwito, 2019).

Kolorektales Karzinom

In der Nurses' Health Study und der Health Professionals Follow-up Study, wurde prospektiv die krebspezifische und die Gesamtmortalität bei 1659 Patienten mit kolorektalem Karzinom im Verhältnis zum Verzehr mariner Omega-3-Fettsäuren vor und nach der Diagnose untersucht. Eine höhere Zufuhr nach der Diagnose war mit einer niedrigeren karzinomspezifischen Mortalität ($p=0,03$) assoziiert. Beim Vergleich von Patienten, die $<0,10$ g/d mit denen, die mindestens 0,30 g/d zu sich nehmen zeigte sich eine HR von 0,59 (95% CI 0,35-1,01). Patienten, die ihre Zufuhr um mindestens 0,15 g/d erhöhten hatten eine HR von 0,30 (95% CI 0,14-0,64, $p<0,001$). Zur Gesamtmortalität fand sich keine Assoziation (Song, 2017).

In einer randomisierten Studie mit 148 eingeschlossenen Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde eine Omega-3 Fettsäuren-reiche Ernährung ($n=65$) für 7 Tage vor und nach Operation mit einer Kontrollgruppe ($n=60$) untersucht. Es zeigte sich kein Einfluss auf das Gesamtüberleben oder Rezidivraten noch auf spezielle Subgruppen wie Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten (Sorensen, 2020).

Kopf-Hals Karzinom

In einem Cochrane-Review wurden 19 RCTs zu Kopf-Hals-Tumoren mit 1099 Patienten eingeschlossen. Die meisten Studien (12/19) enthielten weniger als 25 Patienten pro Gruppe. Die meisten (16/19) verwendeten eine Immunonutrition mit Arginin in unterschiedlicher Dosierung. Es fand sich kein Unterschied in der Gesamtmortalität (RR 1,33, 95%CI 0,48-3,66; 14 Studien, 776 Patienten; niedrige Qualität der Evidenz) wie auch in der Länge des Krankenhausaufenthaltes oder der Infektionsrate (Howes, 2018).

Pankreaskarzinom

In einer 2:1 randomisierten offene Phase-II-Studie erhielten 68 Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs Gemcitabin und ein mit EPA angereichertes orales Supplement (EPA 1,056 mg 1-2x/d) oder eine Gemcitabin-Monotherapie. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der EPA-Gruppe betrug

35%, während diese der Gemcitabin-Gruppe 19% war. Die medianen Überlebenszeiten betragen 8,2 und 9,7 Monate. Die Hazard Ratio für die EPA-Gruppe betrug 0,79 [95% KI 0,46-1,37] ($p = 0,40$). Die Toxizitäten waren in beiden Gruppen gering und unbedeutend. Vorteilhaftere Wirkungen von EPA auf das Überleben wurden bei Männern, Pankreaskopf- und -schwanz Tumoren und niedrigem CRP beobachtet (Ueno, 2022).

Prostatakarzinom

In einer Studie mit 55 Patienten mit geplanter Prostatektomie wurde eine randomisierte Studie mit einer Diät mit niedrigem Fettgehalt und 3 g Fischöl täglich (Omega-6-/Omega-3-Verhältnis 2/1) oder eine Kontrolldiät (Omega-6-/Omega-3-Verhältnis 15/1) 4-6 Wochen präoperativ durchgeführt. In der pathologischen Aufarbeitung zeigte sich in der Omega-3-Fettsäure-Gruppe eine erniedrigte Proliferationsrate (ki67- Index) (Aronson, 2011).

Wirksamkeit als supportive Therapie

Gewichtsverlust und Kachexie

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

Ein systematisches Review untersuchte die Effekte der zusätzlichen Gabe von Omega-3-Fettsäuren während einer Chemo- und/oder Radiotherapie. Es wurden 10 RCT's analysiert (insgesamt 383 Patienten). Als wichtigster positiver Effekt werden die Gewichtszunahme bzw. der Gewichtserhalt sowie verminderte Entzündungsmarker und Steigerung der Lebensqualität beschrieben (de Aguiar Pastore Silva, 2015).

In einer randomisierten Studie erhielten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die mindestens 5% Gewicht in den vergangenen 6 Monaten abgenommen hatten, in der Interventionsgruppe vor und nach Operation über 28 Tage (perioperativ) ein Supplement mit hochdosierten Omega-3- Fettsäuren oder die standardmäßige Supportivtherapie (Nicht-interventionsgruppe). Die Patientencompliance anhand der

erreichten Eicosapentaensäure (EPA)-level war hoch. Es zeigte sich aber kein positiver Einfluss auf die weitere Gewichtsabnahme (Hanai, 2018).

In einer weiteren Metaanalyse mit 11 Studien (n=977) wurden mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren (n-3 PUFAs) bei Patienten nach gastrointestinalen Tumoroperationen untersucht. Hier zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen einer n-3 PUFA-reichen Ernährung auf den Ernährungszustand, das Auftreten von Lungenentzündungen oder Wundinfektionen während der postoperativen Rekonvaleszenz (Wan, 2020).

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

In einem systematischen Review wurden 7 RCTs eingeschlossen. Die SMDs (95% CI) der Veränderung des Körpergewichts, des Albumins, der Energieaufnahme und der Proteinzufuhr am Ende der Intervention betragen 1,15 (0,50, 1,80), 0,60 (0,11, 1,09), 0,39 (-0,10, 0,89) bzw. 0,27 (-0,04, 0,58) zugunsten der Omega-3-Fettsäure Supplementierung (Tao, 2022).

Lebensqualität

Ein systematisches Review untersuchte die Effekte der zusätzlichen Gabe von Omega-3-Fettsäuren während einer Chemo- und/oder Radiotherapie. Es wurden 10 RCT's analysiert (insgesamt 383 Patienten). Als wichtigster positiver Effekt werden die Gewichtszunahme bzw. der Gewichtserhalt sowie verminderte Entzündungsmarker und Steigerung der Lebensqualität beschrieben (de Aguiar Pastore Silva, 2015).

Neuropathie

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

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 179 Kolonkarzinompatienten erhielten Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin und randomisiert Omega-3-Fettsäuren oder Placebo. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Ausbildung und Schwere einer peripheren Neuropathie in beiden Gruppen ($p=0,017$) (Zhang, 2020).

Andere Symptome

Drei Fallberichte beschreiben eine Verbesserung der unter Bexaroten auftretende Hypertriglyceridämie durch Omega-3-Fettsäuren (Musolino, 2009).

In einer kleinen Gruppe von Patienten mit Ösophaguskarzinom mit neoadjuvanter Chemotherapie wurde eine Omega-3-Fettsäuren-reiche (900 mg/d) mit einer -armen (250 mg/d) enteralen Ernährung über 15 Tage verglichen. Es ergab sich kein Unterschied im Gewichtsverlauf, der Leukopenie- und Neutropenierate. Eine Stomatitis trat signifikant seltener auf ($p=0,018$). Grad 3/4 Diarrhö waren nicht signifikant seltener (16,1% versus 36,7%, $p=0,068$). Anstiege der Leberenzyme (Aspartataminotransferase und Alanineaminotransferase) wurden seltener gesehen ($p=0,012$ und $p=0,015$) (Miyata, 2017).

In einer weiteren randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie wurden Omega-3 Fettsäuren in einer Dosis von 4,3 g/d bei 44 Patientinnen mit Aromataseinhibitor-induzierten Muskel- und Gelenkschmerzen untersucht. Hier zeigte sich kein Unterschied bei den Schmerzen zwischen beiden Gruppen (Lustberg, 2018).

In einer randomisierten Studie erhielten 60 Patienten 6 Monate lang Omega-3-Fettsäuren in einer Dosis von 1000 mg/Ta gegen die frühe Doxorubicin-induzierte Cardiotoxizität). Die systolische Funktion des Herzens blieb bei den mit Omega-3

behandelten Patienten erhalten, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die nach 6 Monaten eine erhebliche Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion aufwies (El Amrousy, 2022).

Interaktionen

Nicht bekannt.

Unerwünschte Wirkungen

Nicht bekannt.

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Als Nahrungsbestandteil sind Omega- 3- Fettsäuren positiv zu bewerten. Insbesondere als Schutz vor Gewichts- und Muskelmassenverlust kommt ihnen vermutlich eine Bedeutung zu. Allerdings ist die Adhärenz bei Fischölkapseln gering. Aus diesem Grund ist die Beratung zu einer an Omega-3-Fettsäuren reichen Ernährung wahrscheinlich sinnvoller.

Ob und wenn ja welche Nebenwirkungen durch Omega-3-Fettsäuren abgemildert werden können, ist noch wenig untersucht. Im Rahmen der Ernährungsempfehlungen sind sie aber ein interessanter Baustein der supportiven Therapie.

Literatur

1. Aronson WJ, Kobayashi N, Barnard RJ, Henning S, Huang M, Jardack PM et al. Phase II prospective randomized trial of a low-fat diet with fish oil supplementation in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(12): 2062-2071.
2. Chen Q, Wang J, Lin J, Chen L, Lin LS, Pan LZ et al. Erythrocyte omega-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with the risk of oral cancer: a case-control study. *Nutrition and Diabetes*. 2020; 10(1): 35.

3. Darwito D, Dharmana E, Riwanto I, Budijitno S, Suwardjo S, Purnomo J et al. Effects of Omega-3 Supplementation on Ki-67 and VEGF Expression Levels and Clinical Outcomes of Locally Advanced Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant CAF Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial Report. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(3): 911-916.
4. de Aguiar Pastore Silva J. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2015; 34(3): 359-366.
5. Delpino FM, Figueiredo LM. Effects of omega-3 supplementation on lean body mass in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2022; 76(12): 1636-1645.
6. El Amrousy D, El-Afify D, Khedr R, Ibrahim AM. Omega 3 fatty acids can reduce early doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer.* 2022; 69(7): e29496.
7. Ghoreishi Z. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC cancer.* 2012; 12(1).
8. Hanai N, Hanai N, Terada H, Hirakawa H, Suzuki H. Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of omega-3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. *Japanese journal of clinical oncology.* 2018; 48(4): 356-361.
9. Hanson S, Thorpe G, Winstanley L, Abdelhamid AS, Hooper L, group P. Omega-3, omega-6 and total dietary polyunsaturated fat on cancer incidence: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *British journal of cancer.* 2020; 122(8): 1260-1270.
10. Harris WS, Tintle NL, Imamura F, Qian F, Korat AVA, Marklund M et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. *Nature communications.* 2021; 12(1): 2329.
11. Howes N, Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane database of systematic reviews.* 2018; (8).
12. Khankari NK. Dietary intake of fish, polyunsaturated fatty acids, and survival after breast cancer: A population-based follow-up study on Long Island, New

- York Fish, PUFAs, and Breast Cancer Survival. *Cancer*. 2015; 121(13): 2244-2252.
13. Lee KH, Seong HJ, Kim G, Jeong GH, Kim JY, Park H et al. Consumption of Fish and omega-3 Fatty Acids and Cancer Risk: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 2020; 11(5): 1134-1149.
 14. Lustberg MB, Orchard TS, Reinbolt R, Andridge R, Pan X, Belury M et al. Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 167(3): 709-718.
 15. Miyata H, Yano M, Yasuda T, Yamasaki M, Murakami K, Makino T et al. Randomized study of the clinical effects of omega-3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Nutrition*. 2017; 33: 204-210.
 16. Murphy RA. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011; 117(8): 1775-1782.
 17. Musolino A. Hypertriglyceridaemia with bexarotene in cutaneous T cell lymphoma: the role of omega-3 fatty acids. *British journal of haematology*. 2009; 145(1): 84-86.
 18. Naghshi S, Aune D, Beyene J, Mobarak S, Asadi M, Sadeghi O. Dietary intake and biomarkers of alpha linolenic acid and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021; 375: n2213.
 19. Shin A, Cho S, Sandin S, Lof M, Oh MY, Weiderpass E. Omega-3 and -6 Fatty Acid Intake and Colorectal Cancer Risk in Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2020; 52(3): 848-854.
 20. Song M, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Dushkes R, Gordon D et al. Effect of Supplementation with Marine omega-3 Fatty Acid on Risk of Colorectal Adenomas and Serrated Polyps in the US General Population: A Prespecified Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020; 6(1): 108-115.

21. Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, Fuchs CS et al. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut*. 2017; 66(10): 1790-1796.
22. Sorensen LS, Rasmussen SL, Calder PC, Yilmaz MN, Schmidt EB, Thorlacius-Ussing O. Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer. *BJs open*. 2020; 4(4): 678-684.
23. Tao X, Zhou Q, Rao Z. Efficacy of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Lung Cancer Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy: A Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2022; 2022: 6564466.
24. Ueno M, Sugimori K, Taguri M, Ohkawa S, Kobayashi S, Miwa H et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine Monotherapy vs. Gemcitabine with an EPA-Enriched Oral Supplement in Advanced Pancreatic Cancer. *Nutrition and cancer*. 2022; 74(1): 122-130.
25. Wan GY, Zheng LY, Li HQ, Yuan H, Xue H, Zhang XY. Effects of enteral nutritional rich in n-3 polyunsaturated fatty acids on the nutritional status of gastrointestinal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 74(2): 220-230.
26. Wang J, Zhang Y, Zhao L. Omega-3 PUFA intake and the risk of digestive system cancers: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2020; 99(19): e20119.
27. Zamani SA, McClain KM, Graubard BI, Liao LM, Abnet CC, Cook MB et al. Dietary Polyunsaturated Fat Intake in Relation to Head and Neck, Esophageal, and Gastric Cancer Incidence in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2020; 189(10): 1096-1113.
28. Zhang X, Chen H, Lu Y, Xu C, Yao W, Xu L et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by omega-3 PUFAs: A double-blind randomized study of patients receiving oxaliplatin combined with capecitabine for colon cancer. *Medicine*. 2020; 99(50): e23564.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren,

wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.